



**„FILGOTYNIB (JYSELECA®)
STOSOWANY W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW
Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW**

Uzupełnienie danych klinicznych

Kinga Krawczyk
Katarzyna Śladowska
Paweł Kawalec

Kraków, listopad 2022

Niniejsze uzupełnienie danych klinicznych do analizy problemu decyzyjnego oraz analizy klinicznej powstało w odpowiedzi na pismo w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce (sygnatura pisma OT.4231.50.2022.TG.3) dla wniosku o objęcie refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego:

- **Jyseleca, Filgotinibum, tabletki powlekane, 200 mg, 30 tabl. w butelce, kod GTIN: 05391507146779,**

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”.

Spis treści

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH UZUPEŁNIENIA ANALIZY KLINICZNEJ.....	2
1. Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada.....	6
2. Dane z referencji odnalezionych przez Agencję, po dacie ostatniego przeszukania baz danych w ramach przeglądu systematycznego w analizie klinicznej	9
a) Przeglądy systematyczne.....	9
b) Zintegrowane analizy dotyczące bezpieczeństwa filgotynibu	29
c) Dodatkowe referencje do włączonego badania FINCH 1	39
d) Faza przedłużona badań FINCH – badanie FINCH 4	49
e) Badanie obserwacyjne	66
3. Rekomendacja szwedzkiej agencji TLV dla filgotynibu.....	67
4. Diagramy selekcji badań do Analizy klinicznej zgodne z PRISMA.....	68

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH UZUPEŁNIENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology</i> ; Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne
ACR20/50/70	Kryteria odpowiedzi na leczenie według <i>American College of Rheumatology</i> , oznaczające poprawę objawów choroby o 20%/50%/70%
ADA	Adalimumab
AE	Działania niepożądane
AESI	Działania niepożądane szczególnego zainteresowania (o szczególnym znaczeniu)
AMSTAR	ang. <i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i> ; Skala do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych
ALAT	Aminotransferaza alaninowa
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
ASTE	Tętnicze układowe zdarzenia zakrzepowe
BL	Wartość wyjściowa (baseline)
bDMARD(s)	ang. <i>Biologic disease-modifying antirheumatic drug(s)</i> ; Biologiczny(e) lek(i) przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence interval</i> ; Przedział ufności
CFB	Zmiana względem wartości wyjściowych
CDAI	ang. <i>Clinical Disease Activity Index</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Indeks klinicznej aktywności choroby
csDMARD(s)	ang. <i>Conventional Synthetic Disease-modifying Antirheumatic Drug(s)</i> ; Konwencjonalny(e) syntetyczny(e) lek(i) przeciwreumatyczny(e) modyfikujący(e) przebieg choroby
CPK	ang. <i>Creatine Phosphokinase</i> ; Fosfokinaza kreatynowa
DAS28	ang. <i>Disease activity score in 28 joints</i> Wskaźnik aktywności choroby mierzony dla 28 stawów
DMARD(s)	ang. <i>Disease-modifying antirheumatic drug(s)</i> ; Lek(i) przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
DAS-28-CRP	ang. <i>Disease activity score with C-reactive protein</i> ; Wskaźnik aktywności choroby mierzony dla 28 stawów na podstawie białka C-reaktywnego
DAS-28-ESR	ang. <i>Disease activity score with erythrocyte sedimentation rate</i> ; Wskaźnik aktywności choroby mierzony dla 28 stawów na podstawie szybkości sedymentacji erytrocytów
DVT	ang. <i>Deep vein thrombosis</i> ; Zakrzepica żył głębokich
EAIR	ang. <i>Exposure-adjusted incidence rates</i> ; Współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję
ESR	ang. <i>Erythrocyte sedimentation rate</i> ; Wskaźnik opadania erytrocytów [odczyn Biernackiego]
EULAR	ang. <i>European League Against Rheumatism</i> ; Europejska Liga Przeciwko Reumatyzmowi
FACIT-F	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i> ; Ocena funkcjonalna terapii chorób przewlekłych – dla zmęczenia
FIL	Filgotynib
FIL100	Filgotynib stosowany w dawce 100 mg
FIL200	Filgotynib stosowany w dawce 200 mg
GERD	Choroba refluksowa przełyku
HAQ	ang. <i>Health Assessment Questionnaire</i> ; Kwestionariusz do oceny jakości życia
HAQ-DI	ang. <i>Health Assessment Questionnaire – Disability Index</i> ; Kwestionariusz do oceny jakości życia – wskaźnik niepełnosprawności
Hb	Hemoglobina
hsCRP	ang. <i>C-reactive protein</i> ; Białko C-reaktywne, poziom białka c-reaktywnego – badanie o wysokiej czułości
HSV	Wirus opryszczki pospolitej
IR	ang. <i>Incidence rate</i> ; Współczynnik częstości (współczynnik zapadalności)
IR	ang. <i>Irresponsible</i> ; Pacjenci nieodpowiadający na leczenie
IS	Istotny statystycznie [wynik istotny statystycznie]
ITT	ang. <i>Intention to treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
IV	Podanie dożylnie leku
IQR	ang. <i>Interquartile range</i> ; Rozstęp międzykwartyłowy
JAK	ang. <i>Janus-activated kinases</i> ; Kinazy Janusowe
LDL	ang. <i>Low-density lipoprotein</i> ; Lipoproteiny niskiej gęstości
LTE	ang. <i>Long-term extension</i> ; Długoterminowa (długofalowa) faza przedłużona
MACE	ang. <i>Major adverse cardiovascular events</i> ; Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe
mg	Miligram

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
mITT	ang. <i>Modified intention to treat</i> ; Zmodyfikowana analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
MTX	Metotreksat
mTSS	ang. <i>Modified total Sharp score</i> ; Zmodyfikowana całkowita punktacja wg Sharpa
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NNT	ang. <i>Number needed to treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NMSC	ang. <i>Non-melanoma skin cancers</i> ; Nieczerńiakowe nowotwory skóry
OI	Zakażenia/infekcje oportunistyczne
OR	ang. <i>Odds ratio</i> ; Iloraz szans
OR Peto	ang. <i>Peto Odds ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PBO	Placebo
PE	ang. <i>Pulmonary embolism</i> ; Zatorowość płucna
PPF	Czynniki złej prognozy
PGA	ang. <i>Physician's global assessment of disease activity</i> ; Ocena aktywności choroby wg lekarza
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
PrI	Przedział predykcji
PS	ang. <i>Parental study</i> ; Badanie macierzyste
PYE	ang. <i>Patient-Years of Exposure</i> ; Pacjento-lata ekspozycji
RCT	ang. <i>Randomized clinical trial</i> ; Badanie kliniczne z randomizacją
RZS	Reumatoidalne zapalenie stawów
SCO	Standardowa opieka
SD	ang. <i>Standard deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SDAI	ang. <i>Simplified Disease Activity Index</i> ; Uproszczony indeks aktywności choroby
SF-36	ang. <i>Short Form (36) Health Survey</i> ; Krótki 36-elementowy kwestionariusz do oceny jakości życia
SF-36 MCS	ang. <i>Short Form (36) Health Survey - Mental Component Score</i> ; Krótki 36-elementowy kwestionariusz do oceny jakości życia — ocena komponentu psychicznego
SF-36 PCS	ang. <i>Short Form (36) Health Survey - Physical Component Score</i> ; Krótki 36-elementowy kwestionariusz do oceny jakości życia - ocena komponentu fizycznego
SGA	ang. <i>Subject's global assessment of disease activity</i> ; Ocena aktywności choroby wg pacjenta
TB	ang. <i>Tuberculosis</i> ; Gruźlica
TEAE	ang. <i>Treatment emergent adverse event</i> ; Zdarzenie niepożądane zaistniałe w czasie leczenia
TNF	ang. <i>Tumor necrosis factor</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Czynnik martwicy nowotworu
tsDMARD(s)	ang. <i>Targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug(s)</i> ; Celowane syntetyczne lek(i) przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
URTI	Infekcja górnych dróg oddechowych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> Wizualna skala analogowa
WMD	ang. <i>Weighted mean difference</i> ; Średnia ważona różnica
WPAI-OWI	ang. <i>Work productivity and activity impairment questionnaire—overall work impairment</i> ; Kwestionariusz upośledzenia wydajności pracy i aktywności - ogólne upośledzenie pracy

1. Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada

Poniżej przedstawiono dane z Obwieszczenia, odnoszące się do sposobu refundacji aktualnych komparatorów dla filgotynibu we wnioskowanym wskazaniu (w ramach programu lekowego B.33).

Tabela 1. Sposób refundacji komparatorów dla filgotynibu na podstawie wykazu leków refundowanych (stan na listopad 2022).

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać), zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Adalimumabum	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 1 amp.-strzyk. 0,4 ml	1050.1, blokery TNF - adalimumab	452,06	474,66	380,31	bezpłatny
	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strzyk. 0,8 ml		1808,22	1898,63	1521,25	
	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz. + 2 gaziki nasączone alkoholem		2455,11	2577,87	1521,25	
	Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg, 2 amp. - strzyk. z zabezpieczeniem		1944,00	2041,20	1521,25	
	Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg, 2 wstrzykiwacze		1944,00	2041,20	1521,25	
	Idacio, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 1 fiol. 0,8 ml + 1 strzyk. + 1 igła + 1 nasadka + 2 gaziki		762,53	800,66	760,63	
	Idacio, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 40 mg, 2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki		1448,81	1521,25	1521,25	
	Idacio, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg, 2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki		1448,81	1521,25	1521,25	
Baricitinibum	Olumiant, tabl. powl., 2 mg, 35 szt.	1192.0, Baricytynib	5194,85	5454,59	5454,59	bezpłatny
	Olumiant, tabl. powl., 4 mg, 35 szt.		5194,85	5454,59	5454,59	
Certolizumabum pegol	Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strz., 200 mg/ml, 2 amp.-strz.	1104.0, Certolizumab pegol	2957,70	3105,59	3105,59	bezpłatny

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać), zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Etanerceptum	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml, 4 fiole. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiole. + 8 gazików	1050.21, blokery TNF - etanercept - 2	550,80	578,34	578,34	bezpłatny
	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml, 4 fiole. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiole. + 8 gazików		1377,00	1445,85	1445,85	
	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg, 4 amp.-strzyk. 0,5 ml		1026,00	1077,30	1077,30	
	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 4 amp.-strzyk.		2052,00	2154,60	2154,60	
	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 4 wstrzykiwacze 1 ml		2052,00	2154,60	2154,60	
Golimumabum	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 1 wstrzykiwacz	1050.4, blokery TNF - golimumab	2772,63	2911,26	2911,26	bezpłatny
Infliximabum	Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiole.	1050.3, blokery TNF - infliksimab	939,60	986,58	782,46	bezpłatny
	Zessly, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiole.		810,00	850,50	782,46	
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiole.po 10 ml	1035.0, Rituximabum	2199,64	2309,62	1087,51	bezpłatny
	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiole.po 50 ml		5500,55	5775,58	2718,77	
	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiole.po 10 ml		1035,72	1087,51	1087,51	
	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiole.po 50 ml		2589,30	2718,77	2718,77	
	Ruxience, koncentrat do sporządzania		476,28	500,09	500,09	

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać), zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
	roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.po 10 ml					
	Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol.po 50 ml		2381,40	2500,47	2500,47	
Tocilizumabum	RoActemra, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg/ml, 4 amp.-strz. Po 0,9 ml	1106.0, Tocilizumab	2948,40	3095,82	3095,82	bezpłatny
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml		1053,00	1105,65	1105,65	
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 20 ml		2106,00	2211,30	2211,30	
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 4 ml		421,20	442,26	442,26	
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml		1053,00	1105,65	1105,65	
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 20 ml		2106,00	2211,30	2211,30	
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 4 ml		421,20	442,26	442,26	
Tofacitinibum	Xeljanz, tabl. powl., 5 mg, 56 szt.	1193.0, Tofacytynib	2916,00	3061,80	3061,80	bezpłatny
Upadacitinibum	Rinvoq, tabl. o przedł. uwalnianiu, 15 mg, 28 szt.	1244.0, Upadacytynib	3341,52	3508,60	3508,60	bezpłatny

Źródło: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia--20-pazdziernika-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2022-r>

2. Dane z referencji odnalezionych przez Agencję, po dacie ostatniego przeszukania baz danych w ramach przeglądu systematycznego w analizie klinicznej

W niniejszym rozdziale przedstawiono metodykę oraz wyniki z referencji zidentyfikowanych przez Agencję w wyniku przeszukania medycznych baz danych, przeprowadzonego po dacie ostatniego przeszukania w ramach Analizy klinicznej. Wyszczególnione referencje przedstawiono w podziale na: przeglądy systematyczne, dane odnoszące się do dodatkowej oceny bezpieczeństwa (zintegrowane analizy dotyczące bezpieczeństwa) oraz badania pierwotne (dodatkowe referencje do badań już opisanych w ramach Analizy klinicznej oraz referencje do badań nowo opublikowanych).

a) Przeglądy systematyczne

- [1] Alves C., Penedones A., Mendes D., i Marques F.B. „Risk of Cardiovascular and Venous Thromboembolic Events Associated with Janus Kinase Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis”. *Journal of Clinical Rheumatology* 28, nr 2 (2022): 69–76. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001804>. [suplement: https://journals.lww.com/jclinrheum/Fulltext/2022/03000/Risk_of_Cardiovascular_and_Venous_Thromboembolic.3.aspx?casa_token=otLDkR1QaPgAAAAA:aweMpvuARwDuwHHAC9f3K2YcDmCgp796BzYbGvuqECcmY--e5JYrpPFXUy9GFhP5ddh98IG0Wpj6IiRqe-nqYFU)]
- [2] Cacciapaglia F., Venerito V., Stano S., Fornaro M., Lopalco G., i Iannone F. „Comparison of Adalimumab to Other Targeted Therapies in Rheumatoid Arthritis: Results from Systematic Literature Review and Meta-Analysis”. *Journal of Personalized Medicine* 12, nr 3 (2022): 353. <https://doi.org/10.3390/jpm12030353>.
- [3] Toth L., Juhasz M.F., Szabo L., Abada A., Kiss F., Hegyi P., Farkas N., Nagy G., i Helyes Z. „Janus Kinase Inhibitors Improve Disease Activity and Patient-Reported Outcomes in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of 24,135 Patients”. *International Journal of Molecular Sciences* 23, nr 3 (2022): 1246. <https://doi.org/10.3390/ijms23031246>.
- [4] Wang Y, Yu L, Ma D, Lu L, Liu B, Liu Z, Ren J, Chu T, i Pan L. „Efficacy and safety of filgotinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs): A meta-analysis of randomized controlled trials.” *ARP Rheumatology* 2022; 3: 230-243 https://www.arprheumatology.com/files/article/1424_efficacy_and_safety_of_filgoti_file.pdf

Tabela 2. Metody przeprowadzenia i kluczowe wyniki opracowań wtórnych, uwzględniających zastosowanie filgotynibu w populacji pacjentów z aktywnym RZS pomimo stosowania DMARDs.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski										
Przeglądy systematyczne z meta-analizą													
<p>Alves i wsp. 2022 [1]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: WYSOKA</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Ocena ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych związanych ze stosowaniem inhibitorów kinazy janusowej (JAK) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów przyjmujący jeden z inhibitorów kinazy janusowej.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, EMBASE, Cochrane Controlled Register of Trials i ClinicalTrials.gov zostały przeszukane od ich powstania do 1 lipca 2021 r.;</p> <p>- bibliograficzne listy referencyjne wszystkich odpowiednich badań, przeglądów systematycznych i metaanaliz zostały ręcznie przeszukane w celu zidentyfikowania dodatkowych kwalifikujących się badań,</p> <p>- w strategii wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe odnoszące się do populacji oraz ocenianych interwencji.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania randomizowane fazy II i III;</p> <p>- populacja: badania oceniające pacjentów z rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów w oparciu o kryteria <i>American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR)</i>;</p> <p>- interwencja: uwzględniono tylko badania oceniające wpływ JAK w leczeniu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów;</p> <p>- komparatory: badania porównujące interwencję z placebo, aktywnym leczeniem (DMARD) lub brakiem leczenia;</p> <p>- wyniki: dowolny incydent sercowo-naczyniowy: dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, choroba tętnic szyjnych, tętniak aorty, choroby naczyń mózgowych (udar i przemijający atak niedokrwienny), żylna choroba zakrzepowo-zatorowa i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; MACE: zawał mięśnia sercowego, incydent naczyniowo-mózgowy (udar niedokrwienny)</p>	<p>Przeszukiwanie baz danych wykazało 6 760 pozycji. Po wykluczeniu duplikatów i innych badań o nieodpowiednim projekcie, 42 badania spełniły kryteria włączenia. Większość badań obejmowała pacjentów w ramach terapii podstawowej csDMARDs (n=28) i porównywała terapię za pomocą JAK z placebo (n=35).</p> <p><u>Z uwagi na cel niniejszej analizy przedstawiono wyniki dla porównania filgotynibu z adalimumabem, tofacytynibem, baricytynibem i upadacytynibem, będącymi jego komparatorami.</u></p> <p>Profil bezpieczeństwa</p> <p>- nie zaobserwowano różnic między terapiami pod względem ryzyka wystąpienia poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE). Prawdopodobieństwo wystąpienia oparte na rankingu SUCRA wynosi dla filgotynibu=0,108, baricytynibu=0,028, tofacytynibu=0,014, upadacytynibu=0,001 i dla adalimumabu=0,000.</p> <p>Porównanie ryzyka wystąpienia poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych pomiędzy filgotynibem a adalimumabem, tofacytynibem, baricytynibem i upadacytynibem.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Filgotynib vs poniższa terapia</th> <th>Średnia z 95% przedziałem ufności [CI] oraz 95% przedziałem predykcji (PrI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Adalimumab</td> <td>0,29 [0,03; 2,98] (0,02; 3,60)</td> </tr> <tr> <td>Tofacytynib</td> <td>1,22 [0,12; 12,15] (0,10; 14,66)</td> </tr> <tr> <td>Baricytynib</td> <td>0,79 [0,06; 10,52] (0,05; 13,00)</td> </tr> <tr> <td>Upadacytynib</td> <td>2,01 [0,19; 21,76] (0,15; 26,43)</td> </tr> </tbody> </table> <p>- nie zaobserwowano różnic między terapiami JAK pod względem ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Prawdopodobieństwo wystąpienia ryzyka oparte na rankingu SUCRA sugeruje, że prawdopodobnie najbezpieczniejszym lekiem z analizowanych jest filgotynib=0,042 a następnie tofacytynib=0,008, baricytynib=0,001, upadacytynib=0,000 i adalimumab=0,000.</p>	Filgotynib vs poniższa terapia	Średnia z 95% przedziałem ufności [CI] oraz 95% przedziałem predykcji (PrI)	Adalimumab	0,29 [0,03; 2,98] (0,02; 3,60)	Tofacytynib	1,22 [0,12; 12,15] (0,10; 14,66)	Baricytynib	0,79 [0,06; 10,52] (0,05; 13,00)	Upadacytynib	2,01 [0,19; 21,76] (0,15; 26,43)
			Filgotynib vs poniższa terapia	Średnia z 95% przedziałem ufności [CI] oraz 95% przedziałem predykcji (PrI)									
Adalimumab	0,29 [0,03; 2,98] (0,02; 3,60)												
Tofacytynib	1,22 [0,12; 12,15] (0,10; 14,66)												
Baricytynib	0,79 [0,06; 10,52] (0,05; 13,00)												
Upadacytynib	2,01 [0,19; 21,76] (0,15; 26,43)												

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																				
		<p>i krwotoczny) lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe : zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich;</p> <p>- czas: nie zastosowano żadnych ograniczeń co do długości obserwacji;</p> <p>- język: uwzględniono tylko badania zgłoszone w języku angielskim.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- brak danych.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u></p> <p>Abatacept, adalimumab, baricytynib, elsubrutynib, baricytynib, filgotynib, metotreksat, peficitynib, pf-06650833, placebo, tofacytynib, upadacytynib.</p>	<p>Porównanie ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej pomiędzy filgotynibem a adalimumabem, tofacytynibem, baricytynibem i upadacytynibem.</p> <table border="1" data-bbox="1115 284 2029 612"> <thead> <tr> <th data-bbox="1115 284 1424 360">Filgotynib vs niższa terapia</th> <th data-bbox="1424 284 2029 360">Średnia z 95% przedziałem ufności [CI] oraz 95% przedziałem predykcji (PrI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1115 360 1424 424">Adalimumab</td> <td data-bbox="1424 360 2029 424">0,31 [0,02; 3,92] (0,02; 4,90)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1115 424 1424 488">Tofacytynib</td> <td data-bbox="1424 424 2029 488">0,85 [0,07; 10,28] (0,06; 12,79)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1115 488 1424 552">Baricytynib</td> <td data-bbox="1424 488 2029 552">0,36 [0,02; 6,53] (0,02; 8,41)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1115 552 1424 612">Upadacytynib</td> <td data-bbox="1424 552 2029 612">1,82 [0,15; 22,45] (0,12; 27,96)</td> </tr> </tbody> </table> <p>- nie zaobserwowano różnic między terapiami pod względem ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia sercowo-naczyniowego. Według rankingu SUCRA prawdopodobnie najbezpieczniejszym lekiem jest filgotynib (SUCRA=0,113) a następnie baricytynib=0,025, tofacytynib=0,012, adalimumab=0,001 i upadacytynib=0,000.</p> <p>Porównanie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia sercowo-naczyniowego pomiędzy filgotynibem a adalimumabem, tofacytynibem, baricytynibem i upadacytynibem.</p> <table border="1" data-bbox="1115 865 2029 1193"> <thead> <tr> <th data-bbox="1115 865 1424 941">Filgotynib vs niższa terapia</th> <th data-bbox="1424 865 2029 941">Średnia z 95% przedziałem ufności [CI] oraz 95% przedziałem predykcji (PrI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1115 941 1424 1005">Adalimumab</td> <td data-bbox="1424 941 2029 1005">0,44 [0,06; 3,26] (0,05; 3,84)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1115 1005 1424 1069">Tofacytynib</td> <td data-bbox="1424 1005 2029 1069">1,36 [0,19; 9,75] (0,16; 11,45)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1115 1069 1424 1133">Baricytynib</td> <td data-bbox="1424 1069 2029 1133">0,74 [0,08; 6,53] (0,07; 7,80)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1115 1133 1424 1193">Upadacytynib</td> <td data-bbox="1424 1133 2029 1193">2,23 [0,31; 16,23] (0,26; 19,09)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ogólne wnioski:</p> <p>W przeglądzie systematycznym i meta-analizie nie wykazano zwiększonego ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych i zakrzepowo-zatorowych wśród pacjentów z reumatoidalnym</p>	Filgotynib vs niższa terapia	Średnia z 95% przedziałem ufności [CI] oraz 95% przedziałem predykcji (PrI)	Adalimumab	0,31 [0,02; 3,92] (0,02; 4,90)	Tofacytynib	0,85 [0,07; 10,28] (0,06; 12,79)	Baricytynib	0,36 [0,02; 6,53] (0,02; 8,41)	Upadacytynib	1,82 [0,15; 22,45] (0,12; 27,96)	Filgotynib vs niższa terapia	Średnia z 95% przedziałem ufności [CI] oraz 95% przedziałem predykcji (PrI)	Adalimumab	0,44 [0,06; 3,26] (0,05; 3,84)	Tofacytynib	1,36 [0,19; 9,75] (0,16; 11,45)	Baricytynib	0,74 [0,08; 6,53] (0,07; 7,80)	Upadacytynib	2,23 [0,31; 16,23] (0,26; 19,09)
Filgotynib vs niższa terapia	Średnia z 95% przedziałem ufności [CI] oraz 95% przedziałem predykcji (PrI)																						
Adalimumab	0,31 [0,02; 3,92] (0,02; 4,90)																						
Tofacytynib	0,85 [0,07; 10,28] (0,06; 12,79)																						
Baricytynib	0,36 [0,02; 6,53] (0,02; 8,41)																						
Upadacytynib	1,82 [0,15; 22,45] (0,12; 27,96)																						
Filgotynib vs niższa terapia	Średnia z 95% przedziałem ufności [CI] oraz 95% przedziałem predykcji (PrI)																						
Adalimumab	0,44 [0,06; 3,26] (0,05; 3,84)																						
Tofacytynib	1,36 [0,19; 9,75] (0,16; 11,45)																						
Baricytynib	0,74 [0,08; 6,53] (0,07; 7,80)																						
Upadacytynib	2,23 [0,31; 16,23] (0,26; 19,09)																						

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski								
			zapaleniem stawów, którzy są leczeni inhibitorami JAK. Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące filgotynibu i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.								
Cacciapaglia i wsp. 2022 [2] Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA	<u>Cel przeglądu:</u> Ocena względnej skuteczności i bezpieczeństwa różnych terapii celowanych w porównaniu z adalimumabem w uzyskaniu 50% odpowiedzi wg <i>American College of Rheumatology</i> (ACR50) po 24 tygodniach leczenia u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS). <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z RZS, z wcześniejszym nieskutecznym leczeniem metotreksatem (MTX).	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - przeszukano bazy MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library oraz Clinicaltrials.gov do czerwca 2021 r.; - w strategii wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe odnoszące się do populacji oraz ocenianych interwencji. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania randomizowane fazy III; - badania porównujące adalimumab z innymi terapiami celowanymi u pacjentów z aktywnym RZS i niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze csDMARD przez co najmniej 3 miesiące, tj. badania porównujące adalimumab lub adalimumab + MTX z innymi b- lub ts-DMARD ± MTX; - artykuły napisane w języku angielskim. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - badania porównujące grupy leczenia mieszanego lub zmianę leku na alternatywny przed 24 tygodniem leczenia. <u>Oceniane interwencje:</u> abatacept, adalimumab, baricytynib, certolizumab pegol, filgotynib, metotreksat, sarilumab, tocilizumab, tofacytynib, upadacytynib.	Łącznie zidentyfikowano 1 037 artykułów naukowych, po odrzuceniu duplikatów zostało 629 artykułów a dane kwalifikowalności zgodnie z punktem końcowym będącym przedmiotem zainteresowania spełniło 25 badań. Artykuły naukowe, które zakwalifikowały się do badania, obejmowały 16 badań randomizowanych oceniających adalimumab w monoterapii lub terapii skojarzonej, analizujące 8 743 pacjentów z RZS (6484 w terapii skojarzonej i 2259 w monoterapii). Wśród badań, w których leczeniem referencyjnym była terapia skojarzona adalimumabu i metotreksatu (MTX), w czterech porównywano adalimumab z jego lekami biopodobnymi, w dwóch badaniach z tofacytynibem, a po jednym badaniu z abataceptem, certolizumabem pegol, baricytynibem, upadacytynibem i filgotynibem. Spośród badań, w których leczeniem referencyjnym była monoterapia adalimumabu, w trzech badaniach porównywano adalimumab z lekiem biopodobnym i po jednym odpowiednio dla tocilizumabu i sarilumabu. <u>Z uwagi na cel niniejszej analizy przedstawiono wyniki ogólne, z wyszczególnieniem porównania adalimumabu z filgotynibem.</u> <u>Skuteczność kliniczna</u> - wśród strategii leczenia skojarzonego z metotreksatem, upadacytynib zajął pierwsze miejsce z najkorzystniejszą SUCRA w zakresie wskaźnik odpowiedzi ACR50 po 24 tygodniach leczenia (SUCRA=0,8871), podczas gdy baricytynib (SUCRA=0,5954) i tofacytynib (SUCRA=0,5845) zajęły odpowiednio drugie i trzecie miejsce. Filgotynib uzyskał wynik SUCRA zbliżony do baricytynibu i tofacytynibu (SUCRA=0,5431); - w monoterapii, adalimumabu (produkt oryginalny) miał korzystniejszy wynik SUCRA (SUCRA=0,2324) dla wskaźnika odpowiedzi ACR50 po 24 tygodniach w porównaniu z jego lekiem biopodobnym (SUCRA=0,1668). Ranking prawdopodobieństwa skuteczności leków biologicznych i celowanych syntetycznych DMARDs (w terapii skojarzonej lub w monoterapii) w oparciu o liczbę pacjentów, którzy osiągnęli wskaźnik odpowiedzi ACR50. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Terapia</th> <th>Wynik SUCRA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Ranking dla poniższych terapii stosowanych w skojarzeniu z metotreksatem</td> </tr> <tr> <td>Upadacytynib</td> <td>0,8871</td> </tr> <tr> <td>Baricytynib</td> <td>0,5954</td> </tr> </tbody> </table>	Terapia	Wynik SUCRA	Ranking dla poniższych terapii stosowanych w skojarzeniu z metotreksatem		Upadacytynib	0,8871	Baricytynib	0,5954
Terapia	Wynik SUCRA										
Ranking dla poniższych terapii stosowanych w skojarzeniu z metotreksatem											
Upadacytynib	0,8871										
Baricytynib	0,5954										

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																														
			<table border="1"> <tr> <td>Tofacytynib</td> <td>0,5845</td> </tr> <tr> <td>Filgotynib</td> <td>0,5431</td> </tr> <tr> <td>Certolizumeb pegol</td> <td>0,3888</td> </tr> <tr> <td>Abatacept</td> <td>0,3846</td> </tr> <tr> <td>Adalimumab biopodobny</td> <td>0,3675</td> </tr> <tr> <td>Adalimumabu (produkt oryginalny)</td> <td>0,2491</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Leki stosowane w monoterapii</td> </tr> <tr> <td>Tocilizumab</td> <td>0,8511</td> </tr> <tr> <td>Sarilumab</td> <td>0,7497</td> </tr> <tr> <td>Adalimumab (produkt oryginalny)</td> <td>0,2324</td> </tr> <tr> <td>Adalimumab biopodobny</td> <td>0,1668</td> </tr> </table> <p>- biorąc pod uwagę szansę osiągnięcia ACR50 w terapii skojarzonej z MTX, upadacytynib był najlepszy pod względem skuteczności osiągając najwyższy OR (OR=1,64; 95% CI: 0,89; 2,99) spośród wszystkich alternatywnych terapii, nawet jeśli nie osiągnięto istotności statystycznej. Filgotynib (OR=1,18; 95% CI: 0,65; 2,18) osiągnął OR podobny do tofacytynibu (OR=1,21; 95% CI: 0,79; 1,95) i baricytynibu (OR=1,23; 95% CI: 0,67; 2,25);</p> <p>- w przypadku leków stosowanych w monoterapii, tocilizumab był najlepszy pod względem indukcji odpowiedzi ACR50 w 24. tygodniu leczenia i miał ponad dwukrotnie większe prawdopodobieństwo bycia skuteczniejszym niż adalimumab (produkt oryginalny) i biopodobny;</p> <p>- nie odnotowano istotnych różnic w zakresie szansy na uzyskanie ACR50 pomiędzy zastosowaniem filgotynibu względem innych terapii, tj. adalimumabu, abataceptu, baricytynibu, certolizumabu pegol, tofacytynibu, upadacytynibu, filgotynibu.</p> <p>Średnie późniejsze prawdopodobieństwo skuteczności w terapii adalimumabu skojarzonego z metotreksatem lub w monoterapii po 24 tygodniach leczenia dla każdego środka.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Adalimumab vs poniższa terapia</th> <th>ACR50, OR [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Adalimumab (produkt oryginalny) + MTX vs:</td> </tr> <tr> <td>Adalimumab biopodobny</td> <td>1,05 [0,73; 1,50]</td> </tr> <tr> <td>Abatacept</td> <td>1,06 [0,56; 1,97]</td> </tr> </tbody> </table>	Tofacytynib	0,5845	Filgotynib	0,5431	Certolizumeb pegol	0,3888	Abatacept	0,3846	Adalimumab biopodobny	0,3675	Adalimumabu (produkt oryginalny)	0,2491	Leki stosowane w monoterapii		Tocilizumab	0,8511	Sarilumab	0,7497	Adalimumab (produkt oryginalny)	0,2324	Adalimumab biopodobny	0,1668	Adalimumab vs poniższa terapia	ACR50, OR [95% CI]	Adalimumab (produkt oryginalny) + MTX vs:		Adalimumab biopodobny	1,05 [0,73; 1,50]	Abatacept	1,06 [0,56; 1,97]
Tofacytynib	0,5845																																
Filgotynib	0,5431																																
Certolizumeb pegol	0,3888																																
Abatacept	0,3846																																
Adalimumab biopodobny	0,3675																																
Adalimumabu (produkt oryginalny)	0,2491																																
Leki stosowane w monoterapii																																	
Tocilizumab	0,8511																																
Sarilumab	0,7497																																
Adalimumab (produkt oryginalny)	0,2324																																
Adalimumab biopodobny	0,1668																																
Adalimumab vs poniższa terapia	ACR50, OR [95% CI]																																
Adalimumab (produkt oryginalny) + MTX vs:																																	
Adalimumab biopodobny	1,05 [0,73; 1,50]																																
Abatacept	1,06 [0,56; 1,97]																																

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																																		
			<table border="1"> <tr> <td>Baricytynib</td> <td>1,23 [0,67; 2,25]</td> </tr> <tr> <td>Certolizumab pegol</td> <td>1,06 [0,58; 1,95]</td> </tr> <tr> <td>Tofacytynib</td> <td>1,21 [0,79; 1,95]</td> </tr> <tr> <td>Upadacytynib</td> <td>1,64 [0,89 2,99]</td> </tr> <tr> <td>Filgotynib</td> <td>1,18 [0,65; 2,18]</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Monoterapia adalimumabem vs:</td> </tr> <tr> <td>Adalimumab biopodobny</td> <td>0,96 [0,52; 1,75]</td> </tr> <tr> <td>Tocilizumab</td> <td>2,35 [0,80; 6,80]</td> </tr> <tr> <td>Sarilumab</td> <td>2,00 [0,68; 5,79]</td> </tr> </table> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - analizując liczbę pacjentów, którzy wycofali się z leczenia z powodu jakiegokolwiek działania niepożądanego po 24 tygodniach leczenia, nie odnotowano istotnych statycznie różnic pomiędzy adalimumabem stosowanym w skojarzeniu z MTX a adalimumabem w monoterapii a pozostałymi ocenianymi lekami; - upadacytynib (OR=1,23; 95% CI: 0,66; 2,05) i baricytynib (OR=1,22; 95% CI: 0,63; 2,05) były najlepsze pod względem bezpieczeństwa osiągając najwyższy OR spośród wszystkich alternatywnych terapii. Filgotynib osiągnął OR jako trzeci w kolejności względem bezpieczeństwa (OR=1,20; 95% CI: 0,64; 2,01); - nie odnotowano istotnych różnic w zakresie przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych pomiędzy zastosowaniem filgotynibu a innych terapii, tj. adalimumabu, abataceptu, baricytynibu, certolizumabu pegol, tofacytynibu, upadacytynibu, filgotynibu. <p>Średnie prawdopodobieństwo bezpieczeństwa w terapii adalimumabu skojarzonego z metotreksatem lub w monoterapii po 24 tygodniach leczenia dla każdego środka.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Adalimumab vs poniższa terapia</th> <th>Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, OR [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Adalimumab + MTX vs:</td> </tr> <tr> <td>Adalimumab biopodobny</td> <td>0,88 [0,62; 1,20]</td> </tr> <tr> <td>Abatacept</td> <td>0,85 [0,45; 1,43]</td> </tr> <tr> <td>Baricytynib</td> <td>1,22 [0,63; 2,05]</td> </tr> <tr> <td>Certolizumab pegol</td> <td>1,12 [0,60; 1,86]</td> </tr> <tr> <td>Tofacytynib</td> <td>0,90 [0,57; 1,38]</td> </tr> <tr> <td>Upadacytynib</td> <td>1,23 [0,66; 2,05]</td> </tr> </tbody> </table>	Baricytynib	1,23 [0,67; 2,25]	Certolizumab pegol	1,06 [0,58; 1,95]	Tofacytynib	1,21 [0,79; 1,95]	Upadacytynib	1,64 [0,89 2,99]	Filgotynib	1,18 [0,65; 2,18]	Monoterapia adalimumabem vs:		Adalimumab biopodobny	0,96 [0,52; 1,75]	Tocilizumab	2,35 [0,80; 6,80]	Sarilumab	2,00 [0,68; 5,79]	Adalimumab vs poniższa terapia	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, OR [95% CI]	Adalimumab + MTX vs:		Adalimumab biopodobny	0,88 [0,62; 1,20]	Abatacept	0,85 [0,45; 1,43]	Baricytynib	1,22 [0,63; 2,05]	Certolizumab pegol	1,12 [0,60; 1,86]	Tofacytynib	0,90 [0,57; 1,38]	Upadacytynib	1,23 [0,66; 2,05]
Baricytynib	1,23 [0,67; 2,25]																																				
Certolizumab pegol	1,06 [0,58; 1,95]																																				
Tofacytynib	1,21 [0,79; 1,95]																																				
Upadacytynib	1,64 [0,89 2,99]																																				
Filgotynib	1,18 [0,65; 2,18]																																				
Monoterapia adalimumabem vs:																																					
Adalimumab biopodobny	0,96 [0,52; 1,75]																																				
Tocilizumab	2,35 [0,80; 6,80]																																				
Sarilumab	2,00 [0,68; 5,79]																																				
Adalimumab vs poniższa terapia	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, OR [95% CI]																																				
Adalimumab + MTX vs:																																					
Adalimumab biopodobny	0,88 [0,62; 1,20]																																				
Abatacept	0,85 [0,45; 1,43]																																				
Baricytynib	1,22 [0,63; 2,05]																																				
Certolizumab pegol	1,12 [0,60; 1,86]																																				
Tofacytynib	0,90 [0,57; 1,38]																																				
Upadacytynib	1,23 [0,66; 2,05]																																				

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski										
			<table border="1" data-bbox="1115 236 2024 424"> <tr> <td>Filgotynib</td> <td>1,20 [0,64; 2,01]</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Monoterapia adalimumabem vs:</td> </tr> <tr> <td>Adalimumab biopodobny</td> <td>0,91 [0,49; 1,53]</td> </tr> <tr> <td>Tocilizumab</td> <td>1,10 [0,32; 2,64]</td> </tr> <tr> <td>Sarilumab</td> <td>1,20 [0,39; 2,71]</td> </tr> </table> <p data-bbox="1487 453 1659 475" style="text-align: center;">Ogólne wnioski:</p> <p data-bbox="1115 480 2029 655">Pacjenci z aktywnym RZS i niewystarczającą odpowiedzią na poprzednie leczenie za pomocą MTX mają różne opcje terapii celowanych, ale istnieją pewne różnice pod względem prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi ACR50 po 24. Tygodniach leczenia, które mogą pomóc w określeniu podejścia terapeutycznego u pacjentów z RZS, którzy nie reagują odpowiednio lub nie tolerują MTX. Skuteczność filgotynibu w zakresie odpowiedzi ACR50 i bezpieczeństwo pod względem przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych jest porównywalna z innymi tsDMARDs i lekami biologicznymi.</p> <p data-bbox="1128 715 2016 786" style="text-align: center;"><u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące filgotynibu i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u></p>	Filgotynib	1,20 [0,64; 2,01]	Monoterapia adalimumabem vs:		Adalimumab biopodobny	0,91 [0,49; 1,53]	Tocilizumab	1,10 [0,32; 2,64]	Sarilumab	1,20 [0,39; 2,71]
Filgotynib	1,20 [0,64; 2,01]												
Monoterapia adalimumabem vs:													
Adalimumab biopodobny	0,91 [0,49; 1,53]												
Tocilizumab	1,10 [0,32; 2,64]												
Sarilumab	1,20 [0,39; 2,71]												
<p data-bbox="210 1034 394 1086">Toth i wsp. 2022 [3]</p> <p data-bbox="203 1114 400 1161">Ocena w skali AMSTAR 2: NISKA</p>	<p data-bbox="465 868 607 890"><u>Cel przeglądu:</u></p> <p data-bbox="427 895 645 1201">Podsumowanie najnowszych dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa obecnie stosowanych i badanych inhibitorów JAK, ze szczególnym uwzględnieniem bólu i wyników zgłaszanych przez pacjentów (PRO).</p> <p data-bbox="434 1230 638 1353"><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów.</p>	<p data-bbox="752 831 1003 853"><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <ul data-bbox="680 858 1077 1134" style="list-style-type: none"> - MEDLINE (za pośrednictwem PubMed), Embase, CENTRAL, Web of Science i Scopus, przeprowadzone w dniu 26 października 2020 r.; - w strategii wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe odnoszące się do populacji oraz ocenianych interwencji; - lista referencyjna zidentyfikowanych artykułów i poprzednich recenzji została również sprawdzona ręcznie w celu znalezienia dodatkowych badań. <p data-bbox="752 1166 999 1189"><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul data-bbox="680 1193 1070 1390" style="list-style-type: none"> - badania randomizowane i kwalifikujące się streszczenia badań RCT; - pacjenci z aktywnym RZS w wieku powyżej 18 lat; - porównanie różnych typów inhibitorów JAK z placebo, bDMARD u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne syntetyczne DMARD 	<p data-bbox="1122 842 2018 965">Systematyczne wyszukiwanie przyniosło 3 022 trafień. Po usunięciu duplikatów pozostało 1 703 artykułów, a 1 383 zostało następnie wykluczonych na podstawie analizy tytułów i abstraktów. Pełne teksty pozostałych 320 artykułów zostały ocenione pod kątem włączenia i ostatecznie zidentyfikowano 55 badań z randomizacją, z których 50 wykorzystano do oceny ilościowej.</p> <p data-bbox="1151 997 1995 1070">Wszystkie 50 badań podsumowujących dane dla 24 135 pacjentów z aktywnym RZS było badaniami randomizowanymi porównującymi inhibitory JAK z placebo lub innymi środkami terapeutycznymi.</p> <p data-bbox="1151 1102 1995 1150"><u>Z uwagi na cel niniejszej analizy przedstawiono wyniki porównania inhibitory JAK z innymi środkami terapeutycznymi.</u></p> <p data-bbox="1473 1182 1675 1204"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p data-bbox="1151 1209 1995 1289">Sześć badań porównywało inhibitory JAK z przeciwciałem monoklonalnym anti-TNF-α – adalimumabem, dwa z etanerceptem, rozpuszczalnym receptorem TNF, a dwa z bDMARD niebędącymi inhibitorami TNF – tocilizumabem i abataceptem.</p> <p data-bbox="1122 1326 2018 1374">- inhibitory JAK okazały się statystycznie lepsze od bDMARD w zakresie wskaźnika odpowiedzi zgodnie z kryteriami ACR (ACR20: OR=1,30; 95% CI: 1,15; 1,48; p=0,001) w ciągu 6 miesięcy;</p>										

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																																								
		<p>(csDMARD) lub wcześniejsze bDMARDs i z MTX w monoterapii w populacjach nieleczonych i opornych na MTX;</p> <p>- jako główne wyniki wybrano ból, ogólną ocenę aktywności choroby przez pacjenta (SGA) i ogólną ocenę aktywności choroby przez lekarza (PGA). Jednak w analizie oceniono również różne markery aktywności zapalnej i chorobowej.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> baricytynib, tofacytynib, upadacytynib, filgotynib, peficytynib, decernotynib, ritlecitynib, itacitynib.</p>	<p>- odsetek pacjentów osiągających remisję określoną przez ds.-28-CRP (OR=1,95; 95% CI: 1,27; 3,00) był istotnie wyższy w porównaniu z bDMARDs, ale w oparciu o próg remisji DAS-28-ESR (OR=2,62; 95% CI: 0,85; 8,10; p=0,288), CDAI (OR=1,51; 95% CI: 0,99; 2,30; p=0,055) i SDAI (OR=1,51; 95% CI: 0,99; 2,30; p=0,057), inhibitory JAK i bDMARD były podobnie skuteczne w zmniejszaniu aktywności choroby w ciągu pierwszych 6 miesięcy;</p> <p>Wyniki dotyczące skuteczności oceniane w porównaniu inhibitorów JAK z bDMARD.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Zdarzenia podczas leczenia inhibitorami JAK</th> <th>Zdarzenia podczas leczenia inhibitorami bDMARD</th> <th>OR [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACR20</td> <td>2208/3164</td> <td>1211/1876</td> <td>1,30 [1,15; 1,48]</td> </tr> <tr> <td>ACR5</td> <td>1222/2772</td> <td>599/1677</td> <td>1,48 [1,21; 1,81]</td> </tr> <tr> <td>ACR70</td> <td>628/2772</td> <td>252/1677</td> <td>1,68 [1,39; 2,04]</td> </tr> <tr> <td>CDAI</td> <td>203/1817</td> <td>109/1352</td> <td>1,51 [0,99; 2,30]</td> </tr> <tr> <td>SDAI</td> <td>197/1817</td> <td>107/1352</td> <td>1,51 [0,99; 2,30]</td> </tr> <tr> <td>DAS28-CRP</td> <td>782/2756</td> <td>305/1653</td> <td>1,95 [1,27; 3,00]</td> </tr> <tr> <td>DAS28-ESR</td> <td>247/1397</td> <td>45/649</td> <td>2,62 [0,85; 8,10]</td> </tr> </tbody> </table> <p>- inhibitory JAK wpływały na obniżenie poziomu CRP w istotnie większym stopniu niż bDMARD (WMD=-3,94 mg/l; 95% CI: -5,35; -2,52; p<0,001);</p> <p>Wyniki dotyczące zmiany CRP oceniane w porównaniu inhibitorów JAK z bDMARD.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Zdarzenia podczas leczenia inhibitorami JAK</th> <th>Zdarzenia podczas leczenia inhibitorami bDMARD</th> <th>OR [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CRP (mg/l)</td> <td>1655</td> <td>988</td> <td>-3,94 [-5,35; -2,52]</td> </tr> </tbody> </table> <p>- zdolność do zmniejszania bólu (WMD bólu mierzona na podstawie VAS=-4,35; 95% CI: -6,47; -2,23; p<0,001) i tkliwości stawów (OR=-1,46; 95% CI: -2,18; -0,74; p<0,001) oraz liczby obrzękniętych stawów (OR=-0,60; 95% CI: 1,10; -0,10; p=0,019) po zastosowaniu inhibitorów JAK okazała się istotnie większa niż w przypadku leków biologicznych;</p> <p>- stosowanie inhibitorów JAK pozwoliło osiągnąć znacznie lepsze wyniki w odniesieniu do redukcji liczby obrzękniętych stawów, liczby bolesnych stawów oraz poprawy w dwóch kwestionariuszach dotyczących zmęczenia i ogólnego stanu zdrowia.</p>	Punkt końcowy	Zdarzenia podczas leczenia inhibitorami JAK	Zdarzenia podczas leczenia inhibitorami bDMARD	OR [95% CI]	ACR20	2208/3164	1211/1876	1,30 [1,15; 1,48]	ACR5	1222/2772	599/1677	1,48 [1,21; 1,81]	ACR70	628/2772	252/1677	1,68 [1,39; 2,04]	CDAI	203/1817	109/1352	1,51 [0,99; 2,30]	SDAI	197/1817	107/1352	1,51 [0,99; 2,30]	DAS28-CRP	782/2756	305/1653	1,95 [1,27; 3,00]	DAS28-ESR	247/1397	45/649	2,62 [0,85; 8,10]	Punkt końcowy	Zdarzenia podczas leczenia inhibitorami JAK	Zdarzenia podczas leczenia inhibitorami bDMARD	OR [95% CI]	CRP (mg/l)	1655	988	-3,94 [-5,35; -2,52]
Punkt końcowy	Zdarzenia podczas leczenia inhibitorami JAK	Zdarzenia podczas leczenia inhibitorami bDMARD	OR [95% CI]																																								
ACR20	2208/3164	1211/1876	1,30 [1,15; 1,48]																																								
ACR5	1222/2772	599/1677	1,48 [1,21; 1,81]																																								
ACR70	628/2772	252/1677	1,68 [1,39; 2,04]																																								
CDAI	203/1817	109/1352	1,51 [0,99; 2,30]																																								
SDAI	197/1817	107/1352	1,51 [0,99; 2,30]																																								
DAS28-CRP	782/2756	305/1653	1,95 [1,27; 3,00]																																								
DAS28-ESR	247/1397	45/649	2,62 [0,85; 8,10]																																								
Punkt końcowy	Zdarzenia podczas leczenia inhibitorami JAK	Zdarzenia podczas leczenia inhibitorami bDMARD	OR [95% CI]																																								
CRP (mg/l)	1655	988	-3,94 [-5,35; -2,52]																																								

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																																																															
			<p>Wyniki dotyczące zmiany nasilenia bólu i tklivości stawów oraz liczby spuchniętych stawów oceniane w porównaniu inhibitorów JAK z bDMARD.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Liczba pacjentów podczas leczenia inhibitorami JAK</th> <th>Liczba pacjentów podczas leczenia inhibitorami bDMARD</th> <th colspan="2">WMD [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ból (VAS: 0 – 100mm)</td> <td>1264</td> <td>915</td> <td>-4,35</td> <td>[-6,47; -2,23]</td> </tr> <tr> <td>PGA (VAS: 0 -100mm)</td> <td>1382</td> <td>703</td> <td>-4,04</td> <td>[-6,28; -1,80]</td> </tr> <tr> <td>SGA (VAS: 0 – 100mm)</td> <td>2402</td> <td>1533</td> <td>-4,23</td> <td>[07,02; -1,44]</td> </tr> <tr> <td>Tkliwe stawy</td> <td>1382</td> <td>703</td> <td>-1,46</td> <td>[-2,18; -0,74]</td> </tr> <tr> <td>Spuchnięte stawy</td> <td>1264</td> <td>915</td> <td>-0,60</td> <td>[-1,10; -0,10]</td> </tr> <tr> <td>Różnica DAS28-CRP</td> <td>1662</td> <td>986</td> <td>-0,46</td> <td>[-0,58; -0,34]</td> </tr> <tr> <td>Różnica HAQ-DI</td> <td>3016</td> <td>1552</td> <td>-0,05</td> <td>[-0,10; 0,00]</td> </tr> <tr> <td>SF-36 MCS</td> <td>1493</td> <td>1161</td> <td>0,64</td> <td>[-0,11; 1,38]</td> </tr> <tr> <td>SF-36 PCS</td> <td>3099</td> <td>1813</td> <td>1,16</td> <td>[0,50; 1,82]</td> </tr> <tr> <td>FACIT-F</td> <td>3051</td> <td>1794</td> <td>0,98</td> <td>[0,42; 1,55]</td> </tr> <tr> <td>WPAI-OWI</td> <td>953</td> <td>789</td> <td>-3,26</td> <td>[-7,79; 1,27]</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u> - nie odnotowano istotnych różnic w poważnych działaniach/zdarzeniach niepożądanych (OR=1,56; 95% CI: 0,82, 2,98; p=0,174) i liczbie zgonów (OR=0,76; 95% CI: 0,09, 6,53; p=0,801) pomiędzy stosowaniem inhibitorów JAK a bDMARDs.</p>				Punkt końcowy	Liczba pacjentów podczas leczenia inhibitorami JAK	Liczba pacjentów podczas leczenia inhibitorami bDMARD	WMD [95% CI]		Ból (VAS: 0 – 100mm)	1264	915	-4,35	[-6,47; -2,23]	PGA (VAS: 0 -100mm)	1382	703	-4,04	[-6,28; -1,80]	SGA (VAS: 0 – 100mm)	2402	1533	-4,23	[07,02; -1,44]	Tkliwe stawy	1382	703	-1,46	[-2,18; -0,74]	Spuchnięte stawy	1264	915	-0,60	[-1,10; -0,10]	Różnica DAS28-CRP	1662	986	-0,46	[-0,58; -0,34]	Różnica HAQ-DI	3016	1552	-0,05	[-0,10; 0,00]	SF-36 MCS	1493	1161	0,64	[-0,11; 1,38]	SF-36 PCS	3099	1813	1,16	[0,50; 1,82]	FACIT-F	3051	1794	0,98	[0,42; 1,55]	WPAI-OWI	953	789	-3,26	[-7,79; 1,27]
Punkt końcowy	Liczba pacjentów podczas leczenia inhibitorami JAK	Liczba pacjentów podczas leczenia inhibitorami bDMARD	WMD [95% CI]																																																															
Ból (VAS: 0 – 100mm)	1264	915	-4,35	[-6,47; -2,23]																																																														
PGA (VAS: 0 -100mm)	1382	703	-4,04	[-6,28; -1,80]																																																														
SGA (VAS: 0 – 100mm)	2402	1533	-4,23	[07,02; -1,44]																																																														
Tkliwe stawy	1382	703	-1,46	[-2,18; -0,74]																																																														
Spuchnięte stawy	1264	915	-0,60	[-1,10; -0,10]																																																														
Różnica DAS28-CRP	1662	986	-0,46	[-0,58; -0,34]																																																														
Różnica HAQ-DI	3016	1552	-0,05	[-0,10; 0,00]																																																														
SF-36 MCS	1493	1161	0,64	[-0,11; 1,38]																																																														
SF-36 PCS	3099	1813	1,16	[0,50; 1,82]																																																														
FACIT-F	3051	1794	0,98	[0,42; 1,55]																																																														
WPAI-OWI	953	789	-3,26	[-7,79; 1,27]																																																														

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski												
			<p>Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa oceniane w porównaniu inhibitorów JAK z bDMARD.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Zdarzenia podczas leczenia inhibitorami JAK</th> <th>Zdarzenia podczas leczenia inhibitorami bDMARD</th> <th>OR [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Śmierć</td> <td>3/1595</td> <td>1/581</td> <td>0,76 [0,09; 6,53]</td> </tr> <tr> <td>Poważne działania niepożądane</td> <td>84/1598</td> <td>20/582</td> <td>1,56 [0,82; 2,98]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ogólne wnioski: W przeciwieństwie do bDMARD, inhibitory JAK wykazały znaczące korzyści nie tylko w poprawie jakości życia, ale także w zmniejszaniu stanu zapalnego u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na co najmniej jeden z csDMARD lub bDMARD.</p> <p><u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące filgotynibu i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u></p>	Punkt końcowy	Zdarzenia podczas leczenia inhibitorami JAK	Zdarzenia podczas leczenia inhibitorami bDMARD	OR [95% CI]	Śmierć	3/1595	1/581	0,76 [0,09; 6,53]	Poważne działania niepożądane	84/1598	20/582	1,56 [0,82; 2,98]
Punkt końcowy	Zdarzenia podczas leczenia inhibitorami JAK	Zdarzenia podczas leczenia inhibitorami bDMARD	OR [95% CI]												
Śmierć	3/1595	1/581	0,76 [0,09; 6,53]												
Poważne działania niepożądane	84/1598	20/582	1,56 [0,82; 2,98]												
<p>Wang i wsp. 2022 [4]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Zbadanie skuteczności i bezpieczeństwa filgotynibu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z niewystarczającą odpowiedzią na metotreksat lub inne DMARDs.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów z niewystarczającą odpowiedzią na metotreksat lub inne DMARDs.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE i Cochrane Library do 1 grudnia 2021 r.; - w strategii wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe odnoszące się do populacji oraz ocenianych interwencji; - lista referencyjna zidentyfikowanych artykułów została również sprawdzona ręcznie w celu znalezienia dodatkowych badań.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania randomizowane opublikowane i nieopublikowane, badania z randomizacją klastrów i próby krzyżowe; - pacjenci w wieku ≥ 18 lat, z rozpoznaniem RZS (kryteria EULAR z 2010 r.) i klasy czynnościowej I–III ACR oraz z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją jednego lub więcej bDMARDs;</p>	<p>Zidentyfikowano 55 artykułów w elektronicznych bazach danych i podczas wyszukiwania ręcznego, po usunięciu duplikatów przejrano pełne teksty 41 artykułów pod kątem kwalifikowalności. Cztery badania spełniły kryteria kwalifikacji i zostały włączone do ostatecznej analizy (12-15).</p> <p>Metaanalizę wyników skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych z końca okresu badania (ramy czasowe: 12 i 24 tygodnie). Łącznie 2346 pacjentów (777 w grupie filgotynibu 200 mg, 788 w grupie filgotynibu 100 mg i 781 w grupie placebo) zostało włączonych do metaanalizy. W grupach otrzymujących filgotynib było 1269 (81%) kobiet (łącznie w grupach 200 i 100 mg) i 638 (81,7%) w grupie otrzymującej placebo.</p> <p><u>Skuteczność kliniczna</u> - w porównaniu z placebo filgotynib w dawce 200 mg był bardziej skuteczny w osiągnięciu ACR20 (OR=3,60; 95% CI: 2,90; 4,46; $p < 0,001$; I²=24%), ACR50 (OR=3,95; 95% CI: 3,13; 4,98; $p < 0,001$; I²= 0%), ACR70 (OR=4,35; 95% CI: 3,20; 5,93; $p < 0,001$; I²=0%) i DAS28-CRP $\leq 3,2$ (OR=3,34; 95% CI: 2,60; 4,28; $p < 0,001$; I²=0%) w 12 tygodniu leczenia. Grupa otrzymująca filgotynib w dawce 200 mg miała wyższy poziom SF-36 PCS (MD=4,25; 95% CI: 3,12; 5,38; $p < 0,001$; I²=38%) i FACIT-Zmęczenie (MD=4,76; 95% CI: 2,42; 7,10; $p < 0,001$; I²=71%) i niższe SDAI (MD=-9,90; 95% CI: -13,32; -6,49; $p < 0,001$; I²=73%) i CDAI (MD=-8,68; 95% CI: -11,88; -5,48; $p < 0,001$; I²=71%) niż grupa placebo; - 100 mg filgotynibu było skuteczniejsze niż placebo pod względem szansy na osiągnięcie</p>												

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																																																																
		<p>- brak preferencji dotyczącej daty publikacji; - brak ograniczeń językowych.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - wcześniejsze leczenie inhibitorem JAK.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Filgotynib w dawce 100 i 200 mg, placebo</p>	<p>odpowiedzi na leczenie wg. kryteriów ACR20/50/70 i DAS28-CRP \leq 3,2 i innych wyników.</p> <p>Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej dla porównania filgotynibu w dawce 200 mg i placebo w 12. tygodniu leczenia.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Filgotynib w dawce 200 mg, suma zdarzeń</th> <th>Placebo, suma zdarzeń</th> <th>OR [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACR20</td> <td>570/777</td> <td>342/781</td> <td>3,60 [2,90; 4,46]</td> </tr> <tr> <td>ACR50</td> <td>354/777</td> <td>137/781</td> <td>3,95 [3,13; 4,98]</td> </tr> <tr> <td>ACR70</td> <td>206/777</td> <td>61/781</td> <td>4,35 [3,20; 5,93]</td> </tr> <tr> <td>DAS28-CRP \leq3,2</td> <td>296/622</td> <td>134/623</td> <td>3,34 [2,60; 4,28]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej dla porównania filgotynibu w dawce 200 mg i placebo w 12. tygodniu leczenia.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Filgotynib w dawce 200 mg, N</th> <th>Placebo, N</th> <th>MD [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SF-36 PCS</td> <td>777</td> <td>788</td> <td>4,25 [3,12; 5,38]</td> </tr> <tr> <td>FACIT-F</td> <td>777</td> <td>788</td> <td>4,76 [2,42; 7,10]</td> </tr> <tr> <td>SDAI</td> <td>777</td> <td>788</td> <td>-9,90 [13,32; -6,49]</td> </tr> <tr> <td>CDAI</td> <td>777</td> <td>788</td> <td>-8,68 [-11,88; -5,48]</td> </tr> <tr> <td>HAQ-DI</td> <td>777</td> <td>788</td> <td>-0,33 [-0,41; -0,25]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej dla porównania filgotynibu w dawce 100 mg i placebo w 12. tygodniu leczenia.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Filgotynib w dawce 200 mg, suma zdarzeń</th> <th>Placebo, suma zdarzeń</th> <th>OR [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACR20</td> <td>523/788</td> <td>342/781</td> <td>2,57 [2,09; 3,16]</td> </tr> <tr> <td>ACR50</td> <td>282/788</td> <td>137/781</td> <td>2,62 [2,07; 3,32]</td> </tr> <tr> <td>ACR70</td> <td>156/788</td> <td>61/781</td> <td>2,98 [2,17; 4,10]</td> </tr> <tr> <td>DAS28-CRP \leq3,2</td> <td>234/633</td> <td>134/623</td> <td>2,28 [1,77; 2,92]</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Filgotynib w dawce 200 mg, suma zdarzeń	Placebo, suma zdarzeń	OR [95% CI]	ACR20	570/777	342/781	3,60 [2,90; 4,46]	ACR50	354/777	137/781	3,95 [3,13; 4,98]	ACR70	206/777	61/781	4,35 [3,20; 5,93]	DAS28-CRP \leq3,2	296/622	134/623	3,34 [2,60; 4,28]	Punkt końcowy	Filgotynib w dawce 200 mg, N	Placebo, N	MD [95% CI]	SF-36 PCS	777	788	4,25 [3,12; 5,38]	FACIT-F	777	788	4,76 [2,42; 7,10]	SDAI	777	788	-9,90 [13,32; -6,49]	CDAI	777	788	-8,68 [-11,88; -5,48]	HAQ-DI	777	788	-0,33 [-0,41; -0,25]	Punkt końcowy	Filgotynib w dawce 200 mg, suma zdarzeń	Placebo, suma zdarzeń	OR [95% CI]	ACR20	523/788	342/781	2,57 [2,09; 3,16]	ACR50	282/788	137/781	2,62 [2,07; 3,32]	ACR70	156/788	61/781	2,98 [2,17; 4,10]	DAS28-CRP \leq3,2	234/633	134/623	2,28 [1,77; 2,92]
Punkt końcowy	Filgotynib w dawce 200 mg, suma zdarzeń	Placebo, suma zdarzeń	OR [95% CI]																																																																
ACR20	570/777	342/781	3,60 [2,90; 4,46]																																																																
ACR50	354/777	137/781	3,95 [3,13; 4,98]																																																																
ACR70	206/777	61/781	4,35 [3,20; 5,93]																																																																
DAS28-CRP \leq3,2	296/622	134/623	3,34 [2,60; 4,28]																																																																
Punkt końcowy	Filgotynib w dawce 200 mg, N	Placebo, N	MD [95% CI]																																																																
SF-36 PCS	777	788	4,25 [3,12; 5,38]																																																																
FACIT-F	777	788	4,76 [2,42; 7,10]																																																																
SDAI	777	788	-9,90 [13,32; -6,49]																																																																
CDAI	777	788	-8,68 [-11,88; -5,48]																																																																
HAQ-DI	777	788	-0,33 [-0,41; -0,25]																																																																
Punkt końcowy	Filgotynib w dawce 200 mg, suma zdarzeń	Placebo, suma zdarzeń	OR [95% CI]																																																																
ACR20	523/788	342/781	2,57 [2,09; 3,16]																																																																
ACR50	282/788	137/781	2,62 [2,07; 3,32]																																																																
ACR70	156/788	61/781	2,98 [2,17; 4,10]																																																																
DAS28-CRP \leq3,2	234/633	134/623	2,28 [1,77; 2,92]																																																																

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																																																								
			<p>Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej dla porównania filgotynibu w dawce 100 mg i placebo w 12. tygodniu leczenia.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Filgotynib w dawce 200 mg, N</th> <th>Placebo, N</th> <th>MD [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SF-36 PCS</td> <td>788</td> <td>781</td> <td>3,58 [2,39; 4,78]</td> </tr> <tr> <td>FACIT-F</td> <td>788</td> <td>781</td> <td>3,60 [1,99; 5,21]</td> </tr> <tr> <td>SDAI</td> <td>788</td> <td>781</td> <td>-7,70 [-11,74; -3,65]</td> </tr> <tr> <td>CDAI</td> <td>788</td> <td>781</td> <td>-6,72 [-10,50; -2,94]</td> </tr> </tbody> </table> <p>- w porównaniu z placebo, filgotynib w dawce 200 mg był bardziej skuteczny w osiągnięciu ACR20 (OR=2,84; 95% CI: 1,90; 4,23; p<0,001; I2=61%), ACR50 (OR=3,28; 95% CI: 2,38; 4,53; p<0,001; I2=33%), ACR70 (OR=3,57; 95% CI: 2,72; 4,68; p<0,001; I2=0%) i DAS28-CRP ≤3,2 (OR=3,16; 95% CI: 2,49; 3,99; p<0,001; I2=0%) w 24 tygodniu. Grupa otrzymująca filgotynib w dawce 200 mg miała wyższy poziom SF-36 PCS (MD=4,94; 95% CI: 2,20; 7,67; p<0,001; I2=82%) i FACIT-F (MD=3,66; 95% CI: 1,28; 6,04; p=0,003; I2=58%) i niższe SDAI (MD=-8,86; 95% CI: -14,57; -3,14; p=0,002; I2=86%) i CDAI (MD=-7,41; 95% CI: -12,63; -2,19; p=0,005; I2=84%) w 24 tygodniu niż grupa placebo;</p> <p>- stosowanie 100 mg filgotynibu było skuteczniejsze niż placebo w osiągnięciu odpowiedzi ACR20/50/70, DAS28 CRP ≤3,2 i innych wyników.</p> <p>Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej dla porównania filgotynibu w dawce 200 mg i placebo w 24. tygodniu leczenia.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Filgotynib w dawce 200 mg, suma zdarzeń</th> <th>Placebo, suma zdarzeń</th> <th>OR [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACR20</td> <td>582/777</td> <td>409/781</td> <td>2,84 [1,90; 4,23]</td> </tr> <tr> <td>ACR50</td> <td>385/708</td> <td>200/709</td> <td>3,28 [2,38; 4,53]</td> </tr> <tr> <td>ACR70</td> <td>244/708</td> <td>91/709</td> <td>3,57 [2,72; 4,68]</td> </tr> <tr> <td>DAS28-CRP ≤3,2</td> <td>359/622</td> <td>190/623</td> <td>3,16 [2,49; 3,99]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej dla porównania filgotynibu w dawce 200 mg i placebo w 24. tygodniu leczenia.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Filgotynib w dawce 200 mg, N</th> <th>Placebo, N</th> <th>MD [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SF-36 PCS</td> <td>630</td> <td>633</td> <td>4,94 [2,20; 7,67]</td> </tr> <tr> <td>FACIT-F</td> <td>630</td> <td>633</td> <td>3,66 [1,28; 6,04]</td> </tr> <tr> <td>SDAI</td> <td>630</td> <td>633</td> <td>-8,86 [-14,57; -3,14]</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Filgotynib w dawce 200 mg, N	Placebo, N	MD [95% CI]	SF-36 PCS	788	781	3,58 [2,39; 4,78]	FACIT-F	788	781	3,60 [1,99; 5,21]	SDAI	788	781	-7,70 [-11,74; -3,65]	CDAI	788	781	-6,72 [-10,50; -2,94]	Punkt końcowy	Filgotynib w dawce 200 mg, suma zdarzeń	Placebo, suma zdarzeń	OR [95% CI]	ACR20	582/777	409/781	2,84 [1,90; 4,23]	ACR50	385/708	200/709	3,28 [2,38; 4,53]	ACR70	244/708	91/709	3,57 [2,72; 4,68]	DAS28-CRP ≤3,2	359/622	190/623	3,16 [2,49; 3,99]	Punkt końcowy	Filgotynib w dawce 200 mg, N	Placebo, N	MD [95% CI]	SF-36 PCS	630	633	4,94 [2,20; 7,67]	FACIT-F	630	633	3,66 [1,28; 6,04]	SDAI	630	633	-8,86 [-14,57; -3,14]
Punkt końcowy	Filgotynib w dawce 200 mg, N	Placebo, N	MD [95% CI]																																																								
SF-36 PCS	788	781	3,58 [2,39; 4,78]																																																								
FACIT-F	788	781	3,60 [1,99; 5,21]																																																								
SDAI	788	781	-7,70 [-11,74; -3,65]																																																								
CDAI	788	781	-6,72 [-10,50; -2,94]																																																								
Punkt końcowy	Filgotynib w dawce 200 mg, suma zdarzeń	Placebo, suma zdarzeń	OR [95% CI]																																																								
ACR20	582/777	409/781	2,84 [1,90; 4,23]																																																								
ACR50	385/708	200/709	3,28 [2,38; 4,53]																																																								
ACR70	244/708	91/709	3,57 [2,72; 4,68]																																																								
DAS28-CRP ≤3,2	359/622	190/623	3,16 [2,49; 3,99]																																																								
Punkt końcowy	Filgotynib w dawce 200 mg, N	Placebo, N	MD [95% CI]																																																								
SF-36 PCS	630	633	4,94 [2,20; 7,67]																																																								
FACIT-F	630	633	3,66 [1,28; 6,04]																																																								
SDAI	630	633	-8,86 [-14,57; -3,14]																																																								

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski			
			CDAI	630	633	-7,41 [-12,63; -2,19]
			HAQ-DI	630	633	-0,31 [-0,47; -0,15]
			Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej dla porównania filgotynibu w dawce 100 mg i placebo w 24. tygodniu leczenia.			
			Punkt końcowy	Filgotynib w dawce 200 mg, suma zdarzeń	Placebo, suma zdarzeń	OR [95% CI]
			ACR20	564/788	409/781	2,39 [1,93; 2,96]
			ACR50	347/718	200/709	2,43 [1,94; 3,03]
			ACR70	201/718	91/709	2,66 [2,02; 3,50]
			DAS28-CRP ≤3,2	313/633	191/623	2,25 [1,78; 2,84]
			Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej dla porównania filgotynibu w dawce 100 mg i placebo w 24. tygodniu leczenia.			
			Punkt końcowy	Filgotynib w dawce 200 mg, N	Placebo, N	MD [95% CI]
			SF-36 PCS	718	709	3,64 [1,49; 5,78]
			FACIT-F	718	709	2,38 [-0,58; 5,34]
			SDAI	718	709	-5,33 [-10,31; -0,35]
			CDAI	718	709	-5,97 [-10,21; -1,74]
			<p>- w porównaniu z 100 mg filgotynibu, filgotynib w dawce 200 mg był bardziej skuteczny w osiągnięciu ACR20 (OR=1,40; 95% CI: 1,12; 1,74; p=0,003; I2=0%), ACR50 (OR=1,50; 95% CI: 1,23; 1,84; p<0,001; I2=0%), odpowiedzi ACR70 (OR=1,47; 95% CI: 1,16; 1,87; p=0,002; I2=0%) i DAS28-CRP ≤3,2 (OR=1,46; 95% CI: 1,16; 1,82; p=0,001; I2=16%) w 12 tygodniu. Nie było istotnej różnicy w SF-36 PCS i FACIT-Zmęczenie pomiędzy dwiema grupami (p>0,05). W porównaniu z filgotynibem 100 mg SDAI (MD=-2,75; 95% CI: -4,09; -1,41; p<0,001; I2=0%) i CDAI (MD=-2,46; 95% CI: -3,76; -1,15; p<0,001; I2=0%) nieznacznie poprawiły się po podaniu filgotynibu w dawce 200 mg.</p>			

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																																																				
			<p>Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej dla porównania filgotynibu w dawce 200 mg w porównaniu do filgotynibu w dawce 100 mg w 12. tygodniu leczenia.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Filgotynib w dawce 200 mg, suma zdarzeń</th> <th>Filgotynib w dawce 100 mg, suma zdarzeń</th> <th>OR [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACR20</td> <td>580/777</td> <td>523/788</td> <td>1,40 [1,12; 1,74]</td> </tr> <tr> <td>ACR50</td> <td>354/777</td> <td>282/788</td> <td>1,50 [1,23; 1,84]</td> </tr> <tr> <td>ACR70</td> <td>206/777</td> <td>156/788</td> <td>1,47 [1,16; 1,87]</td> </tr> <tr> <td>DAS28-CRP ≤3,2</td> <td>296/622</td> <td>243/633</td> <td>1,46 [1,16; 1,82]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej dla porównania filgotynibu w dawce 200 mg w porównaniu do filgotynibu w dawce 100 mg w 12. tygodniu leczenia.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Filgotynib w dawce 200 mg, N</th> <th>Filgotynib w dawce 100 mg, N</th> <th>MD [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SF-36 PCS</td> <td>777</td> <td>788</td> <td>0,71 [-0,09; 1,50]</td> </tr> <tr> <td>FACIT-F</td> <td>777</td> <td>788</td> <td>0,53 [-0,51; 1,56]</td> </tr> <tr> <td>SDAI</td> <td>777</td> <td>788</td> <td>-2,75 [-4,09; -1,41]</td> </tr> <tr> <td>CDAI</td> <td>777</td> <td>788</td> <td>-2,46 [-3,76; -1,15]</td> </tr> <tr> <td>HAQ-DI</td> <td>777</td> <td>788</td> <td>-0,11 [-0,17; -0,05]</td> </tr> </tbody> </table> <p>- w porównaniu do 100 mg filgotynibu, 200 mg filgotynibu było bardziej skuteczne w osiągnięciu ACR20 (OR=2,75; 95% CI: 2,22; 3,42; p<0,001; I2=61%), ACR50 (OR=1,26; 95% CI: 1,03; 1,54; p=0,03; I2=0%) i DAS28-CRP ≤3,2 (OR=1,36; 95% CI: 1,08; 1,70; p=0,008; I2=0%) w 24. tygodniu. Nie było istotnych różnic w odpowiedziach ACR70, TEAE i wynikach SF-36 PCS między dwiema grupami (p>0,05). Grupa otrzymująca filgotynib w dawce 200 mg miała wyższy wskaźnik zmęczenia FACIT-Zmęczenie (MD=1,92; 95% CI: 0,86; 2,99; p<0,001; I2=0%) i niższy SDAI (MD=-3,11; 95% CI: -4,37; -1,85; p<0,001; I2=0%) i CDAI (MD=-1,86; 95% CI: -3,10; -0,62; p=0,003; I2=0%) niż grupa otrzymująca 100 mg filgotynibu.</p> <p>Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej dla porównania filgotynibu w dawce 200 mg w porównaniu do filgotynibu w dawce 100 mg w 24. tygodniu leczenia.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Filgotynib w dawce 200 mg, suma zdarzeń</th> <th>Filgotynib w dawce 100 mg, suma zdarzeń</th> <th>OR [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACR20</td> <td>582/777</td> <td>409/788</td> <td>2,75 [2,22; 3,42]</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Filgotynib w dawce 200 mg, suma zdarzeń	Filgotynib w dawce 100 mg, suma zdarzeń	OR [95% CI]	ACR20	580/777	523/788	1,40 [1,12; 1,74]	ACR50	354/777	282/788	1,50 [1,23; 1,84]	ACR70	206/777	156/788	1,47 [1,16; 1,87]	DAS28-CRP ≤3,2	296/622	243/633	1,46 [1,16; 1,82]	Punkt końcowy	Filgotynib w dawce 200 mg, N	Filgotynib w dawce 100 mg, N	MD [95% CI]	SF-36 PCS	777	788	0,71 [-0,09; 1,50]	FACIT-F	777	788	0,53 [-0,51; 1,56]	SDAI	777	788	-2,75 [-4,09; -1,41]	CDAI	777	788	-2,46 [-3,76; -1,15]	HAQ-DI	777	788	-0,11 [-0,17; -0,05]	Punkt końcowy	Filgotynib w dawce 200 mg, suma zdarzeń	Filgotynib w dawce 100 mg, suma zdarzeń	OR [95% CI]	ACR20	582/777	409/788	2,75 [2,22; 3,42]
Punkt końcowy	Filgotynib w dawce 200 mg, suma zdarzeń	Filgotynib w dawce 100 mg, suma zdarzeń	OR [95% CI]																																																				
ACR20	580/777	523/788	1,40 [1,12; 1,74]																																																				
ACR50	354/777	282/788	1,50 [1,23; 1,84]																																																				
ACR70	206/777	156/788	1,47 [1,16; 1,87]																																																				
DAS28-CRP ≤3,2	296/622	243/633	1,46 [1,16; 1,82]																																																				
Punkt końcowy	Filgotynib w dawce 200 mg, N	Filgotynib w dawce 100 mg, N	MD [95% CI]																																																				
SF-36 PCS	777	788	0,71 [-0,09; 1,50]																																																				
FACIT-F	777	788	0,53 [-0,51; 1,56]																																																				
SDAI	777	788	-2,75 [-4,09; -1,41]																																																				
CDAI	777	788	-2,46 [-3,76; -1,15]																																																				
HAQ-DI	777	788	-0,11 [-0,17; -0,05]																																																				
Punkt końcowy	Filgotynib w dawce 200 mg, suma zdarzeń	Filgotynib w dawce 100 mg, suma zdarzeń	OR [95% CI]																																																				
ACR20	582/777	409/788	2,75 [2,22; 3,42]																																																				

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski			
			ACR50	416/777	374/781	1,26 [1,03; 1,54]
			ACR70	261/777	230/781	1,21 [0,98; 1,50]
			DAS28-CRP ≤3,2	359/622	313/623	1,36 [1,08; 1,70]
<p>Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej dla porównania filgotynibu w dawce 200 mg w porównaniu do filgotynibu w dawce 100 mg w 24. tygodniu leczenia.</p>						
			Punkt końcowy	Filgotynib w dawce 200 mg, N	Filgotynib w dawce 100 mg, N	MD [95% CI]
			SF-36 PCS	777	788	0,11 [-0,76; 0,97]
			FACIT-F	777	788	1,92 [0,86; 2,99]
			SDAI	777	788	-3,11 [-4,37; -1,85]
			CDAI	777	788	-1,86 [-3,10; -0,62]
			HAQ-DI	777	788	-0,08 [-0,14; -0,02]
<p>Profil bezpieczeństwa - nie było istotnej różnicy w wynikach bezpieczeństwa między filgotynibem w dawce 200 mg i 100 mg w porównaniu do placebo w 24. tygodniu leczenia ($p > 0,05$).</p>						
<p>Wyniki dotyczące bezpieczeństwa pomiędzy filgotynibem w dawce 200 mg i placebo w 24. tygodniu leczenia.</p>						
			Punkt końcowy	Filgotynib w dawce 200 mg, suma zdarzeń	Placebo, suma zdarzeń	OR [95% CI]
			TEAE	449/777	412/781	1,21 [0,73; 2,00]
			Poważne TEAE	30/777	30/781	1,00 [0,59; 1,68]
<p>Wyniki dotyczące bezpieczeństwa pomiędzy filgotynibem w dawce 100 mg i placebo w 24. tygodniu leczenia.</p>						
			Punkt końcowy	Filgotynib w dawce 100 mg, suma zdarzeń	Placebo, suma zdarzeń	OR [95% CI]
			TEAE	424/788	412/781	1,04 [0,85; 1,27]
			Poważne TEAE	34/788	30/781	1,13 [0,68; 1,85]

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski												
			<p>- nie było istotnej różnicy w TEAE między dwiema grupami ($p > 0,05$), a ryzyko poważnych TEAE przy dawce 200 mg było 0,3 razy większe niż po podaniu filgotynibu w dawce 100 mg (OR=0,30; 95% CI: 0,15, 0,61; $p < 0,001$; I²=70%).</p> <p>Wyniki dotyczące bezpieczeństwa pomiędzy filgotynibem w dawce 200 mg w porównaniu do filgotynibu w dawce 100 mg w 24. tygodniu leczenia.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Filgotynib w dawce 200 mg, suma zdarzeń</th> <th>Placebo, suma zdarzeń</th> <th>OR [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TEAE</td> <td>449/777</td> <td>424/788</td> <td>1,18 [0,96; 1,44]</td> </tr> <tr> <td>Poważne TEAE</td> <td>10/777</td> <td>34/788</td> <td>0,30 [0,15; 0,61]</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Filgotynib w dawce 200 mg, suma zdarzeń	Placebo, suma zdarzeń	OR [95% CI]	TEAE	449/777	424/788	1,18 [0,96; 1,44]	Poważne TEAE	10/777	34/788	0,30 [0,15; 0,61]
Punkt końcowy	Filgotynib w dawce 200 mg, suma zdarzeń	Placebo, suma zdarzeń	OR [95% CI]												
TEAE	449/777	424/788	1,18 [0,96; 1,44]												
Poważne TEAE	10/777	34/788	0,30 [0,15; 0,61]												

JAK - kinazy Janusowej (ang. *Janus activated kinases*); MACE – poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *Major Adverse Cardiovascular Event*); CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*); PrI – przedział predykcji (ang. *Prediction Interval*); SUCRA - *Surface Under the Cumulative Ranking*; ACR20/50/70 - kryteria odpowiedzi na leczenie według American College of Rheumatology, oznaczające poprawę objawów choroby o 20%/50%/70%; RZS – reumatoidalne zapalenie stawów; MTX – metotreksat; csDMARD(s) – konwencjonalny(e) syntetyczny(e) lek(i) przeciwreumatyczny(e) modyfikujący(e) przebieg choroby (ang. *Conventional Synthetic Disease-modifying Antirheumatic Drug(s)*); bDMARD(s) – biologiczny(e) lek(i) przeciwreumatyczny(e) modyfikujący(e) przebieg choroby (ang. *Biological Disease-modifying Antirheumatic Drug(s)*); tsDMARD(s) – celowany(e) syntetyczny(e) lek(i) przeciwreumatyczny(e) modyfikujący(e) przebieg choroby (ang. *Targeted Synthetic Disease-modifying Antirheumatic Drug(s)*); TNF – czynnik martwicy nowotworów (ang. *Tumor Necrosis Factor*); CRP – białko C-reaktywne (ang. *C-reactiv protein*); DAS-28-CRP - wynik aktywności choroby mierzony dla 28 stawów przy użyciu białka C-reaktywnego; DAS-28-ESR - wynik aktywności choroby mierzony dla 28 stawów na podstawie szybkości sedymentacji erytrocytów; CDAI – indeks klinicznej aktywności choroby (ang. *Clinical Disease Activity Index*); SDAI – uproszczony indeks aktywności choroby (ang. *Simple Disease Activity Index*); VAS – wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*); FACIT-F - ocena funkcjonalna terapii chorób przewlekłych – dla zmęczenia (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy—Fatigue*); HAQ-DI - kwestionariusz oceny stanu zdrowia – wskaźnik niepełnosprawności (ang. *Health assessment questionnaire—disability index*); MJS - poranna sztywność stawów (ang. *Morning joint stiffness*); PGA - ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza (ang. *Physician's Global Assessment of Disease Activity*); SGA - ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta (ang. *Patient's Global Assessment of Disease Activity*); SF-36 MCS - krótki 36-elementowy kwestionariusz do oceny jakości życia – ocena komponentu psychicznego (ang. *Mental Component Score*); SF-36 PCS krótki 36-elementowy kwestionariusz do oceny jakości życia - ocena komponentu fizycznego (ang. *Physical Component Score*); WPAI-OWI - kwestionariusz upośledzenia wydajności pracy i aktywności - ogólne upośledzenie pracy (ang. *Work productivity and activity impairment questionnaire—overall work impairment*).

Ograniczenia przeglądów systematycznych:

- Alves i wsp. 2022 [1]:
 - wyniki metaanalizy sieciowej należy interpretować w świetle heterogeniczności badań, z uwagi na różnice demograficzne i metodologiczne pod względem wielkości próby, fazy badania klinicznego, czasu trwania obserwacji, terapii podstawowej i geograficznych lokalizacji badań włączonych do analizy;
 - ta metaanaliza sieciowa nie miała na celu porównania JAK z innymi lekami przeciwreumatycznymi (abatacept, adalimumab, etanercept, metotreksat), dokonano przeglądu literatury w celu zidentyfikowania wyłącznie badań RCT oceniających JAK w reumatoidalnym zapaleniu stawów, a sieci ustanowione w tej metaanalizie nie obejmują badań RCT dla dodatkowych leków przeciwreumatycznych. Z tego powodu różnice w ryzyku między inhibitorami JAK a abataceptem, adalimumabem, etanerceptem i metotretksatem przedstawione w tym badaniu nie są wiarygodne statystycznie;
 - w tym przeglądzie systematycznym nie uwzględniono żadnego badania dla decernotynibu, co stanowi odstępstwo od protokołu. Było to jednak spowodowane przerwaniem badań klinicznych nad decernotynibem w reumatoidalnym zapaleniu stawów;
 - protokoły większości badań włączonych do przeglądu nie były publicznie dostępne, co uniemożliwiło dokonanie dokładnej oceny ich jakości metodologicznej;
 - zdarzenia oceniane w tej metaanalizie sieciowej były rzadkie, a w niektórych badaniach zgłaszano zero przypadków;
 - na wyniki dotyczące bezpieczeństwa mogły mieć wpływ terapie jednocześnie stosowane przez pacjentów w różnych badaniach, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne i kortykosteroidy w stałych dawkach;
- Cacciapaglia i wsp. 2022 [2]:
 - niejednorodna charakterystyka uwzględnionych badań;
 - badania w większości były statystycznie zaprojektowane w celu oceny równoważności między konkurencyjnymi lekami. Wybór porównania dla skuteczności po 24 tygodniach i uwzględnienie tylko ACR50 został dokonany w celu zminimalizowania heterogeniczności między 16 badaniami z różnych części świata;
 - z uwagi na wąskie kryteria włączenia dla zatwierdzonych dawek różnych ocenianych leków z analizy wykluczono niektóre badania;
 - możliwy wpływ różnic kliniczno-demograficznych pacjentów, które są funkcjonalnie odmienne, został zminimalizowany przy użyciu efektu losowego ale ekstrapolacja z różnych populacji na inne badania byłaby nadal ograniczona;
 - niektóre oceniane leki były testowane tylko w badaniach randomizowanych ze stosunkowo niewielką liczbą włączonych pacjentów;
- Toth i wsp. 2022 [3]:

- większość włączonych badań nie przekraczała wcześniejszych sześciu miesięcy obserwacji, dlatego wyniki te należy interpretować tylko w odniesieniu do krótkotrwałego działania inhibitorów JAK, ponieważ efektu długoterminowego nie można było skutecznie zaobserwować;
- do wyciągnięcia wniosków dotyczących dłuższych obserwacji konieczne byłoby zakończenie trwających obecnie badań follow-up oraz nowo przeprowadzonych analiz;
- w niektórych analizach pojawiła się znaczna niejednorodność statystyczna, co można wytłumaczyć łączną oceną inhibitorów JAK;
- charakterystyka demograficzna pacjentów włączonych do badań RCT, projekty badań lub różne rodzaje dozwolonej terapii towarzyszącej były zasadniczo porównywalne, można było zaobserwować pewne mniejsze różnice, co również może być odpowiedzialne za heterogeniczność;
- większość badań RCT obejmowała pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Chociaż jest to zgodne z praktyką kliniczną, gdzie inhibitory JAK podaje się, gdy nie można osiągnąć remisji lub niskiej aktywności choroby, wyniki należy interpretować z ostrożnością;
- Wang i wsp. [4]:
 - niewielka liczba badań zidentyfikowanych dla filgotynibu;
 - głównym celem przeglądu było porównanie efektów podawania filgotynibu w dawce 200 mg vs placebo, 100 mg vs placebo i 200 mg vs 100 mg filgotynibu po 12. i 24. tygodniach.

Tabela 3. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Alves i wsp. 2022 [1]	Cacchiapaglia i wsp. 2022 [2]	Toth i wsp. [3]	Wang i wsp. 2022 [4]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? <u>[Kluczowa domena]</u>	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	TAK	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? <u>[Kluczowa domena]</u>	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	TAK	NIE	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	TAK	NIE	TAK	TAK
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? <u>[Kluczowa domena]</u>	TAK Częściowo TAK NIE	TAK (w suplemencie)	NIE	NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	TAK	NIE
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i> , RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? <u>[Kluczowa domena]</u>	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	TAK	NIE (skala Jadad, aktualnie rzadko stosowana, uznawana za nieprecyzyjną)	TAK	TAK
	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? <u>[Kluczowa domena]</u>	Dla badań RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	TAK	TAK

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Alves i wsp. 2022 [1]	Cacciapaglia i wsp. 2022 [2]	Toth i wsp. [3]	Wang i wsp. 2022 [4]
	Dla badań nie-RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	NIE	NIE	NIE
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE	TAK	NIE	TAK	TAK
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	NIE	TAK	NIE
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	NIE
Jakość metodologiczna przeglądu systematycznego	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	WYSOKA	KRYTYCZNIE NISKA	NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

b) Zintegrowane analizy dotyczące bezpieczeństwa filgotynibu

- [5] Ishiguro N., Tanaka Y., Matsubara T., Atsumi T., Amano K., Sugiyama E., Yamaoka K., i in. „Integrated Safety Analysis of Filgotinib Treatment for Rheumatoid Arthritis in Patients from Japan Over a Median of 1.5 Years”. Modern rheumatology, nr (Ishiguro) Aichi Development Disability Center, Kasugai, Japan (Tanaka) University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan (Matsubara) Matsubara Mayflower Hospital, Japan (Atsumi) Hokkaido University, Sapporo, Japan (Amano) Saitama Medical (2022). <https://doi.org/10.1093/mr/roac020>.
- [6] Winthrop K., Tanaka Y., Takeuchi T., Kivitz A., Genovese M.C., Pechonkina A., Matzkies F., i in. „Integrated safety analysis update for filgotinib (FIL) in patients (PTS) with moderately to severely active rheumatoid arthritis (RA) receiving treatment over a median of 2.2 years (Y)”. Annals of the Rheumatic Diseases 81, nr Supplement 1 (2022): 354–55. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.1631>.
- [7] Winthrop, KL, Y Tanaka, T Takeuchi, A Kivitz, F Matzkies, MC Genovese, D Jiang, i in. „Integrated safety analysis of filgotinib in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis receiving treatment over a median of 1.6 years” 81, nr 2 (2022): 184-192. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221051>. -

W niniejszym podrozdziale opisano wyniki zintegrowanej analizy danych z zakresu bezpieczeństwa filgotynibu – Ishiguro i wsp. 2022 [5] oraz abstraktu Winthrop i wsp. 2022 [6]. Referencja Winthrop i wsp. 2022 (w postaci manuskryptu) zostały opisane w Analizie klinicznej pod nr ref. [39], w rozdziale dotyczącym dodatkowej oceny bezpieczeństwa filgotynibu (rozdział 14.5.2.), zatem w niniejszym uzupełnieniu odstępiono od ponownego przedstawienia jej wyników.

Ishiguro i wsp. 2022 [5] oraz abstraktu Winthrop i wsp. 2022 [6]

W analizie zintegrowano dane z trzech badań III fazy (NCT02889796, NCT02873936 i NCT02886728) oraz badania przedłużonego (NCT03025308), zbierane do września 2019 r.

Uwzględniono dane pochodzące od pacjentów, którzy otrzymywali filgotynib w ≥ 1 dawce 200 mg lub w dawce 100 mg stosowany raz na dobę lub placebo. Obliczono współczynniki zapadalności skorygowane o ekspozycję na 100 pacjento-lat ekspozycji na filgotynib dla działań niepożądanych związanych z leczeniem i działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu.

Zintegrowana analiza bezpieczeństwa obejmowała dane od japońskich pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów pochodzących z trzech badań III fazy:

- NCT02889796 [FINCH 1; pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią (IR) na metotreksat (MTX)],
- NCT02873936 (FINCH 2; pacjenci z IR na bDMARD);
- NCT02886728 (FINCH 3; pacjenci, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX);
- LTE (NCT03025308, FINCH 4; badanie w toku, uwzględniono dane zbierane do 16 września 2019 r.).

Badania nadrzędne FINCH 1, 2 i 3 były badaniami z randomizacją i podwójnie ślepą próbą; w badaniu FINCH 1 porównywano filgotynib w dawce 200 mg lub filgotynib w dawce 100 mg stosowany raz dziennie z adalimumabem podawanym co dwa tygodnie w dawce 40 mg lub placebo (wszyscy

przyjmowali metotreksat w tle); w ramach badania FINCH 2 porównywano filgotynib w dawce 200 mg lub filgotynib w dawce 100 mg stosowany raz dziennie z placebo (wszyscy pacjenci stosowali konwencjonalny(e) syntetyczny(e) lek(i) przeciwreumatyczny(e) modyfikujący(e) przebieg choroby, csDMARD, jako tło), a FINCH 3 porównywał filgotynib w dawce 200 mg stosowany raz dziennie + metotreksat, filgotynib w dawce 100 mg stosowany raz dziennie + metotreksat, monoterapię filgotynibem w dawce 200 mg stosowanym raz dziennie i monoterapię metotreksatem. W fazie przedłużonej badania klinicznego (FINCH 4) pacjenci zostali przydzieleni do otrzymywania filgotynibu w dwóch różnych dawkach, początkowo w grupach chorych zamaskowanych a następnie otwartych.

Chociaż do tych badań rekrutowano pacjentów na całym świecie, niniejsza analiza koncentruje się na danych dotyczących bezpieczeństwa w przypadku pacjentów leczonych w ośrodkach w Japonii. Wszyscy pacjenci objęci tą analizą byli w wieku ≥ 20 lat z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (zgodnie z wytycznymi *European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology* z 2010 roku) i otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Działania niepożądane oceniane w kontrolowanym placebo zrandomizowanym zbiorze danych, jak i długoterminowym zestawie danych po leczeniu, obejmowały działania niepożądane związane z leczeniem, działania niepożądane związane z leczeniem ≥ 3 stopnia, poważne działania niepożądane związane z leczeniem, działania niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przedwczesnego odstawienia leczenia lub przerwania przyjmowania leczenia oraz zgony. Działania niepożądane będące przedmiotem szczególnego zainteresowania zdefiniowano jako zakażenia, ciężkie zakażenia, zakażenia oportunistyczne, aktywną gruźlicę, półpasiec, poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (tj. zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar, i zawał mięśnia sercowego), tętnicze układowe zdarzenia zakrzepowe (tj. wszystkie zdarzenia tętnicze poza udarem lub zawałem mięśnia sercowego), żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (tj. zatorowość płucn i zakrzepica żył głębokich), nieczerniakowego raka skóry, nowotwory złośliwe z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry, perforacje przewodu pokarmowego, wirusa opryszczki pospolitej.

Tabela 4. Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby wśród japońskich pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych fazy III dotyczących filgotynibu [5].

	Badania kontrolowane placebo			Badania długoterminowe ^b	
	Filgotynib 200 mg N=52	Filgotynib 100 mg N=56	Placebo N=51	Filgotynib 200 mg N=124	Filgotynib 100 mg N=107
Wiek, średnia (SD) [lata]	55 (13,0)	55 (11,3)	57 (11,4)	54 (12,7)	56 (11,0)
Wiek ≥ 65 lat, n (%)	14 (26,9%)	13 (23,2%)	12 (23,5%)	28 (22,6%)	26 (24,3%)
Wiek ≥ 75 lat, n (%)	1 (1,9%)	2 (3,6%)	1 (2,0%)	2 (1,6%)	3 (2,8%)
Płeć żeńska, n (%)	42 (80,8%)	45 (80,4%)	41 (80,4%)	94 (75,8%)	81 (75,7%)
BMI, średnia (SD) [kg/m²]	22,8 (4,86)	22,6 (4,90)	22,7 (4,64)	22,5 (3,98)	22,9 (4,40)

	Badania kontrolowane placebo			Badania długoterminowe ^b	
	Filgotynib 200 mg N=52	Filgotynib 100 mg N=56	Placebo N=51	Filgotynib 200 mg N=124	Filgotynib 100 mg N=107
Waga, średnia (SD) [kg]	57,3 (13,96)	57,3 (13,81)	56,9 (12,88)	56,9 (11,62)	58,4 (12,86)
Czas ekspozycji na badany lek, średnia (SD) [tygodnie]	23,4 (2,93)	22,5 (4,33)	19,1 (6,49)	72,0 (30,40)	68,4 (30,84)
Czas trwania reumatoidalnego zapalenia stawów od diagnozy, średnia (SD) [lata]	9,3 (10,21)	6,6 (5,95)	7,9 (8,46)	5,7 (8,14)	5,7 (7,04)
Czas trwania reumatoidalnego zapalenia stawów od diagnozy, mediana (min., maks.) [lata]	24,1 (8,1; 24,10)	24,1 (2,4; 24,1)	23,9 (1,0; 24,1)	78,9 (3,7; 128,7)	77,7 (2,4; 128,0)
hsCRP, średnia (SD) [mg/l]	18,93 (17,61)	12,51 (17,20)	12,26 (19,93)	22,65 (29,62)	12,83 (18,98)
DAS28-CRP, średnia (SD)	5,3 (0,98)	5,2 (1,00)	5,1 (0,97)	5,3 (1,05)	5,2 (1,05)
CDAI, średnia (SD)	40,5 (12,38)	39,9 (12,59)	40,4 (11,69)	40,4 (12,26)	39,7 (12,23)
HAQ-DI, średnia (SD)	1,65 (0,611)	1,61 (0,637)	1,66 (0,600)	1,62 (0,623)	1,62 (0,618)
Schemat leczenia					
Jednoczesne stosowanie doustnych GKS^a, n (%)	23 (44,2%)	21 (37,5%)	23 (45,1%)	39 (31,5%)	34 (31,8%)
Jednoczesne stosowanie csDMARDs^a, n (%)	52 (100,0%)	56 (100,0%)	51 (100,0%)	112 (90,3%)	107 (100,0%)
Jednoczesne stosowanie MTX^a, n (%)	50 (96,2%)	54 (96,4%)	51 (100,0%)	78 (62,9%)	84 (78,5%)
Dawka MTX, średnia (SD)	9,9 (3,15)	10,5 (2,75)	10,4 (3,02)	-	-
Wcześniejsza ekspozycja na bDMARDs, n (%)	12 (23,1%)	15 (26,8%)	13 (25,5%)	18 (14,5%)	21 (19,6%)
Palenie tytoniu					
Brak, n (%)	36 (69,2)	32 (57,1)	37 (72,5)	80 (64,5)	61 (57,0)
Były palacz, n (%)	8 (15,4%)	11 (19,6%)	7 (13,7%)	20 (16,1)	22 (20,6)
Aktualny palacz, n (%)	8 (15,4%)	13 (23,2%)	7 (13,7%)	24 (19,4)	24 (22,4)
Historia medyczna					
Cukrzyca, n (%)	6 (11,5%)	5 (8,9%)	2 (3,9%)	7 (5,6%)	6 (5,6%)
Nadciśnienie, n (%)	12 (23,1%)	15 (26,8%)	13 (25,5%)	30 (24,2%)	32 (29,9%)
Dyslipidemia, n (%)	10 (19,2%)	14 (25,0%)	12 (23,5%)	23 (18,5%)	23 (21,5%)
Choroba sercowo-naczyniowa, n (%)	6 (11,5%)	0	1 (2,0%)	8 (6,5%)	0

^a w dniu pierwszego podania dawki w badaniu rodziców; ^b pacjent może uczestniczyć w więcej niż jednym podsumowaniu grupy leczenia, jeśli pacjent otrzymał więcej niż jedno leczenie będące przedmiotem zainteresowania; BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); hsCRP - białko C-reaktywne, poziom białka c-reaktywnego – badanie o wysokiej czułości (ang. *C-reactive protein*); DS-28-CRP - wskaźnik aktywności choroby mierzony dla 28 stawów na podstawie białka C-reaktywnego; CDAI – indeks klinicznej aktywności choroby (ang. *Clinical Disease Activity Index*); HAQ-DI - kwestionariusz oceny stanu zdrowia – wskaźnik niepełnosprawności (ang. *Health assessment questionnaire—disability index*); GKS – glikokortykosteroidy; csDMARD – konwencjonalny(e) syntetyczny(e) lek(i) przeciwreumatyczny(e) modyfikujący(e) przebieg choroby (ang. *Conventional Synthetic Disease-modifying Antirheumatic Drug*); MTX – metotreksat; bDMARD(s) - biologiczny(e) lek(i) przeciwreumatyczny(e) modyfikujący(e) przebieg choroby (ang. *Biologic disease-modifying antirheumatic drug(s)*).

Na podstawie danych zebranych w długim okresie obserwacji po leczeniu stwierdzono, że 124 pacjentów otrzymywało filgotynib w dawce 200 mg przez 171,2 pacjento-lata , a 107 pacjentów otrzymywało filgotynib w dawce 100 mg przez 140,3 pacjento-lat. W kontrolowanym zrandomizowanym zbiorze danych z zastosowaniem placebo 52, 56 i 51 pacjentów otrzymywało odpowiednio filgotynib w dawce 200 mg i w dawce 100 mg oraz placebo. W długoterminowym zbiorze danych po dawce leczenia, mediana ekspozycji na filgotynib w dawce 200 mg wynosiła 78,9 tygodni a na filgotynib w dawce 100 mg - 77,7 tygodni. Najdłuższe indywidualne ekspozycje na filgotynib wynosiły 128,7 tygodni dla filgotynibu w dawce 200 mg i 128,0 tygodni dla filgotynibu w dawce 100 mg.

Działania niepożądane

Podczas 12-tygodniowego okresu kontrolowanego przez placebo częstość działań niepożądanych związanych z leczeniem, działań niepożądanych związanych z leczeniem ≥ 3 stopnia i poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem była porównywalna dla grupy stosującej filgotynib i placebo. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem w dowolnej grupie leczonej w okresie kontrolowanym przez placebo a także w dłuższym okresie obserwacji były: zapalenie nosogardzieli, grypa i nudności. W okresie w którym trwało badanie (z kontrolą placebo) u 3 (5,8%), 1 (1,8%) i 3 (5,9%) pacjentów którym podawano odpowiednio: filgotynib w dawce 200 mg, filgotynib w dawce 100 mg i placebo wystąpiły działania niepożądane związane z leczeniem ≥ 3 stopnia; działania te obejmowały zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi i neutropenię w grupie stosującej filgotynib w dawce 200 mg; kamicę nerkową w grupie stosującej filgotynib w dawce 100 mg i zapalenie płuc, progresję choroby i reumatoidalne zapalenie stawów w grupie kontrolnej; stwierdzono również ze 1 (1,9%), 2 (3,6%) i 2 (3,9%) pacjentów, którym podawano odpowiednio filgotynib w dawce 200 mg, filgotynib w dawce 100 mg lub placebo doświadczyło poważnego działania niepożądanego związanego z leczeniem: działania niepożądane obejmowały zapalenie żołądka i jelit w grupie stosującej filgotynib w dawce 200 mg, kamicę nerkową i dysplazję komórek nerkowych w grupie stosującej filgotynib w dawce 100 mg a także zapalenie płuc w grupie kontrolnej. Nie zgłoszono żadnych zgonów w czasie badania randomizowanego ani w długoterminowej ocenie.

Podsumowanie zdarzeń niepożądanych przedstawiono poniżej.

Tabela 5. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa w zestawie analiz bezpieczeństwa dla pacjentów otrzymujących filgotynib lub placebo (leczenie w trakcie leczenia; EAIR^b dostosowane do wielkości badania) [5].

	Badania kontrolowane placebo			Badania długoterminowe w stanie surowym ^a	
	Filgotynib 200 mg, N=52	Filgotynib 100 mg, N=56	Placebo, N=51	Filgotynib 200 mg, N=124 PYE= 171,2 EAIR [95% CI]	Filgotynib 100 mg, N=107 PYE= 140,3 EAIR [95% CI]
TEAE, n (%)	33 (63,5%)	32 (57,1%)	31 (60,8%)	117 (94,4%) 65,7 [53,5; 80,9]	89 (83,2) 61,4 [48,1; 78,5]
TEAE ≥3 stopnia nasilenia, n (%)	3 (5,8%)	1 (1,8%)	3 (5,9%)	27 (21,8) 14,4 [9,1; 22,9]	12 (11,2) 9,7 [5,5; 17,3]
Ciężkie TEAE, n (%)	1 (1,9%)	2 (3,6%)	2 (3,9%)	17 (13,7%) 9,2 [5,2; 16,3]	12 (11,2) 9,4 [5,2; 17,0]
TEAE prowadzące do przedwczesnego przerwania terapii, n (%)	0	0	3 (5,9%)	13 (10,5%) 8,0 [4,6; 14,1]	5 (4,7%) 3,6 [1,5; 8,6]
TEAE prowadzące do czasowego przerwania terapii, n (%)	7 (13,5%)	8 (14,3%)	7 (13,7%)	49 (39,5%) 29,6 [22,0; 39,7]	36 (33,6%) 24,6 [16,7; 36,2]

^a pacjent może uczestniczyć w więcej niż jednym podsumowaniu grupy leczenia, jeśli pacjent otrzymał więcej niż jedno leczenie będące przedmiotem zainteresowania; ^b EAIR - współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję; TEAE - działania niepożądane związane z leczeniem; PYE – pacjento-lata.

Tabela 6. Najczęściej występujące działania niepożądane w zestawie analiz bezpieczeństwa dla pacjentów otrzymujących filgotynib lub placebo (leczenie w trakcie leczenia; EAIR^a dostosowane do wielkości badania) [5].

	Badania kontrolowane placebo			Badania długoterminowe w stanie surowym	
	Filgotynib 200 mg, N=52	Filgotynib 100 mg, N=56	Placebo, N=51	Filgotynib 200 mg, N=124	Filgotynib 100 mg, N=107
Zapalenie nosogardzieli, n (%)	6 (11,5%)	4 (7,1%)	5 (9,8%)	46 (37,1%)	25 (23,4%)
Mdłości, n (%)	4 (7,7%)	3 (5,4%)	0	14 (11,3%)	11 (10,3%)
RZS, n (%)	0	2 (3,6%)	3 (5,9%)	11 (8,9%)	15 (14,0%)
Grypa, n (%)	4 (7,7%)	2 (3,6%)	1 (2,0%)	14 (11,3%)	7 (6,5%)
Zapalenie jamy ustnej, n (%)	1 (1,9%)	3 (5,4%)	3 (5,9%)	6 (4,8%)	9 (8,4%)
URTI, n (%)	2 (3,8%)	2 (3,6%)	1 (2,0%)	7 (5,6%)	8 (7,5%)
Ból głowy, n (%)	2 (3,8%)	1 (1,8%)	2 (3,9%)	10 (8,1%)	5 (4,7%)
Ból pleców, n (%)	2 (3,8%)	1 (1,8%)	1 (2,0%)	8 (6,5%)	5 (4,7%)
Nieprawidłowa czynność wątroby, n (%)	1 (1,9%)	2 (3,6%)	0	8 (6,5%)	4 (3,7%)
Zapalenie oskrzeli, n (%)	2 (3,8%)	1 (1,8%)	2 (3,9%)	7 (5,6%)	4 (3,7%)
Zapalenie gardła, n (%)	2 (3,8%)	0	1 (2,0%)	8 (6,5%)	3 (2,8%)
Zawroty głowy, n (%)	2 (3,8%)	2 (3,6%)	0	7 (5,6%)	4 (3,7%)
GERD, n (%)	0	2 (3,6%)	0	6 (4,8%)	3 (2,8%)
Dyslipidemia, n (%)	2 (3,8%)	0	0	5 (4,0%)	5 (4,7%)
Zapalenie płuc, n (%)	0	0	2 (3,9%)	5 (4,0%)	2 (1,9%)
Wysypka, n (%)	0	2 (3,6%)	0	3 (2,4%)	4 (3,7%)
Wyprysk, n (%)	1 (1,9%)	0	3 (5,9%)	5 (4,0%)	1 (0,9%)

	Badania kontrolowane placebo			Badania długoterminowe w stanie surowym	
	Filgotynib 200 mg, N=52	Filgotynib 100 mg, N=56	Placebo, N=51	Filgotynib 200 mg, N=124	Filgotynib 100 mg, N=107
Leukopenia, n (%)	2 (3,8%)	0	1 (2,0%)	5 (4,0%)	0
Wzrost CPK, n (%)	3 (5,8%)	0	0	4 (3,2%)	0
Bezsenność, n (%)	0	0	2 (3,9%)	1 (0,8%)	1 (0,9%)
Kamica nerkowa, n (%)					

Przedstawione działania niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u $\geq 3\%$ pacjentów w dowolnej grupie w zbiorze danych kontrolowanych przez placebo. CPK - fosfokinaza kreatynowa; GERD - choroba refluksowa przełyku; RZS - reumatoidalne zapalenie stawów; URTI - infekcja górnych dróg oddechowych; ^a EIAR - współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję.

Działania niepożądane o szczególnym znaczeniu

W przypadku okresu obserwacji obejmującego fazę randomizowaną częstość występowania infekcji wynosiła 30,8% w grupie stosującej filgotynib w dawce 200 mg (FIL200, n=16), 16,1% w grupie stosującej filgotynib w dawce 100 mg (FIL100, n=9) i 23,5% dla placebo (PBO, n=12). Długoterminowe współczynniki zapadalności skorygowane o ekspozycję dla zakażeń wynosiły 45,9 (35,9; 58,6) i 39,5 (29,5; 53,3)/100 pacjento-lat dla FIL200 i FIL100. Częstość zakażeń zmniejszała się w czasie: dla FIL200 współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję wynosił odpowiednio 95,4, 38,2, 21,7 i 16,5/100 pacjento-lat w tygodniach leczenia 0–24, tygodniach 24–48, tygodniach 48–72 i tygodniach 72–96; dla FIL100 odpowiednie współczynniki zapadalności skorygowane o ekspozycję w tych okresach wynosiły 73,6, 21,1, 25,2 i 23,2/100 pacjento-lat. Przez okres do 12 tygodni poważne zakażenia wystąpiły u 2 (2,3%; zapalenie płuc, zapalenie żołądka i jelit), 0 i 1 (2,0%; zapalenie płuc) pacjentów otrzymujących odpowiednio FIL200, FIL100 i placebo. Długoterminowe współczynniki zapadalności skorygowane o ekspozycję dla poważnych zakażeń wynosiły 3,8 (1,6; 9,0) dla FIL200 i 2,1 (0,7; 6,6)/100 pacjento-lat dla FIL100.

Tabela 7. Podsumowanie działań niepożądanych związanych z leczeniem, z wykorzystaniem analiz bezpieczeństwa dla pacjentów otrzymujących filgotynib lub placebo (po leczeniu; EAIR^c (współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję) dostosowany do wielkości badania) [5].

	Badania kontrolowane placebo			Badania długoterminowe ^b	
	Filgotynib 200 mg N=52	Filgotynib 100 mg N=56	Placebo N=51	Filgotynib 200 mg N=124 PYE=171,2 EAIR [95% CI]	Filgotynib 100 mg N=107 PYE=140,3 EAIR [95% CI]
Infekcyjne działania niepożądane, n (%)	16 (30,8%)	9 (16,1%)	12 (23,5%)	81 (65,3%) 45,9 [35,9; 58,6]	54 (50,5%) 39,5 [29,3; 53,3]
Ciężkie infekcyjne działania niepożądane	1 (1,9%)	0	1 (2,0%)	7 (5,6%) 3,8 [1,6; 9,0]	3 (2,8%) 2,1 [0,7; 6,6]
Infekcje oportunistyczne	0	0	0	2 (1,6%) 1,2 [0,3; 4,7]	0
Aktywna gruźlica	0	0	0	0 0 [0,0; 2,2]	0 0 [0,0; 2,2]
HZ	0	0	0	5 (4,0%) 3,0 [1,2; 7,6]	3 (2,8%) 2,1 [0,7; 6,6]

	Badania kontrolowane placebo			Badania długoterminowe ^b	
	Filgotynib 200 mg N=52	Filgotynib 100 mg N=56	Placebo N=51	Filgotynib 200 mg N=124 PYE=171,2 EAIR [95% CI]	Filgotynib 100 mg N=107 PYE=140,3 EAIR [95% CI]
HSV	0	0	0	2 (1,6%) 1,2 [0,3; 4,7]	1 (0,9%) 0,7 [0,1; 5,1]
MACE^a	0	0	0	1 (0,8%) 0,6 [0,1; 4,1]	0
VTE (PE i DVT)^a	0	0	0	1 (0,8%) 0,6 [0,1; 4,1]	0
Nowotwór złośliwy z wykluczeniem nieczerniakowego raka skóry	0	0	0	2 (1,6%) 1,2 [0,3; 4,7]	1 (0,9%) 0,7 [0,1; 5,1]
Perforacja żołądkowo-jelitowa	0	0	0	1 (0,8%) 0,6 [0,1; 4,1]	0

^a uwzględniono tylko pozytywnie rozstrzygnięte przypadki MACE oraz PE i DVT; ^b pacjent może uczestniczyć w więcej niż jednym podsumowaniu grupy leczenia, jeśli pacjent otrzymał więcej niż jedno leczenie będące przedmiotem zainteresowania; ^c EAIR - współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję; HZ – wirus ospy wietrznej i półpaśca; HSV – wirus opryszczki pospolitej; MACE - poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe; VTE - żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; PE - zatorowość płucna; DVT - zakrzepica żył głębokich.

W okresie fazy randomizowanej badania nie zgłoszono żadnego przypadku półpaśca ani zakażenia wirusem opryszczki pospolitej związanego z leczeniem. W dłuższej perspektywie częstość występowania półpaśca wynosiła 4,0% (n=5) i 2,8% (n=3) dla filgotynibu w dawce 200 mg i 100 mg stosowanego raz na dobę. U żadnego pacjenta nie wystąpiły poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich) w fazy badania randomizowanego. Długoterminowe współczynniki zapadalności skorygowane o ekspozycję dla poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wynosiły 0,6 (n=1) dla FIL200 i 0 (n=0) dla FIL100, a współczynniki zapadalności skorygowane o ekspozycję dla żylną chorobę zakrzepowo-zatorową wynosiły 0,6 (n=1) dla FIL200 i 0 (n=0) dla FIL100. Pacjentem z poważnym zdarzeniem sercowo-naczyniowym był 66-letni mężczyzna, który miał udar mózgu niezakończony zgonem, uznany za niezwiązany z badanym lekiem, który był hospitalizowany i przerwał leczenie. Chorą na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową była 80-letnia kobieta, która po zdiagnozowaniu raka żołądka przerwała badanie i 4 dni później zdiagnozowano u niej zakrzepicę żył głębokich stopnia 2., uznaną za niezwiązaną z badanym lekiem. W okresie badania randomizowanego nie wystąpiły żadne perforacje przewodu pokarmowego. Długoterminowe współczynniki zapadalności skorygowane o ekspozycję dla perforacji przewodu pokarmowego wynosiły 0,6 (n=1) dla FIL200 i 0 dla FIL100. Pacjentką z perforacją przewodu pokarmowego była 53-letnia kobieta z perforacją wrzodu dwunastnicy, która miała w wywiadzie chorobę wrzodową żołądka i przyjmowała prednizolon oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne. Perforację przewodu pokarmowego uznano za związaną z leczeniem i leczenie przerwano. W fazie badania randomizowanego nie odnotowano także nowotworów złośliwych. Długoterminowe wartości współczynników zapadalności skorygowanych o ekspozycję dla nowotworów złośliwych z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry wyniosły 1,2 (n=2; rak żołądka i rak dróg żółciowych) dla FIL200 i 0,7

(n=1; rak przełyku) dla FIL100. Żadne nieczerniakowe nowotwory skóry nie wystąpiły podczas długoterminowego okresu leczenia.

Nieprawidłowości laboratoryjne

Przez 12 tygodni, w analizie porównawczej względem placebo wykazano nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, ale każda z nich była 1. stopnia nasilenia. U jednego pacjenta przyjmującego placebo oraz leczonego siarczanem żelazawym i po szczepionce przeciw grypie wystąpił spadek poziomu hemoglobiny i limfocytów o 3. stopniu nasilenia. Zmniejszenie liczby limfocytów stopnia 3. zaobserwowano także u jednego pacjenta stosującego filgotynib w dawce 200 mg, które ustąpiło bez przerywania leczenia. U kolejnego pacjenta stosującego filgotynib w dawce 200 mg wystąpił spadek liczby neutrofilii 3. stopnia nasilenia, co wymagało przerwania leczenia. U żadnego pacjenta nie wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej lub kreatyniny ≥ 3 stopnia. U jednego pacjenta (1,9%) z grupy stosującej filgotynib w dawce 200 mg oraz u jednego (1,8%) z grupy stosującej filgotynib w dawce 100 mg wystąpiło zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej 3. stopnia.

Tabela 8. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem dla pacjentów otrzymujących filgotynib lub placebo (po leczeniu; EAIR² dostosowane do wielkości badania) [5].

		Filgotynib 200 mg N=52	Filgotynib 100 mg N=56	Placebo N=51
Obniżenie stężenia hemoglobiny, n (%)	Dowolnego stopnia	6 (11,5%)	6 (10,7%)	9 (17,6%)
	G2	1 (1,9%)	1 (1,8%)	1 (2,0%)
	G3	0	0	1 (2,0%)
Zmniejszenie liczby leukocytów, n (%)	Dowolnego stopnia	8 (15,4%)	4 (7,1%)	3 (5,9%)
	G2	3 (5,8%)	1 (1,8%)	1 (2,0%)
	G3	0	0	0
Zmniejszenie liczby neutrofilii, n (%)	Dowolnego stopnia	8 (15,4%)	2 (3,6%)	1 (2,0%)
	G2	2 (3,8%)	0	1 (2,0%)
	G3	1 (1,9%)	0	0
Zmniejszenie liczby limfocytów, n (%)	Dowolnego stopnia	9 (17,3%)	2 (3,6%)	4 (7,8%)
	G2	8 (15,4%)	1 (1,8%)	2 (3,9%)
	G3	1 (1,9%)	0	1 (2,0%)
Zwiększona aktywność ALAT, n (%)	Dowolnego stopnia	5 (9,6%)	15 (26,8%)	4 (7,8%)
	G2	0	1 (1,8%)	0
	G3	0	0	0
Zwiększona AST, n (%)	Dowolnego stopnia	7 (13,5%)	13 (23,2%)	1 (2,0%)
	G2	1 (1,9%)	0	0
	G3	0	0	0
Fosforan (hipofosfatemia), n (%)	Dowolnego stopnia	2 (3,8%)	3 (5,4%)	1 (2,0%)
	G2	2 (3,8%)	2 (3,6%)	1 (2,0%)
	G3	0	1 (1,8%)	0
Zwiększona aktywność	Dowolnego stopnia	11 (21,2%)	10 (17,9%)	3 (5,9%)

		Filgotynib 200 mg N=52	Filgotynib 100 mg N=56	Placebo N=51
kinazy kreatynowej, n (%)	G2	1 (1,9%)	1 (1,8%)	0
	G3	1 (1,9%)	0	0
	G4	0	1 (1,8%)	0
Zwiększenie stężenia kreatyniny dowolnego stopnia, n (%)		2 (3,8%)	0	0

^a EAIR - współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję; ALAT - aktywności aminotransferazy alaninowej; AST - aktywność aminotransferazy asparaginianowej; G – stopień nasilenia.

Abstrakt Winthron i wsp. 2022 [6].

Abstrakt zawiera aktualizację analizy bezpieczeństwa filgotynibu na podstawie danych zbieranych do 2019 roku, przedstawioną na wirtualnym spotkaniu ACR 2020. Dane zostały zintegrowane z dwóch badań II fazy (NCT01668641, NCT01894516), trzech badań III fazy (NCT02889796, NCT02873936, NCT02886728) i 2 długoterminowych faz przedłużonych (LTE) (NCT02065700, NCT03025308). Dane uzyskane z fazy II i III oraz z przedłużonej fazy badania były dostępne odpowiednio do listopada 2020 roku i stycznia 2021 r. Zbiór analiz po leczeniu zawierał wszystkie dostępne dane dla pacjentów otrzymujących ≥ 1 dawkę filgotynibu 200 mg (FIL200) lub 100 mg (FIL100), w tym pacjentów ponownie losowo przydzielonych do stosowania filgotynibu w okresie trwania przedłużonej fazy badania. Wykazano skorygowane o ekspozycję współczynniki częstości występowania/100 pacjento-lat działań niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE) oraz działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu (AESI).

Profil bezpieczeństwa

Odpowiednio 61,0% pacjentów z grupy stosującej filgotynib w dawce 200 mg i 45,0% pacjentów z grupy stosującej filgotynib w dawce 100 mg otrzymywało leczenie przez ≥ 2 lata, 19,0% i 5,0% przez ≥ 3 lata oraz odpowiednio 11,0% i 0,5% przez $\geq 4,5$ roku. Współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję dla zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia był wyższy przy dawce filgotynibu 100 mg niż 200 mg; współczynniki zapadalności skorygowane o ekspozycję dla zgonów wynosiły 0,3 i 0,5 dla filgotynibu w dawce 100 mg i filgotynibu w dawce 200 mg. Częstość występowania infekcji i poważnych infekcji była liczbowo większa dla filgotynibu w dawce 100 mg w porównaniu z filgotynibem w dawce 200 mg, podczas gdy współczynniki zapadalności skorygowane o ekspozycję dla innych działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu były porównywalne między dawkami. Wartości współczynników zapadalności skorygowane o ekspozycję dla działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu wykazywały tendencję spadkową, z wyjątkiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej i nowotworów złośliwych z wyłączeniem nieczerniakowych nowotworów skóry.

Tabela 9. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia o szczególnym znaczeniu, w zestawie analiz bezpieczeństwa dla pacjentów otrzymujących filgotynib w dawce 100 i 200 mg [6].

	Filgotynib 200 mg PYE=5302,5 EAIR [95% CI]	Filgotynib 100 mg PYE=2782,6 EAIR [95% CI]	Łącznie PYE=8085,1 EAIR [95% CI]
Infekcyjne działania niepożądane, n (%)	1206 (53,2%) 21,1 [19,7; 22,5]	747 (45,4%) 30,2 [26,8; 24,0]	1927 (52,2%) 21,0 [19,0; 22,3]
Ciężkie infekcyjne działania niepożądane, n (%)	80 (3,5%) 1,5 [1,1; 1,9]	57 (3,5%) 2,7 [1,9; 3,9]	137 (3,7%) 1,6 [1,3; 2,0]
Infekcje oportunistyczne, n (%)	5 (0,2%) 0,1 [0; 0,2]*	4 (0,2%) 0,1 [0,1; 0,4]*	9 (0,2%) 0,1 [0,1; 0,2]*
Aktywna gruźlica, n (%)	0	3 (0,2%) 0,1 [0; 0,3]*	3 (<0,1) 0 [0; 0,1]*
HZ, n (%)	84 (3,7%) 1,6 [1,2; 2,0]	30 (1,8%) 1,1 [0,8; 1,5]*	114 (3,1%) 1,4 [1,1; 1,7]
MACE^a, n (%)	19 (0,8%) 0,3 [0,2; 0,5]	14 (0,9%) 0,5 [0,3; 0,8]*	33 (0,9%) 0,4 [0,2; 0,6]
VTE^b, n (%)	11 (0,5%) 0,2 [0,1; 0,4]*	4 (0,2%) 0,1 [0,1; 0,4]*	15 (0,4%) 0,2 [0,1; 0,3]*
Przedsionkowe układowe zdarzenia zakrzepowe^a, n (%)	1 (<0,1%) 0 [0; 0,1]	1 (<0,1%) 0 [0; 0,3]	2 (<0,1%) 0 [0; 0,1]
Nowotwór złośliwy z wykluczeniem nieczerniakowego raka skóry, n (%)	32 (1,4%) 0,6 [0,4; 0,9]	17 (1,0%) 0,6 [0,4; 1,0]*	49 (1,3%) 0,6 [0,4; 0,8]
Nieczerniakowy rak skóry, n (%)	15 (0,7%) 0,3 [0,2; 0,5]*	5 (0,3%) 0,2 [0,1; 0,4]*	20 (0,5%) 0,2 [0,2; 0,4]*
Perforacja żołądkowo-jelitowa, n (%)	3 (0,1%) 0,1 [0; 0,2]*	1 (<0,1%) 0 [0; 0,3]*	4 (0,1%) 0 [0; 0,1]*

* z wyjątkiem przypadków, gdy w jakimkolwiek badaniu wystąpiło 0 zdarzeń w ramach leczenia, model Poissona nie był korygowany przez badanie. PYE zdefiniowano jako (data ostatniej dawki – data pierwszej dawki + 1)/365,25; ^a pozytywnie rozstrzygnięty; ^b rozstrzygnięta jako zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna; HZ – wirus ospy wietrznej i półpaśca; MACE - poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe; VTE - żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; NMSC – nieczerniakowy rak skóry; EAIR - współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję.

W ramach analizy stwierdzono że filgotynib jest nadal dobrze tolerowany i nie pojawiają się żadne nowe obawy dotyczące bezpieczeństwa. Skorygowane o ekspozycję współczynniki częstości występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia, w tym w odniesieniu do zgonów oraz działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu pozostały stabilne lub wykazywały niższe wartości w porównaniu do raportu z 2020 r., z wyjątkiem niewielkiego wzrostu odsetka nieczerniakowego raka skóry i nowotworów złośliwych z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry.

c) Dodatkowe referencje do włączonego badania FINCH 1

- [8] Combe B.G., Tanaka Y., Buch M.H., Nash P., Burmester G.R., Kivitz A.J., Bartok B., i in. „Efficacy and Safety of Filgotinib in Patients with High Risk of Poor Prognosis Who Showed Inadequate Response to MTX: A Post Hoc Analysis of the FINCH 1 Study”. *Rheumatology and Therapy*, nr (Combe) Montpellier University, Montpellier, France (Tanaka) The First Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan (Buch) NIHR Manchester Biomedical Research Centre, University of Manchester, Manch (2022). <https://doi.org/10.1007/s40744-022-00498-x>.
- [9] Combe B., Tanaka Y., Buch M.H., Bur Mester G.R., Bar Tok B., Pechonkina A., Han L., i in. „Efficacy and safety of filgotinib in patients with inadequate response to methotrexate, with 4 or <4 poor prognostic factors: a post hoc analysis of the Finch 1 study”. *Annals of the Rheumatic Diseases* 81, nr Supplement 1 (2022): 632. <http://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.5051>.
- [10] Tanaka Y, Matsubara T, Atsumi T, Amano K, Ishiguro N, Sugiyama E, Yamaoka K, i in. „Efficacy and safety of filgotinib in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis who have an inadequate response to methotrexate: Subpopulation analyses of 24-week data of a global phase 3 study (FINCH 1).” *Mod Rheumatol* 32, nr 2 (2022): 263–72. <https://doi.org/10.1093/mr/roab030>.

W niniejszym podrozdziale przedstawiono publikację pełnotekstową Combe i wsp. 2022 [8] i dwa abstrakty: Combe i wsp. 2022 [9] i Tanaka i wsp. 2022 [10], które są uzupełnieniem przedstawionej w zasadniczej części analizy klinicznej badania FINCH 1.

Combe i wsp. 2022 [8] oraz abstrakt Combe i wsp. 2022 [9]

W badaniu badania FINCH 1 (NCT02889796) wykazano, że filgotynib stosowany w dawce 200 mg (FIL200) był skuteczniejszy w porównaniu z placebo i nie gorszy niż adalimumab (ADA), w leczeniu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i niewystarczającą odpowiedzią na metotreksat (MTX-IR). W tej eksploracyjnej analizie *post-hoc* zbadano skuteczność i bezpieczeństwo filgotynibu u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na metotreksat, w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na występowanie czynników złej prognozy (PPF): tj. z występowaniem 4 a także z występowaniem mniej niż 4 czynników złej prognozy.

Metody

Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na metotreksat z umiarkowanym do ciężkiego, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów zostali losowo przydzieleni w stosunku 3:3:2:3 do otrzymywania placebo do 24 tygodnia, filgotynibu w dawce 200 mg, 100 mg lub podskórnej dawki adalimumabu 40 mg co dwa tygodnie do 52. tygodnia. Wszyscy pacjenci przyjmowali stabilne cotygodniowe leczenie metotreksatem.

Przeprowadzono analizę post-hoc badania FINCH 1, skupiając się na korzyściach klinicznych filgotynibu w podgrupie pacjentów, u których występowały wszystkie cztery czynniki złej prognozy na początku badania, tj.:

- seropozytywność w kierunku czynnika reumatoidalnego lub antycyklicznego cytrulinowanego peptydu (anty-CCP);
- poziom białka C-reaktywnego określany metodą o wysokiej czułości, wynoszący ≥ 6 mg/l (hsCRP);

- wskaźnik aktywności choroby dla reumatoidalnego zapalenia stawów mierzony w 28 stawach na podstawie białka C-reaktywnego (DAS28-CRP), wynoszący $>5,1$;
- wyjściową obecność nadżerek;

jak również w podgrupie wszystkich pozostałych pacjentów tych, którzy mieli mniej niż wymienione powyżej cztery czynniki złej prognozy.

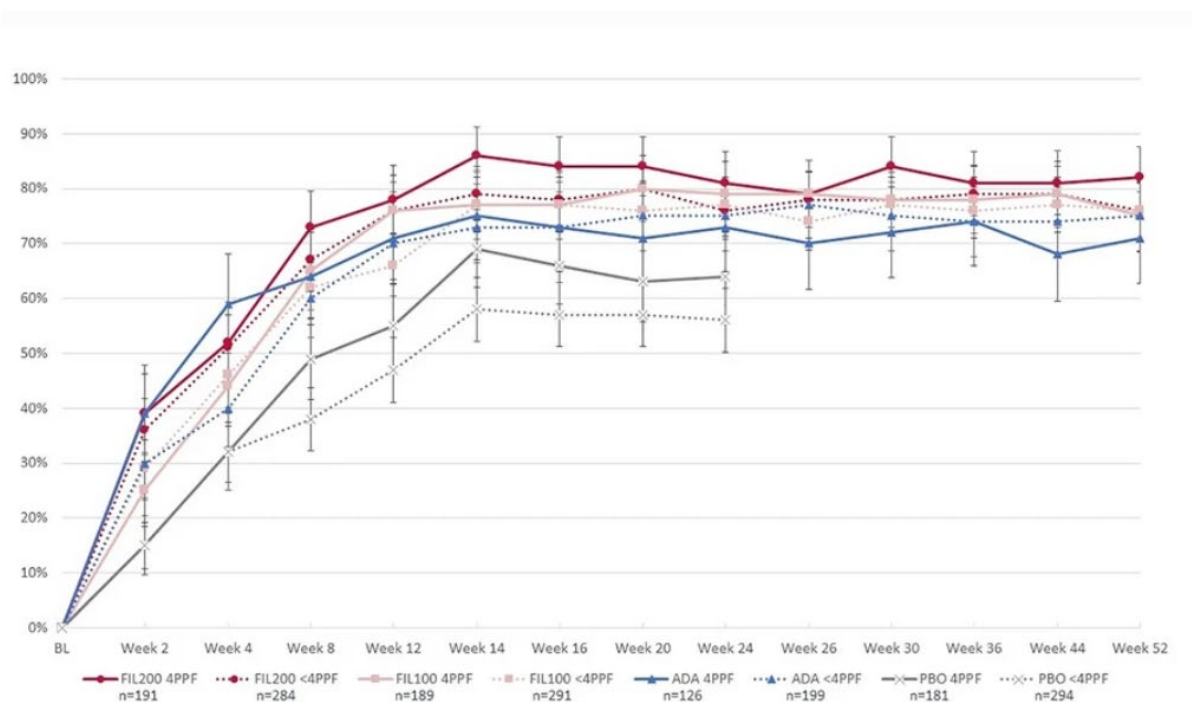
Wyniki skuteczności zostały zbadane w 12. i 52. tygodniu obserwacji i obejmowały wskaźniki odpowiedzi *American College of Rheumatology* (ACR20/50/70), wskaźnik aktywności choroby mierzony dla 28 stawów na podstawie białka C-reaktywnego $<2,6$ (DAS28-CRP $<2,6$), remisję indeksu klinicznego aktywności choroby $\leq 2,8$ (CDAI $\leq 2,8$), uproszczonego indeksu aktywności choroby $\leq 3,3$ (SDAI $\leq 3,3$), niską aktywność choroby (LDA; DAS28-CRP $\leq 3,2$, CDAI ≤ 10 , SDAI ≤ 11) i sprawności fizycznej (Kwestionariusz Oceny Zdrowia – Indeks Niepełnosprawności (HAQ-DI)). Uszkodzenie stawów [zmodyfikowany całkowity wynik Sharpa (mTSS)] oceniano w 24. i 52. tygodniu, co odpowiada punktom czasowym, w których wykonywano badania obrazowe. Oceny bezpieczeństwa obejmowały działania niepożądane związane z leczeniem, działania niepożądane związane z leczeniem prowadzące do odstawienia badanego leku, zgony, wartości parametrów badań laboratoryjnych i działania niepożądane związane z leczeniem o szczególnym znaczeniu: poważne zakażenia, zakażenia oportunistyczne, aktywna gruźlica, półpasiec, poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, nowotwór złośliwy i perforacja przewodu pokarmowego.

Skuteczność kliniczna

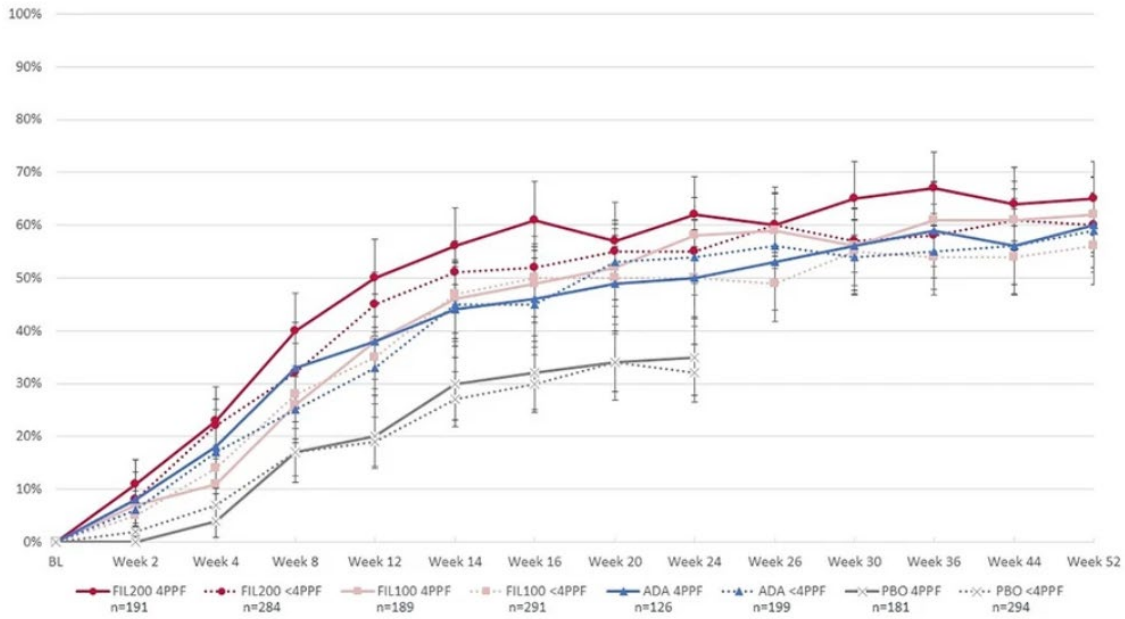
Wyjściowo, 687/1755 (39%) randomizowanych pacjentów miało cztery czynniki złej prognozy, a 582 (33%), 404 (23%), 75 (4%) i 7 ($<1\%$) pacjentów miało odpowiednio trzy, dwa, jeden i zero czynników złej prognozy. Wśród pacjentów z <4 czynnikami złej prognozy, 804 (75%) miało nadżerki, 810 (76%) było seropozytywnych, 377 (35%) miało poziom białka C-reaktywnego ≥ 6 mg/l, 638 (60%) miało wskaźnik aktywności choroby mierzony dla 28 stawów na podstawie białka C-reaktywnego $>5,1$.

W ramieniu placebo (+ metotreksat) odsetek odpowiedzi na leczenie według *American College of Rheumatology*, oznaczający poprawę objawów choroby o 20% był liczbowo wyższy wśród pacjentów z czterema czynnikami złej prognozy niż wśród pacjentów z mniej niż czterema czynnikami złej prognozy. Wśród pacjentów z czterema czynnikami złej prognozy, w wyniku zastosowania filgotynibu w dawce 200 mg i w dawce 100 mg wykazano istotnie wyższe wskaźniki odpowiedzi na leczenie według *American College of Rheumatology*, oznaczające poprawę objawów choroby o 20%/50%/70% ($p<0,05$) w porównaniu z placebo, co było zgodne z wynikami dla całej populacji badania. Odsetek osób osiagających odpowiedź na leczenie według *American College of Rheumatology*, oznaczającą poprawę objawów choroby o 20% wynosił 77,5%, 75,7%, 70,6% i 55,2% odpowiednio w grupach stosujących filgotynib w dawce 200 mg, filgotynib w dawce 100 mg, adalimumabu i placebo w 12. tygodniu. W 52. tygodniu jedyna istotna różnica w odpowiedzi na leczenie według *American College of Rheumatology*

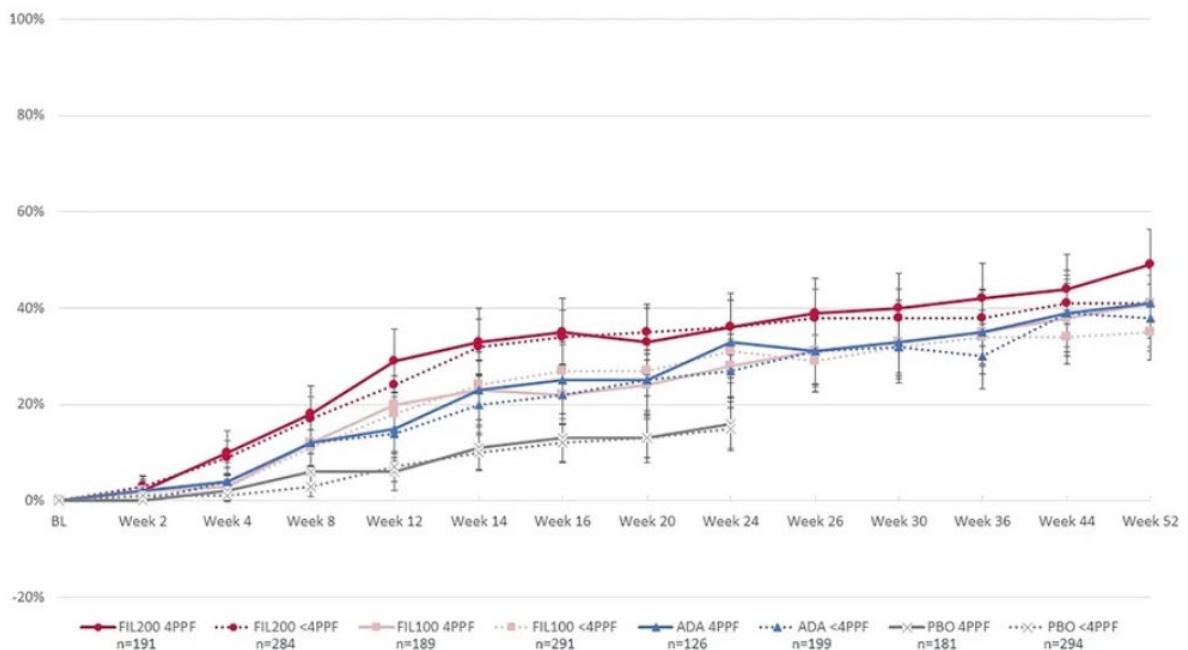
poniędzy dawką filgotynibu i adalimumabu dotyczyła odpowiedzi na leczenie według *American College of Rheumatology*, oznaczającej poprawę objawów choroby o 20% wśród pacjentów z czterema czynnikami złej prognozy leczonych filgotynibem w dawce 200 mg. W porównaniu z pacjentami z czterema czynnikami złej prognozy, pacjenci z mniej niż czterema czynnikami złej prognozy mieli podobne wskaźniki odpowiedzi we wszystkich ramionach leczenia, chociaż nie przeprowadzono formalnej analizy porównawczej między grupami z czterema czynnikami złej prognozy i mniej niż czterema czynnikami złej prognozy. W grupach leczonych filgotynibem w dawce 200 mg i w dawce 100 mg odnotowano również zwiększone odsetki pacjentów z poprawą wg kryteriów *American College of Rheumatology* w porównaniu z placebo w 12. tygodniu wśród pacjentów z mniej niż czterema czynnikami złej prognozy ($p < 0,05$). Odsetki pacjentów leczonych filgotynibem w dawce 200 mg, filgotynibem w dawce 100 mg, adalimumabem i placebo, które osiągnęły odpowiedź na leczenie według *American College of Rheumatology*, oznaczającą poprawę objawów choroby o 20% w 12. tygodniu wynosiły 76,1% (95% CI: 70,9, 81,2%), 66,0% (95% CI: 60,4, 71,6%), 70,4% (95% CI: 63,8, 76,9 %) i 46,6% (95% CI: 40,7, 52,5%) [8].



Wykres 1. Odsetek (%) pacjentów z czterema oraz z mniej niż czterema czynnikami złej prognozy, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie według *American College of Rheumatology*, oznaczającą poprawę objawów choroby o 20%, analiza post-hoc badania FINCH-1, porównanie filgotynibu względem adalimumabu i placebo.



Wykres 2. Odsetek (%) pacjentów z czterema oraz z mniej niż czterema czynnikami złej prognozy, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie według *American College of Rheumatology*, oznaczającą poprawę objawów choroby o 50%; analiza post-hoc badania FINCH-1, porównanie filgotynibu względem adalimumabu i placebo.



Wykres 3. Odsetek (%) pacjentów z czterema oraz z mniej niż czterema czynnikami złej prognozy, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie według *American College of Rheumatology*, oznaczającą poprawę objawów choroby o 70%; analiza post-hoc badania FINCH-1, porównanie filgotynibu względem adalimumabu i placebo.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli każdy punkt końcowy, był istotnie większy w obu grupach filgotynibu w porównaniu z placebo, z wyjątkiem remisji u pacjentów z czterema czynnikami złej prognozy otrzymujących filgotynib w dawce 100 mg w 12. tygodniu. Odsetki pacjentów leczonych filgotynibem osiągających wskaźnik aktywności choroby mierzony dla 28 stawów na podstawie białka C-reaktywnego <2,6 lub remisję kliniczną były niższe wśród pacjentów z czterema czynnikami złej prognozy w porównaniu z pacjentami z mniej niż czterema czynnikami złej prognozy w 12. tygodniu. W 52. tygodniu, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg wiązało się z większą poprawą w porównaniu z grupą leczoną adalimumabem w zakresie wskaźnika aktywności choroby mierzonego dla 28 stawów na podstawie białka C-reaktywnego <2,6 remisji wśród pacjentów z czterema czynnikami złej prognozy. Podobny odsetek pacjentów leczonych filgotynibem w dawce 200 mg osiągnął wskaźnik aktywności choroby mierzony dla 28 stawów na podstawie białka C-reaktywnego <2,6 wśród pacjentów z czterema czynnikami złej prognozy lub z mniej niż czterema czynnikami złej prognozy (odpowiednio 53,4% i 54,2%); podobnie odsetek osób osiągających remisję wynosił 23,6% w subpopulacji z czterema czynnikami złej prognozy i 21,8% z mniej niż czterema czynnikami złej prognozy.

Tabela 10. Odsetki pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych filgotynibem w dawce 200 mg i 100 mg, adalimumabem i placebo w badaniu FINCH 2 osiągający punkty końcowe dotyczące skuteczności, w zależności od wyjściowej liczby czynników złej prognozy [8].

	FIL200		FIL 100		ADA		PBO	
	4 PPF N=191	<4 PPF N=284	4 PPF N=189	<4 PPF N=291	4 PPF N=126	<4 PPF N=199	4 PPF N=181	<4 PPF N=294
DAS28-CRP <2,6 w W12, n (%) [95% CI]	59 (30,9%) [24,1; 37,7]	103 (36,3%) [30,5; 42,0]	37 (19,6%) [13,7; 25,5]	77 (26,5%) [21,2; 31,7]	20 (15,9%) [9,1; 22,7]	57 (28,6%) [22,1; 35,2]	11 (6,1%) [2,3; 9,8]	33 (11,2%) [7,4; 15,0]
Wartość p w porównaniu z PBO	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001				
Wartość p w porównaniu z ADA	p=0,002	p=0,095	p=0,46	p=0,61				
DAS28-CRP <2,6 w W52, n (%) [95% CI]	102 (53,4%) [46,1; 60,7]	154 (54,2%) [48,3; 60,2]	71 (37,6%) [30,4; 44,7]	135 (46,4%) [40,5; 52,3]	50 (39,7%) [30,7; 48,6]	100 (50,3%) [43,1; 57,4]		
Wartość p w porównaniu z ADA	p=0,021	p=0,41	p=0,72	p=0,41				
CDAI ≤ 2,8 przy W12, n (%) [95% CI]	18 (9,4%) [5,0; 13,8]	41 (14,4%) [10,2; 18,7]	18 (9,5%) [5,1; 14,0]	35 (12,0%) [8,1; 15,9]	6 (4,8%) [0,6; 8,9]	13 (6,5%) [2,8; 10,2]	4 (2,2%) [0,0; 4,6]	9 (3,1%) [0,9; 5,2]
Wartość p w porównaniu z PBO	p=0,004	p<0,001	p=0,003	p<0,001				
Wartość P w porównaniu z ADA	p=0,14	p=0,008	p=0,13	p=0,046				
CDAI ≤ 2,8 przy W52, n (%) [95% CI]	58 (30,4%) [23,6; 37,1]	82 (28,9%) [23,4; 34,3]	42 (22,2%) [16,0; 28,4]	74 (25,4%) [20,3; 30,6]	27 (21,4%) [13,9; 29,0]	47 (23,6%) [17,5; 29,8]		

	FIL200		FIL 100		ADA		PBO	
	4 PPF N=191	<4 PPF N=284	4 PPF N=189	<4 PPF N=291	4 PPF N=126	<4 PPF N=199	4 PPF N=181	<4 PPF N=294
Wartość p w porównaniu z ADA	p=0,092	p=0,21	p=0,89	p=0,67				
SDAI ≤ 3,3 przy W12, n (%) [95% CI]	19 (9,9%) [5,4; 14,5]	42 (14,8%) [10,5; 19,1]	14 (7,4%) [3,4; 11,4]	31 (10,7%) [6,9; 14,4]	6 (4,8%) [0,6; 8,9]	16 (8,0%) [4,0; 12,1]	4 (2,2%) [0,0; 4,6]	10 (3,4%) [1,2; 5,6]
Wartość p w porównaniu z PBO	p=0,002	p<0,001	p=0,028	p<0,001				
Wartość p w porównaniu z ADA	p=0,13	p=0,032	p=0,48	p=0,35				
SDAI ≤ 3,3 przy W52, n (%) [95% CI]	55 (28,8%) [22,1; 35,5]	86 (30,3%) [24,8; 35,8]	43 (22,8%) [16,5; 29,0]	75 (25,8%) [20,6; 31,0]	28 (22,2%) [14,6; 29,9]	50 (25,1%) [18,8; 31,4]		
Wartość p w porównaniu z ADA	p=0,24	p=0,22	p=1,00	p=0,92				
Remisja logiczna w W12, n (%) [95% CI]	13 (6,8%) [3,0; 10,6]	32 (11,3%) [7,4; 15,1]	10 (5,3%) [1,8; 8,7]	21 (7,2%) [4,1; 10,4]	4 (3,2%) [0,0; 6,6]	13 (6,5%) [2,8; 10,2]	3 (1,7%) [0,0; 3,8]	6 (2,0%) [0,3; 3,8]
Wartość p w porównaniu z PBO	p=0,019	p<0,001	p=0,088	p=0,003				
Wartość p w porównaniu z ADA	p=0,21	p=0,082	p=0,42	p=0,86				
Remisja logiczna w W52, n (%) [95% CI]	45 (23,6%) [17,3; 29,8]	62 (21,8%) [16,9; 26,8]	34 (18,0%) [12,2; 23,7]	58 (19,9%) [15,2; 24,7]	18 (14,3%) [7,8; 20,8]	37 (18,6%) [12,9; 24,2]		
Wartość P w porównaniu z ADA	p=0,045	p=0,42	p=0,44	p=0,73				

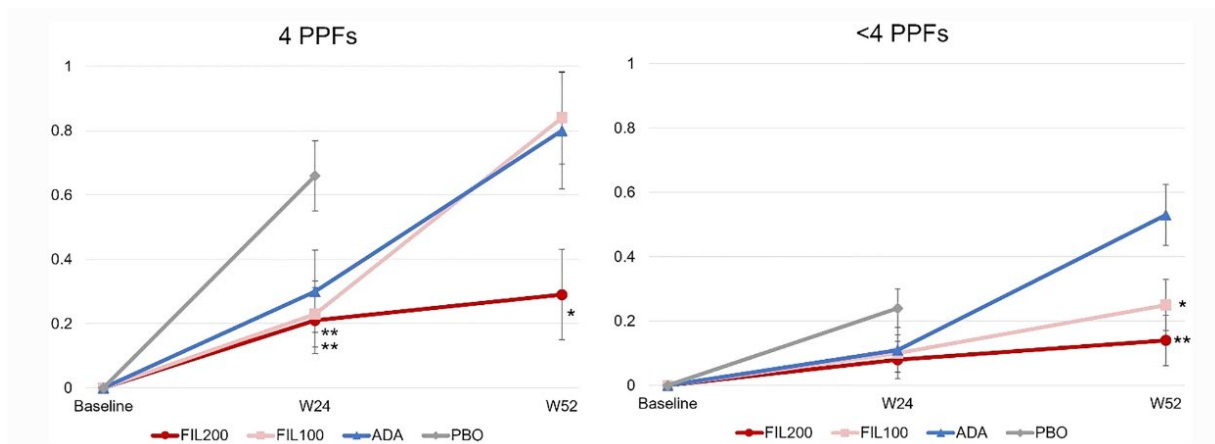
ADA – adalimumab; CDAI – indeks klinicznej aktywności choroby (ang. *Clinical Disease Activity Index*); DAS28-CRP - wskaźnik aktywności choroby mierzony dla 28 stawów na podstawie białka C-reaktywnego; FIL100 - filgotynib w dawce 100 mg, FIL200 - filgotynib w dawce 200 mg; PBO – placebo; PPF – czynnik złej prognozy; SDAI – uproszczony indeks aktywności choroby (ang. *Simple Disease Activity Index*); W52 – 52 tydzień, W24 – 24 tydzień, W12- 12 tydzień terapii.

Aby dokładniej opisać korzyści kliniczne ze stosowania filgotynibu u pacjentów z czterema czynnikami złej prognozy, obliczono parametr NNT, określający liczbę osób, która musi zostać poddana danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny dla filgotynibu w dawce 200 mg i w dawce 100 mg w porównaniu z placebo dla: odsetka odpowiedzi na leczenie według *American College of Rheumatology*, wskaźnika aktywności choroby mierzonych dla 28 stawów na podstawie białka C-reaktywnego <2,6 i ≤3,2, indeksu klinicznego aktywności choroby ≤2,8 i ≤10, uproszczonego indeksu aktywności choroby ≤3,3 i ≤11 i dla remisji. Dla wskaźników odpowiedzi na leczenie według *American College of Rheumatology*, aktywności choroby mierzonych dla 28 stawów na podstawie białka C-reaktywnego <2,6 i ≤3,2 oraz remisji choroby według

indeksu klinicznego aktywności choroby i uproszczonego indeksu aktywności choroby, NNT u pacjentów z czterema czynnikami złej prognozy były porównywalne z tymi u pacjentów z mniej niż czterema czynnikami złej prognozy zarówno w przypadku podawaniu filgotynibu w dawce 200 mg, jak i filgotynibu w dawce 100 mg. Jeśli chodzi o kryteria remisji, NNT dla pacjentów z czterema czynnikami złej prognozy były liczbowo większe niż dla pacjentów z mniej niż czterema czynnikami złej prognozy; NNT dla filgotynibu w dawce 200 mg dla indeksu klinicznego aktywności choroby $\leq 2,8$, uproszczonego indeksu aktywności choroby $\leq 3,3$ i remisji Boole'a wynosiły odpowiednio 14, 13 i 20 wśród pacjentów z czterema czynnikami złej prognozy w porównaniu z odpowiednio 9, 9 i 11 dla pacjentów z mniej niż czterema czynnikami złej prognozy. NNT w przypadku pacjentów którym podawano filgotynib w dawce 100 mg było większe niż NNT w leczeniu chorych filgotynibem w dawce 200 mg [8].

Leczenie filgotynibem wiązało się także z korzysciami w zakresie sprawności fizycznej w porównaniu z placebo w 12. tygodniu leczenia: obie grupy dawkowania (100 i 200 mg) filgotynibu wykazały większą zmianę od wartości wyjściowej w odniesieniu do kwestionariusza oceny stanu zdrowia – wskaźnika niepełnosprawności (HAQ-DI) w porównaniu z placebo w 12. tygodniu wśród pacjentów z czterema czynnikami złej prognozy lub bez. Wśród pacjentów z czterema czynnikami złej prognozy leczonymi filgotynibem w dawce 200 mg wykazano znaczącą poprawę w porównaniu z adalimumabem w 52. tygodniu badania, a redukcje HAQ-DI w porównaniu z wartością wyjściową z filgotynibem podawanym w dawce 200 mg były liczbowo większe wśród pacjentów z czterema czynnikami złej prognozy w porównaniu z tymi z mniej niż czterema czynnikami złej prognozy (-1,07 w porównaniu z -0,79) [8].

W 24. tygodniu badania filgotynib podawany w dawce 200 mg lub 100 mg wykazał znacznie mniejszą zmianę od wartości wyjściowej w porównaniu z placebo u pacjentów z czterema czynnikami złej prognozy i liczbowo mniejszą zmianę od wartości wyjściowej w porównaniu z placebo u pacjentów z mniej niż czterema czynnikami złej prognozy w odniesieniu do zmodyfikowanej całkowitej punktacji wg Sharpa. Zmiana zmodyfikowanej całkowitej punktacji wg Sharpa w 24. tygodniu była istotnie wyższa u pacjentów z czterema czynnikami złej prognozy niż u pacjentów z mniej niż czterema czynnikami złej prognozy w grupie placebo ($p=0,007$) i liczbowo wyższa wśród innych grup, które poddano leczeniu. Odsetki pacjentów bez progresji radiologicznej były liczbowo niższe w podgrupie z czterema czynnikami złej prognozy niż w podgrupie z mniej niż czterema czynnikami złej prognozy w ramionach leczenia. Filgotynib w dawce 200 mg był związany z konsekwentnie wyższym odsetkiem pacjentów bez progresji radiologicznej niż placebo. W 52. tygodniu badania stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg powodowało mniejszą zmianę względem wartości wyjściowej w odniesieniu do punktu końcowego mTSS w porównaniu z adalimumabem w przypadku pacjentów z czterema czynnikami złej prognozy (0,29 w porównaniu z 0,80), podczas gdy zarówno filgotynib w dawce 200 mg, jak i filgotynib w dawce 100 mg zmniejszyły zmianę względem wartości wyjściowej w porównaniu z adalimumabem u pacjentów z mniej niż czterema czynnikami złej prognozy (0,14 i 0,25 w porównaniu z 0,53). Filgotynib w dawce 200 mg powodował wyższe prawdopodobieństwo braku progresji u pacjentów z czterema czynnikami złej prognozy i tych z mniej niż czterema czynnikami złej prognozy.



Wykres 4. Zmiana względem wartości wyjściowych w zmodyfikowanej całkowitej punktacji wg. Sharpa wśród pacjentów z czterema czynnikami złej prognozy lub mniej niż czterema czynnikami złej prognozy, analiza post-hoc badania FINCH-1, porównanie filgotynibu względem adalimumabu i placebo. * $p < 0,05$ w porównaniu z placebo w 24 tygodniu (W24) lub w porównaniu z adalimumabem w 52 tygodniu (W52). ** $p < 0,01$ w porównaniu z placebo w W24 lub w porównaniu z adalimumabem w T52. Wszystkie grupy leczone otrzymywały również metotreksat. ADA - adalimumab, FIL100 - filgotynib w dawce 100 mg, FIL200 - filgotynib w dawce 200 mg, PBO placebo, PPF - czynnik złej prognozy.

Ilustrując wpływ czynników złej prognozy na uszkodzenie stawów wykazano, że zarówno filgotynib w dawce 200 mg, jak i filgotynib w dawce 100 mg zmniejszały zmianę względem wartości wyjściowej w odniesieniu do zmodyfikowanej całkowitej punktacji wg. Sharpa w 24. tygodniu w porównaniu z placebo u pacjentów z dowolnym z czterech czynników złej prognozy, jak również u pacjentów ze wszystkimi czterema czynnikami złej prognozy. W 24. tygodniu najniższa zmiana względem wartości wyjściowych obserwowana w grupie leczonej filgotynibem w dawce 200 mg wynosiła 0,1 u pacjentów z nadzerkami >0 , a najwyższa (0,22) była u pacjentów z poziom białka c-reaktywnego ≥ 6 mg/l. W okresie 52. tygodni trwania badania stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg powodowało mniejszą zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w odniesieniu do punktu końcowego mTSS w porównaniu z adalimumabem, w przypadku pacjentów z dowolnym z czterech czynników złej prognozy lub wszystkimi czynnikami złej prognozy podczas gdy zmniejszenie wartości wyjściowej w przypadku punktu końcowego mTSS przy podawaniu filgotynibu w dawce 100 mg było porównywalne do tej uzyskanej w grupie pacjentów leczonych adalimumabem [8].

Profil bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa nie wskazywały żadnych oznak, że posiadanie u chorych czterech czynników złej prognozy było związane z jakimkolwiek konkretnym zdarzeniem niepożądanym zaistniałym w czasie leczenia. Ogółem około 70% pacjentów z czterema czynnikami złej prognozy lub mniej niż czterema czynnikami złej prognozy w grupach leczonych filgotynibem w dawce 200 mg, w

dawce 100 mg i adalimumabem miało zdarzenie niepożądane zaistniałe w czasie leczenia. Częstość występowania nieprawidłowości laboratoryjnych, poważnych infekcji, półpaśca, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, nowotworów złośliwych i perforacji przewodu pokarmowego była niska u pacjentów z czterema czynnikami złej prognozy lub z mniej niż czterema czynnikami złej prognozy. Wśród pacjentów z czterema czynnikami złej prognozy pierwotnie zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo ciężkie działania niepożądane zaistniałe w czasie leczenia wystąpiły u 7,2% podczas 24-tygodniowego podawania placebo oraz u 3,6% i 4,5% pacjentów po zmianie odpowiednio na filgotynib w dawce 200 mg i filgotynib w dawce 100 mg. Utajoną gruźlicę stwierdzono u jednego pacjenta otrzymującego filgotynib w dawce 100 mg w podgrupie z mniej niż czterema czynnikami złej prognozy [8], [9].

Tabela 11. Działania niepożądane zaistniałe w czasie leczenia i działania niepożądane zaistniałe w czasie leczenia o szczególnym znaczeniu w podgrupach z 4 i <4 czynnikami złej prognozy – analiza post-hoc badania FINCH-1 [8], [9].

	4 PPF				<4 PPF			
	FIL200, N=191	FIL100, N=189	ADA, N=126	PBO, N=181 W24	FIL200, N=284	FIL100, N=291	ADA, N=199	PBO, N=294 Po W24
TEAE ogółem, n (%)	146 (76,4%)	136 (72,0%)	85 (67,5%)	90 (49,7%)	106 (72,5%)	214 (73,5%)	154 (77,4%)	164 (55,8%)
TEAE prowadzące do ostawienia leku, n (%)	10 (5,2%)	7 (3,7%)	10 (7,9%)	7 (3,9%)	16 (5,6%)	8 (2,7%)	8 (4,0%)	8 (2,7%)
Poważne TEAE, n (%)	10 (5,2%)	12 (6,3%)	10 (7,9%)	13 (7,2%)	25 (8,8%)	28 (9,6%)	12 (6,0%)	8 (2,7%)
Zgony, n (%)	1 (0,5%)	0	0	1 (0,6%)	2 (0,7%)	1 (0,3%)	1 (0,5%)	1 (0,3%)
Zdarzenie niepożądane zaistniałe w czasie leczenia o szczególnym znaczeniu, n (%)								
Ciężkie infekcyjne zdarzenia niepożądane	5 (2,6)	4 (2,1)	6 (4,8)	2 (1,1)	8 (2,8)	9 (3,1)	4 (2,0)	2 (0,7)
Infekcje oportunistyczne	0	0	1 (0,8)	0	0	0	1 (0,5)	0
Aktywna gruźlica	0	0	0	0	0	0	1 (0,5)	0
Półpasiec	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,8)	0	5 (1,8)	3 (1,0)	1 (0,5)	2 (0,7)
Wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C	0	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)	0	1 (0,5)	0
MACE	0	1 (0,5)	0	1 (0,6)	0	1 (0,3)	1 (0,5)	1 (0,3)
VTE	0	0	1 (0,8)	1 (0,6)	1 (0,4)	0	0	1 (0,3)
DVT	0	0	1 (0,8)	1 (0,6)	0	0	0	1 (0,3)
PE	0	0	0	0	1 (0,4)	0	0	0
Nowotwory złośliwe inne niż NMSC	0	0	0	3 (1,7)	2 (0,7)	2 (0,7)	2 (1,0)	0
Perforacja przewodu pokarmowego	0	0	0	0	1 (0,4)	0	0	0

TAAE – działania niepożądane zaistniałe w czasie leczenia;; DVT - zakrzepica żył głębokich; FIL100 - filgotynib w dawce 100 mg; FIL200 - filgotynib w dawce 200 mg; MACE - poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe; NMSC - nieczerniakowy rak skóry; PBO - placebo; PE - zatorowość płucna; PPF - czynnik złej prognozy; VTE, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Podsumowując, terapia filgotynibem w dawce 200 mg w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów zapewniła kontrolę choroby w okresie obserwacji wynoszącym 12. tygodni, w tym wśród pacjentów z czterema czynnikami złej prognozy, których można uznać za zagrożonych ciężką postępującą chorobą. Niezależnie od tego, czy obecne były wszystkie cztery czynniki złej prognozy, czy mniej niż cztery, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg zapewniało stałe złagodzenie objawów, poprawę funkcji fizycznych i zahamowanie progresji radiograficznej, podczas gdy w pozostałych grupach badanych i kontrolnych (filgotynib w dawce 100 mg, adalimumab, placebo) efekty terapii dawały rozbieżne wyniki, z silniejszymi efektami obserwowanymi u pacjentów z mniej niż czterema czynnikami złej prognozy. Pacjenci z czterema czynnikami złej prognozy nie wykazywali większego ryzyka w zakresie bezpieczeństwa podczas leczenia filgotynibem w porównaniu z pacjentami z mniej niż czterema czynnikami złej prognozy. Filgotynib może zatem stanowić korzystną opcję terapeutyczną dla pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których odpowiedź na metotreksat była niewystarczająca, a u których występuje wysokie ryzyko progresji choroby i złe rokowanie, a zatem w przypadku pacjentów w wysokim stopniu odpowiadających wnioskowanej populacji.

Tanaka i wsp. 2022 [10]

Referencja odnosi się do oceny skuteczności i bezpieczeństwa filgotynibu w skojarzeniu z metotreksatem w subpopulacji japońskich pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których odpowiedź na metotreksat jest niewystarczająca, uczestniczących w badaniu III fazy o akronimie FINCH-1. Pacjenci japońscy stanowili zaledwie około ¼ osób zrekrutowanych do badania FINCH-1, z uwagi na to, że subpopulacja ta pod względem pochodzenia etnicznego nie stanowi celu w analizie klinicznej, poniżej przedstawiono tylko najważniejsze wyniki z referencji Tanaka i wsp. 2022 [10].

W populacji japońskiej odsetek odpowiedzi na leczenie według *American College of Rheumatology*, oznaczające poprawę objawów choroby o 20% w 12. tygodniu, będący pierwszorzędownym punktem końcowym, wyniósł 77,5%, 65,9%, 53,6% i 36,8% odpowiednio dla filgotynibu w dawce 200 mg, filgotynibu w dawce 100 mg, adalimumabu i placebo. Odsetki pacjentów osiągających wskaźnik aktywności choroby mierzony dla 28 stawów <2,6 w 24. tygodniu badania wynosiły dla filgotynibu w dawce 200 mg - 65,0%; filgotynibu w dawce 100 mg - 51,2%; adalimumabu - 42,9% i placebo - 5,3%. Częstość występowania poważnych zakażeń w przypadku stosowania filgotynibu w dawce 200 mg wynosiła 2,5%, dla filgotynibu w dawce 100 mg - 0%, dla adalimumabu 10,7% i dla placebo - 5,3%. Nieprawidłowości laboratoryjne ≥ 3 stopnia związane z leczeniem wystąpiły u pięciu pacjentów

(12,5%) w ramieniu filgotynibu w dawce 200 mg, trzech (7,3%) dla filgotynibu w dawce 100 mg i u jednego (3,6%) w ramieniu adalimumabu. Żaden pacjent otrzymujący placebo nie doświadczył nieprawidłowości laboratoryjnych co najmniej 3 stopnia nasilenia. Nie odnotowano zgonów wśród japońskich pacjentów.

Podsumowując, filgotynib podawany raz dziennie w skojarzeniu z metotreksatem skutecznie zmniejsza objawy przedmiotowe i podmiotowe reumatoidalnego zapalenia stawów oraz poprawia sprawność fizyczną. Filgotynib jest ogólnie bezpieczny i dobrze tolerowany przez japońskich pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których odpowiedź na metotreksat była niewystarczająca.

d) Faza przedłużona badań FINCH – badanie FINCH 4

- [11] Tanaka Y., Matsubara T., Atsumi T., Amano K., Ishiguro N., Sugiyama E., Yamaoka K., i in. „Safety and Efficacy of Filgotinib for Japanese Patients with RA and Inadequate Response to MTX: FINCH 1 52-Week Results and FINCH 4 48-Week Results”. *Modern rheumatology*, nr (Tanaka) First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan (Matsubara) Department of Orthopedics, Matsubara Mayflower Hospital, Hyogo, Japan (Atsumi) Department of Rheumatology, (2022). <https://doi.org/10.1093/mr/roac084>.
- [12] Buch, M, T Takeuchi, V Rajendran, J-E Gottenberg, A Pechonkina, Y Tan, Q Gong, K Van Beneden, i R Caporali. „Clinical outcomes up to week 48 of ongoing filgotinib rheumatoid arthritis long-term extension trial of biologic disease modifying antirheumatic drugs inadequate responders initially on filgotinib or placebo in a phase 3 trial” 61, nr Suppl 1 (2022): i113-i114. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac133.198>.
- [13] Combe B., Tanaka Y., Emery P., Pechonkina A., Kuo A., Gong Q., Van Beneden K., Rajendran V., i Schulze-Koops H. „Clinical outcomes up to week (W) 48 in the ongoing filgotinib (FIL) long-term extension (LTE) trial of rheumatoid arthritis (RA) patients (PTS) with inadequate response (IR) to methotrexate (MTX) initially treated with fil or adalimumab (ADA) during the phase 3 parent study (PS)”. *Annals of the Rheumatic Diseases* 81, nr Supplement 1 (2022): 615–16. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.1641>.
- [14] Gottenberg J.E., Burmester G.R., Van Beneden K., Watson C., Seghers I., Rajendran V., Dagna L., i Buch M.H. „Safety of filgotinib in patients with rheumatoid arthritis: analysis of lymphocytes in the long-term extension Finch 4 study”. *Annals of the Rheumatic Diseases* 81, nr Supplement 1 (2022): 512–13. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.888>.

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie o akronimie FINCH-4 (NCT03025308) dotyczyło długofalowej oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa filgotynibu, u pacjentów uczestniczących wcześniej w randomizowanych badaniach macierzystych dla filgotynibu o akronimach FINCH-1, FINCH-2 i FINCH-3.

W niniejszym podrozdziale przedstawiono publikację pełnotekstową Tanaka i wsp. 2022 [11] (wyniki tylko w subpopulacji japońskiej, uczestniczącej wcześniej w badaniu FINCH-1) i trzy abstrakty, dotyczące wyników badania FINCH-4: Buch i wsp. 2022 [12] (pacjenci wcześniej uczestniczący w badaniu FINCH-2), Combe i wsp. [13] (FINCH-1) i Gottenberg i wsp. 2022 [14] (pacjenci leczeni wcześniej w badaniach FINCH-1/2/3), które są jej uzupełnieniem.

W referencji Tanaka i wsp. 2022 [11] uwzględniono pacjentów z wcześniejszą niewystarczającą odpowiedzią na metotreksat (MTX-IR) podczas 52-tygodniowego randomizowanego, kontrolowanego badania macierzystego i wstępne wyniki z długoterminowego przedłużenia badania do 48. tygodnia oraz dane dotyczące bezpieczeństwa zebrane do czerwca 2020 r. jedynie **w populacji japońskiej**. Szczegółowy projekt 52-tygodniowego badania macierzystego FINCH-1 opisano w analizie klinicznej.

Z uwagi na fakt, że subpopulacja japońska nie zawiera się w ramach problemu decyzyjnego analizowanego w analizie klinicznej, poniżej przedstawiono tylko najważniejsze wyniki z badania FINCH-4 z referencji [11]. Nie przeprowadzono formalnych obliczeń parametrów RR i WMD, z uwagi na fakt, że w badaniu FINCH-4 wszyscy pacjenci stosowali filgotynib (brak porównania z odpowiednim komparatorem).

Pacjenci, którzy ukończyli badanie macierzyste i przyjmowali filgotynib lub adalimumab, mogli przystąpić do fazy przedłużonej badania, jeśli wyrazili na to zgodę i jeśli badacz uznał, że mogą odnieść korzyść z leczenia filgotynibem. Pacjenci kwalifikujący się do badania macierzystego FINCH-1 zostali losowo przydzieleni w stosunku 3:3:2:3 do grup otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg (FIL200), filgotynib w dawce 100 mg (FIL100), adalimumab (ADA) lub placebo; wszyscy pacjenci otrzymali leczenie metotreksatem (MTX). Randomizację stratyfikowano według regionu geograficznego, wcześniejszej ekspozycji na biologiczny(e) lek(i) przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (bDMARDs) oraz w zależności od obecności czynnika reumatoidalnego lub przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi podczas badań przesiewowych. Zgodnie z protokołem pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią (<20% poprawa liczby obrzękniętych lub bolesnych stawów) w 14. tygodniu lub podczas dwóch kolejnych wizyt po 30. tygodniu zostali przeniesieni na standardowe leczenie do 52. tygodnia, ale kontynuowali wizyty w ramach badania i oceny; ci pacjenci nie kwalifikowali się do przedłużonej fazy badania. W 24. tygodniu pacjenci przyjmujący placebo zostali ponownie przydzieleni losowo w stosunku 1:1 do grup stosujących filgotynib w dawce 200 mg lub filgotynib w dawce 100 mg i kontynuowali udział w badaniu do 52. tygodnia. W przypadku fazy przedłużonej badania pacjenci, którzy przyjmowali filgotynib w sposób zamaskowany podczas ostatniej wizyty fazy macierzystej, kontynuowali tę samą dawkę filgotynibu w sposób zaślepiony (200 lub 100 mg raz na dobę). Pacjenci, którzy otrzymywali adalimumab wraz z metotreksatem podczas ostatniej wizyty w fazie macierzystej badania zostali ponownie przydzieleni losowo w 1. dniu przedłużonej fazy badania w stosunku 1:1 do filgotynibu w dawce 200 mg lub filgotynibu w dawce 100 mg raz dziennie w sposób zaślepiony.

Na podstawie predefiniowanych kryteriów do badania włączono 115 pacjentów i przydzielono ich losowo w stosunku do grupy:

- badanej I, otrzymującej w badaniu w fazie macierzystej filgotynib w dawce 200 mg i kontynuujący w fazie przedłużonej taką samą interwencję + metotreksat , N=46;

- badanej II, otrzymującej w badaniu macierzystym adalimumab i przypisani podczas fazy przedłużonej do leczenia filgotynibem w dawce 200 mg/raz na dobę + metotreksat, N=10;
- badanej III, otrzymującej w badaniu macierzystym filgotynib w dawce 100 mg i kontynuujący w fazie przedłużonej taką samą interwencją + metotreksat, N=48;
- badanej IV, otrzymującej w badaniu macierzystym adalimumab i przypisani w fazie przedłużonej badania do leczenia filgotynibem w dawce 100 mg/raz na dobę + metotreksat, N=11.

Podsumowanie metodologii zidentyfikowanego badania FINCH-4 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Opis metodyki badania FINCH-4 [11]-[14] - populacja japońska, na podstawie danych z referencji [11].

Opis metodyki badania	Badanie o akronimie FINCH-4 [11]-[14]
Metodyka badania	Badanie otwarte, będące przedłużeniem randomizowanego, kontrolowanego badania o akronimie FINCH-1.
Populacja	Dorośli pacjenci z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, z niewystarczającą odpowiedzią na metotreksat, N=115. <u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> - udzielenie świadomej zgody przed jakimikolwiek procedurami specyficznymi dla badania; - pacjenci płci żeńskiej lub męskiej muszą mieć ukończone 18 lat (w Japonii ≥ 20 lat); - z umiarkowanym do ciężkiego aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów; - pacjenci, którzy ukończyli badanie FINCH-1 przyjmujący filgotynib lub adalimumab (ADA), mogli przystąpić do fazy przedłużonej badania, jeśli wyrazili na to zgodę (wraz z pisemną zgodą) i jeśli badacz uznał, że mogą odnieść korzyść z leczenia filgotynibem.
Grupa badana I	Grupa otrzymująca w badaniu macierzystym filgotynib w dawce 200 mg i kontynuująca w fazie przedłużonej badania taką samą interwencją + metotreksat, N=46. Dawkowanie zgodne z ChPL Jyseleca
Grupa badana II	Grupa otrzymująca w badaniu macierzystym adalimumab i przypisana w fazie przedłużonej badania do leczenia filgotynibem w dawce 200 mg/raz na dobę + metotreksat, N=10. Dawkowanie zgodne z ChPL Jyseleca.
Grupa badana III	Grupa otrzymująca w badaniu macierzystym filgotynib w dawce 100 mg i kontynuująca w fazie przedłużonej badania taką samą interwencją + metotreksat, N=48. Dawkowanie niestanowiące przedmiotu analizy.
Grupa badana IV	Grupa otrzymująca w badaniu macierzystym adalimumab i przypisana w fazie przedłużonej badania do leczenia filgotynibem w dawce 100 mg/raz na dobę + metotreksat, N=11. Dawkowanie niestanowiące przedmiotu analizy.
Okres leczenia/obserwacji	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> planuje się kontynuację fazy przedłużonej badania przez łącznie 6 lat.
Oceniane punkty końcowe	Pierwszorzędowy punkt końcowy <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane; - odsetek pacjentów, u których wystąpiły klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych. Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów, u których uzyskano poprawę ACR; - odsetek osób odpowiadających na leczenie, które osiągnęły DAS28-CRP, CDAI, SDAI, remisję, CFB w SF-36 PCS, FACIT-Fatigue, HAQ-DI; - ocena bólu przez pacjenta i hsCRP.
Metodyka oceny punktów końcowych	Podstawowa analiza obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku. Uwzględniono wszystkie dostępne dane, w tym dane zebrane od pacjentów, którzy przegrali stosowanie badanego leku i otrzymywali standardową opiekę.
Przyjęta wielkość próby i sposób raportowania wyników dla punktów końcowych	W analizie przedłużonej fazy badania pacjentów pierwotnie przyjmujących filgotynib lub placebo i ponownie losowo przydzielonych do grupy otrzymującej filgotynib połączono w jedną grupę „pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na filgotynib”. Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia zostały podsumowane według grup terapeutycznych przy użyciu statystyk opisowych. Punkty

Opis metodyki badania	Badanie o akronimie FINCH-4 [11]-[14]
	końcowe skuteczności w fazie przedłużonej badania zostały podsumowane opisowo z 95% przedziałem ufności przy użyciu zaobserwowanych przypadków bez przypisania brakujących danych, ponieważ badanie jest w toku, a wielu pacjentów nie dotarło jeszcze na późniejsze wizyty. Zestaw do analizy bezpieczeństwa w przedłużonej fazie badania obejmował 115 pacjentów (56 w grupie stosującej filgotynib w dawce 200 mg i 59 w grupie stosującej filgotynib w dawce 100 mg).

ACR – odpowiedzi na leczenie według *American College of Rheumatology*, oznaczające poprawę objawów choroby o 20%/50%/70%; DAS28-CRP – wskaźnik aktywności choroby mierzony dla 28 stawów na podstawie białka C-reaktywnego; CDAI – indeks klinicznej aktywności choroby; SDAI – uproszczony indeks aktywności choroby; CFB – zmiana względem wartości wyjściowych; SF-36 PCS – krótki 36-elementowy kwestionariusz do oceny jakości życia - ocena komponentu fizycznego (ang. *Physical Component Score*); FACIT-F – ocena funkcjonalna terapii chorób przewlekłych – dla zmęczenia; HAQ-DI – kwestionariusz oceny stanu zdrowia – wskaźnik niepełnosprawności (ang. *Health assessment questionnaire—disability index*); hsCRP - poziom białka c-reaktywnego – badanie o wysokiej czułości.

W sumie 103 pacjentów w fazie przedłużonej (51 przyjmujących filgotynib w dawce 200 mg i 52 przyjmujących filgotynib w dawce 100 mg) przyjmowało badany lek w momencie zbierania danych. Czterech pacjentów (8,7%) z grupy stosującej filgotynib w dawce 200 mg przerwało leczenie w fazie przedłużonej badania ze względu na wystąpienie działań niepożądanych i 1 pacjent (2,2%) z powodu decyzji badacza. Natomiast w grupie leczonej filgotynibem w dawce 100 mg 4 pacjentów (8,3%) przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych, 2 pacjentów (4,2%) z powodu decyzji badacza i 1 pacjent (2,1%) z powodu ciąży. Mediana czasu trwania ekspozycji w fazie przedłużonej badania wynosiła około 69 tygodni.

Profil bezpieczeństwa

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu FINCH-4 był odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane. Działania niepożądane zostały zakodowane przy użyciu Słownika medycznego dla działań regulacyjnych w wersji 22.0 w fazie przedłużonej badania z klasami ciężkości określonymi przez *Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.03. Działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia zdefiniowano jako działanie spełniające jedno lub oba z następujących kryteriów: (1) data rozpoczęcia w dniu lub po dacie rozpoczęcia stosowania badanego leku i nie później niż 30 dni po trwałym odstawieniu badanego leku oraz (2) każde działanie niepożądane prowadzące do przedwczesnego odstawienia badanego leku. Ogólne działania niepożądane zaistniałe w czasie leczenia, działania niepożądane zaistniałe w czasie leczenia stopnia ≥ 3 , ciężkie działania niepożądane zaistniałe w czasie leczenia, działania niepożądane zaistniałe w czasie leczenia prowadzące do przedwczesnego odstawienia badanego leku, zgony, działania niepożądane zaistniałe w czasie leczenia o szczególnym znaczeniu oraz wyniki badań laboratoryjnych zostały przedstawione z uwzględnieniem poszczególnych grup terapeutycznych [11].

Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych była podobna u pacjentów otrzymujących przez cały czas filgotynib w dawce 200 mg i tych, którzy przez cały czas otrzymywali filgotynib w dawce 100 mg. Odsetki pacjentów z działaniami niepożadanymi i ciężkimi działaniami niepożadanymi w fazie przedłużonej badania były podobne do tych w badaniu macierzystym. W grupie, która kontynuowała

przyjmowanie filgotynibu w dawce 200 mg z badania macierzystego oraz w grupie, która kontynuowała przyjmowanie filgotynib w dawce 100 mg, było trzech pacjentów z półpaścem; wszystkie przypadki półpaśca wystąpiły u pacjentów nieszczepionych. U jednej pacjentki, 69-letniej kobiety, wystąpił rozsiany incydent półpaśca w 44. dniu fazy przedłużonej badania a w dniu 51. u pacjentki wystąpiła ciężka postać półpaśca stopnia 3. i badany lek został odstawiony. Dodatkowo, u jednego pacjenta z grupy stosującej filgotynib w dawce 100 mg wystąpił ciężki epizod półpaśca stopnia 3., wymagający hospitalizacji i leczenia dożylnym acyklowirem, a następnie doustnym amenamwirem, po zdarzeniu przerwano i wznowiono podawanie filgotynibu. Nie wystąpiły przypadki nowotworów złośliwych, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych ani żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej [11].

Tabela 13. Ogólny profil bezpieczeństwa oraz działania niepożądane o szczególnym znaczeniu w fazie przedłużonej badania FINCH-4 (LTE) [11].

	FIL200 + MTX w LTE		FIL100 + MTX w LTE	
	FIL200 + MTX w PS, N=46	ADA + MTX w PS, N=10	FIL100 + MTX w PS, N=48	ADA + MTX w PS, N=11
TEAE ogółem, n (%)	43 (93,5)	10 (100,0)	44 (91,7)	10 (90,9)
TEAE stopnia 3 lub wyższego, n (%)	8 (17,4)	1 (10,0)	9 (18,8)	0
TEAE prowadzące do ostawienia leku, n (%)	4 (8,7)	0	4 (8,3)	0
Poważne TEAE, n (%)	6 (13,0)	0	6 (12,5)	0
Infekcyjne działania niepożądane, n (%)	29 (63,0)	6 (60,0)	24 (50,0)	6 (54,5)
Ciężkie infekcyjne działania niepożądane, n (%)	1 (2,2)	0	2 (4,2)	0
Infekcje oportunistyczne, n (%)	2 (4,3)	0	0	0
Półpaśiec, n (%)	3 (6,5)	0	3 (6,3)	0
Nieprawidłowości laboratoryjne zgłaszane jako zdarzenia niepożądane				
Wzrost ALAT, n (%)	0	0	3 (6,3)	0
Wzrost AST, n (%)	0	0	2 (4,2)	0
Wzrost CPK, n (%)	1 (2,2)	0	0	0
Zmniejszenie liczby neutrofilii, n (%)	0	0	1 (2,1)	0
Zmniejszenie liczby limfocytów, n (%)	0	1 (10,0)	0	0

ALT - transaminaza alaninowa; AST- aminotransferaza asparaginianowa; CPK - fosfokinaza keratynowa; TEAE - działania niepożądane zaistniałe w czasie leczenia; FIL200 – filgotynib w dawce 200 mg; FIL100 – filgotynib w dawce 100 mg; MTX – metotreksat; PS – badanie macierzyste; LTE – faza przedłużona badania; ADA – adalimumab.

Skuteczność kliniczna

Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź na leczenie pozostawał na ogół spójny w 12. i 48. tygodniu fazy przedłużonej badania w każdym ramieniu leczenia, a średnie wartości ciągłych punktów końcowych były podobne między punktem początkowym fazy przedłużonej badania a 48. tygodniem. Do 48. tygodnia wyniki były podobne u pacjentów, którzy przyjmowali filgotynib przez cały czas leczenia i tymi, którzy przeszli z leczenia adalimumabem [11].

Tabela 14. Skuteczność kliniczna w fazie przedłużonej badania FINCH-4 (LTE) [11].

	FIL200 + MTX w LTE		FIL100 + MTX w LTE	
	FIL200 + MTX w PS, N=46	ADA + MTX w PS, N=10	FIL100 + MTX w PS, N=48	ADA + MTX w PS, N=11
Dychotomiczne punkty końcowe, n/N (%)				
ACR20 w LTE BL	39/46 (84,8)	9/9 (100,0)	45/48 (93,8)	10/11 (90,9)
ACR20 na LTE W12	42/45 (93,3)	8/9 (88,9)	41/45 (91,1)	11/11 (100,0)
ACR20 na LTE W48	39/42 (92,9)	9/9 (100,0)	41/42 (97,6)	9/11 (81,8)
ACR50 w LTE BL	31/45 (68,9)	5/10 (50,0)	33/46 (71,7)	7/11 (63,6)
ACR50 na LTE W12	37/45 (82,2)	7/9 (77,8)	31/44 (70,5)	10/11 (90,9)
ACR50 na LTE W48	30/42 (71,4)	8/9 (88,9)	35/42 (83,3)	8/10 (80,0)
ACR70 w LTE BL	19/45 (42,2)	1/10 (10,0)	20/48 (41,7)	4/10 (40,0)
ACR70 na LTE W12	22/44 (50,0)	6/10 (60,0)	25/45 (55,6)	4/10 (40,0)
ACR70 na LTE W48	22/42 (52,4)	7/9 (77,8)	23/41 (56,1)	7/11 (63,6)
DAS28(CRP) ≤3,2 przy LTE BL	40/46 (87,0)	9/10 (90,0)	39/48 (81,3)	10/11 (90,9)
DAS28(CRP) ≤3,2 przy LTE W12	40/45 (88,9)	10/10 (100,0)	39/45 (86,7)	11/11 (100,0)
DAS28(CRP) ≤3,2 przy LTE W48	39/42 (92,9)	10/10 (100,0)	39/42 (92,9)	10/11 (90,9)
DAS28(CRP) <2,6 przy LTE BL	32/46 (69,6)	9/10 (90,0)	27/48 (56,3)	8/11 (72,7)
DAS28(CRP) <2,6 przy LTE W12	33/45 (73,3)	9/10 (90,0)	28/45 (62,2)	10/11 (90,9)
DAS28(CRP) <2,6 przy LTE W48	33/42 (78,6)	9/10 (90,0)	31/42 (73,8)	8/11 (72,7)
CDAI ≤10 przy LTE BL	37/46 (80,4)	9/10 (90,0)	34/48 (70,8)	8/11 (72,7)
CDAI ≤10 przy LTE W12	35/45 (77,8)	7/10 (70,0)	36/45 (80,0)	11/11 (100,0)
CDAI ≤10 przy LTE W48	33/42 (78,6)	10/10 (100,0)	35/42 (83,3)	9/11 (81,8)
CDAI ≤2,8 LTE BL	14/46 (30,4)	0	11/48 (22,9)	2/11 (18,2)
CDAI ≤2,8 przy LTE W12	18/45 (40,0)	6/10 (60,0)	12/45 (26,7)	6/11 (54,5)
CDAI ≤2,8 przy LTE W48	18/42 (42,9)	4/10 (40,0)	15/42 (35,7)	5/11 (45,5)
SDAI ≤11 at LTE BL, n (%)	38/46 (82,6)	9/10 (90,0)	35/48 (72,9)	9/11 (81,8)
SDAI ≤11 at LTE W12, n (%)	36/45 (80,0)	7/10 (70,0)	37/45 (82,2)	11/11 (100,0)
SDAI ≤11 at LTE W48, n (%)	36/42 (85,7)	10/10 (100,0)	36/42 (85,7)	9/11 (81,8)
SDAI ≤3,3 at LTE BL, n (%)	15/46 (32,6)	0	10/48 (20,8)	2/11 (18,2)
SDAI ≤3,3 at LTE W12, n (%)	20/45 (44,4)	6/10 (60,0)	14/45 (31,1)	6/11 (54,5)
SDAI ≤3,3 at LTE W48, n (%)	18/42 (42,9)	4/10 (40,0)	16/42 (38,1)	6/11 (54,5)
Remisja wg kryteriów Boolean remission w LTE BL, n (%)	14/46 (30,4)	0	10/48 (20,8)	3/11 (27,3)
Remisja wg kryteriów Boolean w LTE W12, n (%)	16/45 (35,6)	6/10 (60,0)	12/45 (26,7)	4/11 (36,4)
Remisja wg kryteriów Boolean remission w LTE W48, n (%)	11/43 (25,6)	3/10 (30,0)	12/42 (28,6)	5/11 (45,5)
Ciągłe punkty końcowe, średnia (SD)				
HAQ-DI w LTE BL	0,42 (0,590)	0,38 (0,445)	0,52 (0,576)	0,26 (0,364)
HAQ-DI w LTE W12	0,37 (0,518)	0,26 (0,361)	0,47 (0,570)	0,20 (0,308)

	FIL200 + MTX w LTE		FIL100 + MTX w LTE	
	FIL200 + MTX w PS, N=46	ADA + MTX w PS, N=10	FIL100 + MTX w PS, N=48	ADA + MTX w PS, N=11
HAQ-DI w LTE W48	0,32 (0,455)	0,28 (0,353)	0,41 (0,542)	0,19 (0,364)
SF-36 PCS w czasie BL	49,7 (6,97)	48,2 (7,34)	48,1 (7,05)	49,7 (7,95)
SF-36 PCS w W48	49,5 (6,31)	50,2 (4,85)	48,2 (6,99)	52,4 (5,03)
FACIT-Fatigue w czasie BL	40,8 (8,51)	43,0 (7,94)	42,1 (8,71)	44,5 (5,52)
FACIT-Fatigue w W48	41,1 (8,07)	43,7 (8,29)	42,2 (7,27)	43,1 (6,09)
hsCRP at BL, mg/L	3,20 (11,812)	1,50 (1,704)	3,80 (7,573)	0,72 (0,879)
hsCRP at W48, mg/L	4,01 (11,824)	2,46 (4,404)	3,33 (7,852)	1,25 (1,500)
Wyjściowa ocena nasilenia bólu przez pacjenta [mm]	17,8 (23,06)	21,1 (20,66)	17,3 (19,73)	18,0 (20,37)
Ocena nasilenia bólu przez pacjenta W48	13,3 (15,49)	13,8 (14,33)	10,6 (12,22)	12,5 (12,82)
SF-36 PCS w czasie BL	49,7 (6,97)	48,2 (7,34)	48,1 (7,05)	49,7 (7,95)

Grupy FIL200+MTX i FIL100+MTX obejmują pacjentów pierwotnie przypisanych do PBO, ale później ponownie losowo przydzielono ich do grup FIL200+MTX lub FIL100+MTX. ACR20/50/70 - odpowiedzi na leczenie według *American College of Rheumatology*, oznaczające poprawę objawów choroby o 20%/50%/70%; ADA - adalimumab; BL - linia podstawowa; CFB - zmiana od wartości wyjściowej; FACIT - funkcjonalna ocena terapii chorób przewlekłych – dla zmęczenia; FIL - filgotynib; hsCRP - poziom białka C-reaktywnego, badanie o wysokiej czułości; MTX – metotreksat; PCS – podsumowanie komponentów fizycznych; SDAI – uproszczony wskaźnik aktywności choroby; SF-36 – krótki 36-elementowy kwestionariusz do oceny jakości życia ; W – tydzień; DAS28-CRP – wskaźnik aktywności choroby mierzony dla 28 stawów na podstawie białka C-reaktywnego; CDAI – indeks klinicznej aktywności choroby; LTE – przedłużona faza badania; HAQ-DI - kwestionariusz oceny stanu zdrowia – wskaźnik niepełnosprawności (ang. *Health assessment questionnaire—disability index*).

W abstrakcie Gottenberg i wsp. 2022 [14] przedstawiono ocenę wpływu filgotynibu na poziom limfocytów i limfopenię w ramach długofalowej fazy przedłużonej o akronimie FINCH-4 – w abstrakcie uwzględniono pacjentów uczestniczących wcześniej w badaniach FINCH-1, FINCH-2 i FINCH-3. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania filgotynibu w dawce 100 mg (FIL100) i 200 mg (FIL200) zbierano od początku fazy przedłużonej badania do punktu odcięcia danych, tj. do 01 czerwca 2020 r.; wyniki przedstawiono łącznie i w zależności od wcześniejszej ekspozycji na dla pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę filgotynibu w badaniu FINCH-4.

Analiza bezpieczeństwa obejmowała 2729 pacjentów (filgotynib w dawce 200 mg: n=1530; filgotynib w dawce 100 mg: n=1199). Spośród nich 75,4% (n=2058) miało wcześniejszą ekspozycję na filgotynib w badaniu FINCH 1/2/3. Mediana ekspozycji filgotynib w fazie przedłużonej badania w 48. tygodniu wyniosła 600 (filgotynib w dawce 200 mg: 696; filgotynib w dawce 100 mg: 533) dni.

W obu leczonych grupach mediana poziomów limfocytów w laboratorium pozostawała względnie stabilna do 48. tygodnia fazy przedłużonej badania dla pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na filgotynib. Pacjenci bez wcześniejszej ekspozycji mieli liczbowo wyższe średnie wyjściowe poziomy limfocytów w przedłużonej fazie badania w porównaniu z pacjentami z wcześniejszą ekspozycją. Poziom limfocytów zmniejszał się z czasem, ale mediany pozostawały w normalnym zakresie. Częstość i współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję odnośnie stopniowego spadku poziomu limfocytów były wyższe w przypadku pacjentów stosujących filgotynib w dawce 200 mg w porównaniu z filgotynibu w dawce 100 mg; częstość stopniowego spadku poziomu limfocytów była nieco wyższa u

pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na filgotynib w porównaniu z pacjentami bez wcześniejszej ekspozycji, z różnicą najbardziej widoczną dla spadku poziomu limfocytów 2 stopnia nasilenia.

Spośród wszystkich pacjentów otrzymujących filgotynib, 43 (1,6%) zgłosiło limfopenię jako zdarzenie niepożądane; częstości i współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję dla limfopenii były nieco wyższe w przypadku pacjentów stosujących filgotynib w dawce 200 mg (1,9%; współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję =1,2; 95% CI: 0,9–1,8) w porównaniu z grupą pacjentów stosujących filgotynib w dawce 100 mg (1,2%; 0,8; 95% CI: 0,4–1,3). Większość z nich miała limfopenię o 1. lub 2. stopniu nasilenia. Limfopenia jako działanie niepożądane stopnia 3. wystąpiła u 4 (0,3%) vs 1 (<0,1%) pacjentów otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg w porównaniu do pacjentów otrzymujących filgotynib w dawce 100 mg. W żadnej z grup nie stwierdzono działań niepożądanych stopnia 4.

Nie zgłoszono żadnych poważnych działań niepożądanych związanych z limfopenią ani przerwaniem leczenia z powodu limfopenii. W sumie 8 (0,3%) pacjentów przerwało leczenie z powodu limfopenii. Wskaźniki infekcji, ale nie poważnych infekcji, były nieco wyższe u pacjentów z limfopenią, jednak nie zaobserwowano związku między nasileniem limfopenii a nasileniem infekcji.

Tabela 15. Częstość zmniejszenia poziomu limfocytów związanego z leczeniem w fazie przedłużonej badania FINCH-4 (LTE) [14].

	Wcześniejsza ekspozycja na FIL		Brak wcześniejszej ekspozycji na FIL		Ogólna populacja		Wszyscy pacjenci N=2729
	FIL200, N=1195	FIL100, N=863	FIL200, N=335	FIL100, N=336	FIL200, N=1530	FIL100, N=1199	
Zmniejszona liczba limfocytów, n (%)							
Dowolny stopień	228 (19,1)	125 (14,5)	41 (12,3)	40 (12,0)	269 (17,6)	165 (13,8)	434 (16,0)
Stopień 1	48 (4,0)	35 (4,1)	14 (4,2)	7 (2,1)	62 (4,1)	42 (3,5)	104 (3,8)
Stopień 2	159 (13,3)	82 (9,5)	21 (6,3)	26 (7,8)	180 (11,8)	108 (9,1)	288 (10,6)
Stopień 3	21 (1,8)	8 (0,9)	6 (1,8)	7 (2,1)	27 (1,8)	15 (1,3)	42 (1,5)
Stopień 4	0	0	0	0	0	0	0

FIL – filgotynib; FIL100 – filgotynib w dawce 100 mg; FIL200 – filgotynib w dawce 200 mg.

W referencji Buch i wsp. 2022 [12], do badania FINCH-4 oceniano bezpieczeństwo filgotynibu u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na biologiczny(e) lek(i) przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (bDMARDs), uczestniczących wcześniej w badaniu FINCH-2. Pacjenci niewystarczającą odpowiedzią na biologiczny(e) lek(i) przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (bDMARDs) otrzymywali filgotynib w dawce 200 mg (FIL200), 100 mg (FIL100) lub placebo, wszystkie ze stabilnymi konwencjonalnymi syntetycznymi (cs)DMARDs do 24. tygodni. W 14. tygodniu leczenia w fazie macierzystej badania pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na filgotynib lub placebo (<20% poprawa liczby obrzękniętych i bolesnych stawów) przeszli na standardową opiekę (SCO). Pacjenci z fazy macierzystej otrzymujący filgotynib byli zamaskowani i utrzymywani na zaleconej już

dawce. Pacjenci z fazy macierzystej stosujący placebo i będący na standardowym leczeniu z wyboru badacza zostali ponownie przydzieleni losowo i zamaskowani do stosowania filgotynibu w dawce 200 mg lub filgotynibu w dawce 100 mg. Dane dotyczące skuteczności w fazie przedłużonej leczenia w 48. tygodniu i dane dotyczące bezpieczeństwa były zbierane do 1 czerwca 2020 r.

Faza macierzysta badania obejmowała 147, 153 i 148 pacjentów stosujących filgotynib w dawce 200 mg, filgotynib w dawce 100 mg i placebo. W momencie odcięcia zbierania danych w fazie przedłużonej badania do grupy stosującej filgotynib w dawce 200 mg i w dawce 100 mg należało 80/121 (66%) i 76/110 (69%) pacjentów z grupy stosującej filgotynib w dawce 200 mg i w dawce 100 mg w fazie badania macierzystego; 35/47 (75%) i 32/46 (70%) z grupy kontrolnej z fazy badania macierzystego oraz 13/23 (57%) i 13/22 (59%) z grupy przejmującej standardowe leczenie z wyboru badacza z fazy badania macierzystego. W czasie trwania fazy przedłużonej badania wskaźniki odpowiedzi na leczenie według *American College of Rheumatology*, oznaczające poprawę objawów choroby o 20%/50%/70% w porównaniu do fazy macierzystej tego badania spadły nieznacznie. Wśród pacjentów z fazy macierzystej badania stosujących placebo wskaźniki odpowiedzi były niższe w punkcie początkowym fazy przedłużonej, osiągając poziom podobny do punktów w fazie macierzystej w 48. tygodniu; wskaźniki wzrosły do wyniku z punktu odcięcia w 48. tygodniu w grupie przyjmującej standardowe leczenie z wyboru badacza w punktach z fazy macierzystej dla dowolnej dawki filgotynibu, ale nie do poziomów z innych grup. Odsetki pacjentów osiągających wskaźnik aktywności choroby mierzony dla 28 stawów na podstawie białka C-reaktywnego $\leq 3,2$ i $< 2,6$, indeks klinicznej aktywności choroby ≤ 10 i $\leq 2,8$ utrzymywały się do 48. tygodnia leczenia do poziomu filgotynibu w badaniu macierzystym/filgotynibu w fazie przedłużonej badania. Pacjenci przyjmujący placebo w badaniu macierzystym/filgotynib w fazie przedłużonej badania i standardowe leczenie z wyboru badacza w badaniu macierzystym/filgotynib w fazie przedłużonej badania wykazywali podobne wzorce odpowiedzi wg kryteriów odpowiedzi na leczenie według *American College of Rheumatology*.

Współczynniki częstości występowania skorygowane o ekspozycję na 100 pacjento-lat ekspozycji dla działań niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, poważnych działań niepożądanych i poważnych infekcji były wyższe u pacjentów z grupy przyjmującej standardowe leczenie z wyboru badacza w badaniu macierzystym/filgotynib w fazie przedłużonej badania w porównaniu z pacjentami z grupy stosującej filgotynib w badaniu macierzystym/filgotynib w fazie przedłużonej badania lub placebo w badaniu macierzystym/filgotynib w fazie przedłużonej badania, ale liczba pacjentów w grupach była niewielka, a przedziały ufności pokrywały się stąd nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy nimi. Odnotowano 5 zgonów.

Tabela 16. Częstość występowania działań niepożądanych skorygowana o ekspozycję na 100 pacjento-lat w fazie przedłużonej badania FINCH-4 (LTE) na stan 1 czerwca 2020 roku [12], u pacjentów uczestniczących wcześniej w badaniu FINCH-2.

	FIL200 + csD -> FIL200 + csD, n=121 PYE=228,4	PBO + csD - > FIL200 + csD, n=47 PYE=98,1	SOC+csD -> FIL200+csD, n=23 PYE=42,1	FIL100+csD -> FIL100+csD, n=110 PYE=223,3	PBO + csD - > FIL100 + cs, n=46 PYE=91,1	SOC+csD -> FIL100+csD, n=22 PYE=38,2
TEAE, EAIR [95% CI]	46,9 (38,8, 56,6)	38,7 (28,2; 53,2)	52,2 (34,4; 79,3)	40,3 (32,8, 49,5)	40,6 (29,4, 56,1)	49,8 (31,8; 78,0)
TEAE ≥3 stopnia, EAIR [95% CI]	10,5 (7,0, 15,7)	10,2 (5,5, 18,9)	19,0 (9,5, 38,0)	10,3 (6,8, 15,5)	13,2 (7,5, 23,2)	18,3 (8,7, 38,5)
Poważne TEAE, EAIR [95% CI]	12,3 (8,5, 17,8)	12,2 (6,9, 21,5)	21,4 (11,1, 41,1)	8,1 (5,1, 12,8)	13,2 (7,5, 23,2)	21,0 (10,5, 41,9)
Zgon, EAIR [95% CI]	1,3 (0,4, 4,1)	1,0 (0, 5,7)	0 (0, 8,8)	0,4 (0,1, 3,2)	0 (0, 4,0)	0 (0, 9,7)
Infekcyjne działania niepożądane, n (%)	34,2 (27,4, 42,6)	22,4 (14,8, 34,1)	35,6 (21,5; 59,1)	22,4 (17,0, 29,5)	26,3 (17,7, 39,3)	39,3 (23,7; 65,2)
Ciężkie infekcyjne działania niepożądane, n (%)	3,5 (1,8, 7,0)	2,0 (0,5, 8,2)	7,1 (2,3, 22,1)	0,9 (0,2, 3,6)	2,2 (0,5; 8,8)	7,9 (2,5; 24,4)
Infekcje oportunistyczne, n (%)	0 (0, 1,6)	0 (0, 3,8)	0 (0, 8,8)	0 (0, 1,7)	0 (0, 4,0)	0 (0, 9,7)
Półpasiec, n (%)	2,2 (0,7, 5,1)	1,0 (0,1, 7,2)	0 (0, 8,8)	0 (0, 1,7)	2,2 (0,5; 8,8)	2,6 (0,1; 14,6)
MACE, n (%)	1,3 (0,4, 4,1)	1,0 (0,1, 7,2)	0 (0, 8,8)	0,9 (0,2, 3,6)	1,1 (0,2, 7,8)	0 (0, 9,7)
DVT/PE, n (%)	0,9 (0,2, 3,5)	0 (0, 3,8)	2,4 (0,1, 13,2)	0,4 (0,1, 3,2)	0 (0, 4,0)	0 (0, 9,7)
Nowotwory z wyłączeniem NMSC, n (%)	1,3 (0,4, 4,1)	3,1 (1,0, 9,5)	4,7 (0,6, 17,2)	1,8 (0,7, 4,8)	3,3 (1,1, 10,2)	0 (0, 9,7)
NMSC, n (%)	0 (0, 1,6)	0 (0, 3,8)	4,7 (0,6, 17,2)	0 (0, 1,7)	0 (0, 4,0)	0 (0, 9,7)

MACE - poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe; NMSC - nieczerniakowy rak skóry; PE - zatorowość płucna; DVP – zakrzepica żył głębokich., csD – konwencjonalne, syntetyczne DMARDs; FIL200 – filgotynib w dawce 200 mg; FIL100 – filgotynib w dawce 100 mg; TEAE - działania niepożądane zaistniałe w czasie leczenia; EAIR - współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję; SOC – standardowe leczenie z wyboru badacza; PBO – placebo; PYE – pacjento-lata.

W referencji Combe i wsp. [13] przedstawiono wyniki kliniczne badania FINCH-4 zbierane do 48. tygodnia leczenia filgotynibem dla pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, uczestniczących wcześniej w randomizowanym badaniu FINCH-1. Dane dotyczące skuteczności zaraportowano dla 4 grup leczenia, w których pacjenci stosowali przydzieloną terapię jednocześnie z metotreksatem: pacjenci, którzy otrzymali filgotynib w dawce 200 mg (FIL200) lub w dawce 100 mg (FIL100) w fazie macierzystej - kontynuowali przydzieloną dawkę w fazie przedłużonej (FIL200/FIL200, FIL100/FIL100) a pacjenci leczeni w badaniu FINCH-1 adalimumabem zostali ponownie przydzieleni losowo, metodą podwójnie ślepej próby, do stosowania filgotynibu w dawce 200 mg lub filgotynibu w dawce 100 mg w czasie fazy przedłużonej badania (ADA/FIL200, ADA/FIL100). Oceniano wskaźniki odpowiedzi na leczenie według *American College of Rheumatology*, oznaczające poprawę objawów choroby o 20%/50%/70%, wskaźnik aktywności choroby mierzony dla 28 stawów na podstawie białka C-reaktywnego $\leq 3,2$ i $< 2,6$ oraz indeks klinicznej aktywności choroby ≤ 10 i $\leq 2,8$.

Na dzień 1 czerwca 2020 r. 522/571 (91%) pacjentów w grupie stosującej schemat leczenia filgotynibem w dawce 200 mg w badaniu macierzystym/filgotynibem w dawce 200 mg w fazie przedłużonej, 502/570 (88%) pacjentów ze schematu leczenia filgotynibem w dawce 100 mg w badaniu macierzystym/filgotynibem w dawce 100 mg w fazie przedłużonej, 118/128 (92%) pacjentów z schematu leczenia adalimumabem w badaniu macierzystym/filgotynibem w dawce 200 mg w fazie przedłużonej i 115/130 (89%) pacjentów ze schematu leczenia adalimumabem w badaniu macierzystym/filgotynibem w dawce 100 mg w fazie przedłużonej nadal przyjmowało badany lek. Ogólnie, odsetki pacjentów osiągających odpowiedzi na leczenie według *American College of Rheumatology*, oznaczające poprawę objawów choroby o 20%/50%/70%, wskaźnik aktywności choroby mierzony dla 28 stawów na podstawie białka C-reaktywnego $\leq 3,2$, $< 2,6$ i indeks klinicznej aktywności choroby ≤ 10 , $\leq 2,8$ utrzymywały się we wszystkich 4 grupach w fazie przedłużonej do 48. tygodnia leczenia. Liczbowo większy odsetek pacjentów spełniał kryteria odpowiedzi w 4.8 tygodniu w grupach leczonych filgotynibem w dawce 200 mg w porównaniu z podawaniem filgotynibu w dawce 100 mg, niezależnie od leczenia w ramach badania macierzystego.

Tabela 17. Odsetki pacjentów osiągających odpowiedzi na leczenie według *American College of Rheumatology*, oznaczające poprawę objawów choroby o 20%/50%/70% po 48. tygodniach leczenia w fazie przedłużonej badania FINCH-4 [13].

	FIL200 + MTX w LTE		FIL100 + MTX w LTE	
	FIL200 + MTX w PS, N=571	ADA + MTX w PS, N=128	FIL100 + MTX w PS, N=570	ADA + MTX w PS, N=130
ACR20, odsetek odpowiadających, n (%)				
BL	525 (91,1)	117 (91,4)	515 (90,4)	115 (88,5)
W12	502 (87,9)	115 (89,8)	452 (79,3)	110 (84,6)
W48	503 (88,1)	108 (84,4)	454 (79,6)	107 (82,3)
ACR50, odsetek odpowiadających, n (%)				
BL	412 (72,2)	96 (75,0)	399 (70,0)	91 (70,0)
W12	385 (67,4)	98 (76,6)	346 (60,7)	85 (65,4)
W48	391 (68,5)	94 (73,4)	356 (62,5)	84 (64,6)
ACR70, odsetek odpowiadających, n (%)				
BL	294 (51,5)	62 (48,4)	246 (43,2)	62 (47,7)
W12	264 (46,2)	69 (53,9)	221 (38,8)	61 (46,9)
W48	279 (48,9)	69 (54,9)	230 (40,4)	57 (43,8)

BL – wartość wyjściowa (baseline), W12 – tydzień 12, W48 – tydzień 48; FIL200 – filgotynib w dawce 200 mg; FIL100 – filgotynib w dawce 100 mg; MTX – metotreksat; PS – badanie macierzyste; LTE – faza przedłużona badania; ADA – adalimumab; ACR20/50/70 - odpowiedzi na leczenie według *American College of Rheumatology*, oznaczające poprawę objawów choroby o 20%/50%/70%

Tabela 18. Odsetki pacjentów osiągających wskaźnik aktywności choroby mierzony dla 28 stawów na podstawie białka C-reaktywnego $\leq 3,2$ i $< 2,6$, indeks klinicznej aktywności choroby ≤ 10 i $\leq 2,8$ po 48. tygodniach leczenia w fazie przedłużonej badania FINCH-4 [13].

	FIL200 + MTX w LTE		FIL100 + MTX w LTE	
	FIL200 + MTX w PS, N=571	ADA + MTX w PS, N=128	FIL100 + MTX w PS, N=570	ADA + MTX w PS, N=130
DAS28-CRP $\leq 3,2$, odsetek odpowiadających, n (%)				
BL	439 (76,9)	98 (76,6)	413 (72,5)	92 (70,8)
W12	417 (73,0)	98 (76,6)	351 (61,6)	93 (71,5)
W48	422 (73,9)	94 (73,4)	370 (64,9)	93 (71,5)
DAS28-CRP $< 2,6$, odsetek odpowiadających, n (%)				
BL	344 (60,2)	77 (60,2)	301 (52,8)	70 (53,8)
W12	345 (60,4)	84 (65,6)	257 (45,1)	75 (57,7)
W48	347 (60,8)	76 (59,4)	275 (48,2)	68 (52,3)
CDAI ≤ 10, odsetek odpowiadających, n (%)				
BL	433 (77,6)	100 (78,1)	409 (71,8)	94 (72,3)
W12	406 (71,1)	93 (72,7)	362 (63,5)	91 (70,0)
W48	420 (73,6)	96 (75,0)	376 (66,0)	86 (66,2)
CDAI $\leq 2,8$, odsetek odpowiadających, n (%)				
BL	190 (33,3)	32 (25,0)	159 (27,9)	39 (30,0)
W12	184 (32,2)	43 (33,6)	133 (23,3)	37 (28,5)
W48	193 (33,8)	41 (32,0)	159 (27,9)	37 (28,5)

BL – wartość wyjściowa (baseline), W12 – tydzień 12, W48 – tydzień 48; FIL200 – filgotynib w dawce 200 mg; FIL100 – filgotynib w dawce 100 mg; MTX – metotretksat; PS – badanie macierzyste; LTE – faza przedłużona badania; ADA – adalimumab; DAS28-CRP - wskaźnik aktywności choroby mierzony dla 28 stawów na podstawie białka C-reaktywnego; CDAI – indeks klinicznej aktywności choroby.

W referencji Combe i wsp. 2022 [13] podsumowano współczynniki częstości występowania skorygowane o ekspozycję na 100 pacjento-lat działań niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia i działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu. Poważne działania niepożądane i działania niepożądane stopnia ≥ 3 były w dużej mierze porównywalne między grupami, a najniższe w przypadku pacjentów stosujących adalimumab w badaniu macierzystym/filgotynib w dawce 100 mg w fazie przedłużonej badania. Wystąpiły 3 zgony w każdej grupie leczonej filgotynibem w fazie macierzystej oraz 2 zgony w każdej grupie leczonej adalimumabem; współczynniki zapadalności skorygowane o ekspozycję dla zgonów były niższe dla grup leczonych w obu tych fazach filgotynibem w porównaniu z grupami, w których najpierw podawano adalimumab a następnie filgotynib. Zakażenia oportunistyczne wystąpiły tylko u chorych stosujących filgotynib w badaniu macierzystym/filgotynib w fazie przedłużonej badania (po 2 w każdej grupie). Nieczerniakowy rak skóry (n=5) występował tylko w grupach stosujących filgotynib w badaniu macierzystym/filgotynib w fazie przedłużonej badania, a nowotwory złośliwe z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry występowały we wszystkich grupach z wyjątkiem grupy stosującej adalimumab w badaniu macierzystym/filgotynib w dawce 100 mg w fazie przedłużonej badania.

Tabela 19. Częstość występowania działań niepożądanych skorygowana o ekspozycję na 100 pacjento-lat w fazie przedłużonej badania FINCH-4 na stan 1 czerwca 2020 roku [13].

	FIL200 + MTX w LTE		FIL100 + MTX w LTE	
	FIL200 + MTX w PS, N=571 5PYE=859,4	ADA + MTX w PS, N=128 8PYE=197,8	FIL100 + MTX w PS, N=570 11PYE=852,3	ADA + MTX w PS, N=130 14PYE=192,6
n/N (%), EIAR [95% CI]				
TEAE, n (%)	429 (75,1) 49,9 [45,4; 54,9]	91 (71,1) 46,0 [37,5; 56,5]	443 (77,7) 52,0 [47,4; 57,0]	88 (67,7) 45,7 [37,1; 56,3]
TEAE ≥3 stopnia, n (%)	64 (11,2) 7,4 (5,8; 9,5]	15 (11,7) 7,6 [3,8; 12,6]	72 (12,6) 8,4 [6,7; 10,6]	7 (5,4) 3,6 (1,7; 7,6]
Poważne TEAE, n (%)	52 (9,1) 6,1 [4,6; 7,9]	13 (10,2) 6,6 [3,8; 11,3]	60 (10,5) 7,0 [5,5; 9,1]	9 (6,9) 4,7 [2,4; 9,0]
Zgon, n (%)	3 (0,5) 0,3 [0,1; 1,1]	2 (1,6) 1,0 [0,3; 4,0]	3 (0,5) 0,4 [0,1; 1,1]	2 (1,5) 1,0 [0,3; 4,2]
Infekcyjne działania niepożądane, n (%)	243 (42,6) 28,3 [24,9; 32,1]	52 (40,6) 26,3 [20,0; 34,5]	249 (43,7) 29,2 [25,8; 33,1]	43 (33,1) 22,3 [16,6; 30,1]
Ciężkie infekcyjne działania niepożądane, n (%)	7 (1,2) 0,8 [0,4; 1,7]	2 (1,6) 1,0 [0,3; 4,0]	13 (2,3) 1,5 [0,9; 2,6]	1 (0,8) 0,5 [0,1; 3,7]
Infekcje oportunistyczne, n (%)	2 (0,4) 0,2 [0,0; 0,8]	0 0 [0,0; 1,9]	2 (0,4) 0,2 [0,0; 0,8]	0 0 [0,0; 1,9]
Półpasiec, n (%)	16 (2,8) 1,9 [1,1; 3,0]	5 (3,9) 2,5 [1,1; 6,1]	13 (2,3) 1,5 [0,9; 2,6]	1 (0,8) 0,5 [0,1; 3,7]
MACE, n (%)	1 (0,2) 0,1 [0,0; 0,6]	0 0 [0,0; 1,9]	3 (0,5) 0,4 [0,1; 1,1]	3 (2,3) 1,6 [0,5; 4,8]
DVT/PE, n (%)	3 (0,5) 0,3 [0,1; 1,0]	0 0 [0,0; 1,9]	3 (0,5) 0,4 [0,1; 1,1]	0 0 [0,0; 1,9]
Nowotwory, n (%)	5 (0,9) 0,6 [0,2; 1,4]	3 (2,3) 1,5 [0,5; 4,7]	4 (0,7) 0,5 [0,1; 1,2]	0 0 [0,0; 1,9]
NMSC, n (%)	3 (0,5) 0,3 [0,1; 1,0]	0 0 [0,0; 1,9]	2 (0,4) 0,2 [0,0; 0,8]	0 0 [0,0; 1,9]

MACE - poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe; NMSC - nieczerniakowy rak skóry; PE - zatorowość płucna; DVP – zakrzepica żył głębokich; TEAE - działania niepożądane zaistniałe w czasie leczenia; EIAR - współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję; FIL200 – filgotynib w dawce 200 mg; FIL100 – filgotynib w dawce 100 mg; LTE – faza przedłużona badania; PS – badanie macierzyste; ADA – adalimumab; PYE – pacjento-lata.

Tabela 20. Charakterystyka badań klinicznych dotyczących zastosowania filgotynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Badania randomizowane						
<p>Badanie o akronimie Finch-4 (NCT03025308) [11]-[14] – na podstawie danych z publikacji pełnotekstowej [11] uwzględniającej jedynie pacjentów pochodzenia japońskiego</p>	<p>Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, częściowo zaślepienie, będące długoterminową przedłużoną fazą randomizowanego badania FINCH-1, typu IIA (brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy).</p> <p>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej i abstraktów konferencyjnych.</p> <p><u>Czas trwania badania (randomizacji):</u> W lutym 2017 roku rozpoczęto badanie, planuje się kontynuację przez łącznie 6 lat.</p> <p><u>Sponsor:</u> Galapagos N.V</p> <p><u>Ocena ryzyka błędu systematycznego:</u> wysokie/niejasne.</p>	<p>Dorośli pacjenci pochodzenia japońskiego, którzy ukończyli jedno z badań macierzystych dla filgotynibu (FINCH-1) w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS).</p> <p><u>Grupy badane:</u> - filgotynib w dawce 200 mg/raz na dobę kontynuowany od czasu fazy macierzystej poprzedniego badania, N=46; - filgotynib w dawce 200 mg/raz na dobę po przejściu z adalimumabu od czasu fazy macierzystej poprzedniego badania, N=10; - filgotynib w dawce 100 mg/raz na dobę kontynuowany od czasu fazy macierzystej poprzedniego badania, N=48; - filgotynib w dawce 100 mg/raz na dobę po przejściu z</p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> Do 6 lat.</p> <p><u>W dostępnych referencjach przedstawiono dane zbierane do 48. tygodnia od rozpoczęcia badania.</u></p>	<p><u>Grupa badana</u> Czterech pacjentów (8,7%) z grupy stosującej filgotynib w dawce 200 mg przerwało leczenie w fazie przedłużonej badania ze względu na wystąpienie działań niepożądanych i 1 pacjent (2,2%) z powodu decyzji badacza. Natomiast w grupie leczonej filgotynibem w dawce 100 mg 4 pacjentów (8,3%) przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych, 2 pacjentów (4,2%) z powodu decyzji badacza i 1 pacjent (2,1%) z powodu ciąży. Mediana czasu trwania ekspozycji w fazie przedłużonej badania wynosiła około 69 tygodni.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane; - odsetek pacjentów, u których wystąpiły klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> - odsetek pacjentów, u których uzyskano poprawę odpowiedzi na leczenie według <i>American College of Rheumatology</i>;; - odsetek osób odpowiadających na leczenie, które osiągnęły DAS28-CRP, CDAI, SDAI, remisję, CFB w SF-36 PCS, FACIT-Fatigue, HAQ-DI; - ocena bólu przez pacjenta i hsCRP.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - mężczyźni lub kobiety, którzy według oceny badacza mogą odnieść korzyści z leczenia filgotynibem ORAZ którzy ukończyli sponsorowane przez firmę Gilead badanie dla filgotynibu dedykowane pacjentom z RZS, zgodnie z poniższym opisem: - ukończono GS-US-417-0301, GS-US-417-0302 lub GS-US-417-0303 dotyczące badanego leku LUB - ukończono GS-US-417-0302 w grupie standardowej terapii ze względu na brak odpowiedzi na RZS; - kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć negatywny wynik testu ciążowego przed pierwszą dawką badanego leku w przedłużonym okresie (LTE); - mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym, którzy angażują się w stosunki heteroseksualne, muszą wyrazić zgodę na metody antykoncepcji zatwierdzone przez protokoły.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - rozpoznanie choroby autoimmunologicznej lub zapalnej stawów innej niż RZS, która naraziłaby uczestnika na ryzyko poprzez udział w badaniu lub zakłóciłaby ocenę badania/interpretację danych, według oceny badacza; - znana nadwrażliwość na badany lek lub jego substancje pomocnicze; - każdy stan chorobowy, który naraziłby uczestnika na ryzyko poprzez udział w</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		adalimumabu od czasu fazy macierzystej poprzedniego badania, N=11. - filgotynib w dawce 200 lub 100 mg raz na dobę.				badaniu lub zakłóciłby ocenę badania/interpretację danych, zgodnie z oceną badacza.

ACR - odpowiedzi na leczenie według *American College of Rheumatology*; DAS28-CRP - wskaźnik aktywności choroby mierzony dla 28 stawów na podstawie białka C-reaktywnego; CDAI – indeks klinicznej aktywności choroby; SDAI 0 uproszczony indeks aktywności choroby; CFB – zmiana względem wartości wyjściowych; SF-36 PCS - krótki 36-elementowy kwestionariusz do oceny jakości życia - ocena komponentu fizycznego (ang. *Physical Component Score*); FACIT-Fatigue - ocena funkcjonalna terapii chorób przewlekłych – dla zmęczenia; HAQ-DI - kwestionariusz oceny stanu zdrowia – wskaźnik niepełnosprawności (ang. *Health assessment questionnaire—disability index*); hsCRP - poziom białka c-reaktywnego – badanie o wysokiej czułości.

Tabela 21. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji japońskiej włączonej do badania o akronimie FINCH-4 [11]-[14], na podstawie referencji [11].

Cecha	FIL200 + MTX w LTE		FIL100 +MTX w LTE	
	FIL200 + MTX w PS N=46	ADA + MTX, N=10	FIL100 + MTX w PS, N=48	ADA + MTX w PS, N=11
Wiek, średnia (zakres)	55 (12,6)	54 (9,6)	57 (11,2)	53 (12,60)
Płeć, liczba kobiet (%)	37 (80,4)	9 (90,0)	38 (79,2)	10 (90,9)
Czas trwania RZS, lata, średnia (SD)	8,3 (9,33)	6,8 (4,12)	7,8 (8,01)	5,0 (5,32)
Wcześniejsza ekspozycja na bDMARDs, n (%)	0	10 (100,0)	0	11 (100,0)
Jednoczesne doustne kortykosteroidy w dniu pierwszego podania, n (%)	17 (37,0)	2 (20,0)	15 (31,3)	3 (27,3)
Jednoczesna doustna dawka kortykosteroidu w dniu pierwszego podania, mg/dobę, średnia (SD)	3,6 (2,24)	5,0 (0,00)	3,3 (2,50)	5,0 (2,5)
Jednoczesna dawka MTX w dniu pierwszego podania, mg/tydzień, średnia (SD)	10,2 (3,38)	9,4 (3,66)	9,8 (2,76)	9,6 (2,8)
Jednoczesne stosowanie csDMARD przy pierwszym dawkowaniu, n (%)	45 (97,8)	10 (100,0)	46 (95,8)	11 (100,0)
Liczba obrzękniętych stawów na podstawie 66 stawów, średnia (SD)	2 (2,9)	3 (2,9)	3 (3,6)	3 (3,3)
Liczba stawów bolesnych na podstawie 68 stawów, średnia (SD)	3 (5,4)	4 (1,9)	4 (5,3)	1 (1,7)
HAQ-DI, średnia (SD)	0,42 (0,590)	0,38 (0,445)	0,52 (0,576)	0,26 (0,364)
DAS28(CRP), średnia (SD)	2,2 (1,10)	2,5 (0,66)	2,5 (1,01)	2,0 (0,80)

Cecha	FIL200 + MTX w LTE		FIL100 +MTX w LTE	
	FIL200 + MTX w PS N=46	ADA + MTX, N=10	FIL100 + MTX w PS, N=48	ADA + MTX w PS, N=11
Ocena bólu pacjenta, mm, średnia (SD)	18 (23,1)	21 (20,7)	17 (19,7)	18 (20,4)
Ogólna ocena aktywności choroby przez podmiot, mm, średnia (SD)	18 (22,8)	20 (19,6)	17 (18,2)	19 (21,2)
Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza, mm, średnia (SD)	16 (16,5)	19 (10,3)	15 (13,4)	11 (9,9)
SDAI, średnia (SD)	7,4 (7,85)	7,8 (3,70)	8,6 (7,74)	6,1 (4,26)
CDAI, średnia (SD)	7,1 (7,06)	7,6 (3,57)	8,2 (7,64)	6,0 (4,25)
hsCRP, mg/l, średnia (SD)	3,20 (11,812)	1,50 (1,704)	3,80 (7,573)	0,72 (0,879)

ADA - adalimumab; FIL - filgotynib; hsCRP - białko C-reaktywne o wysokiej czułości; MTX - metotreksat; HAQ-DI - kwestionariusz oceny stanu zdrowia – wskaźnik niepełnosprawności (ang. *Health assessment questionnaire—disability index*); CDAI - kliniczny wskaźnik aktywności choroby; SDAI – prosty wskaźnik aktywności choroby.

Ograniczenia:

- badanie FINCH-4:
 - analiza podgrup nie ma mocy statystycznej ze względu na małą wielkość próby, stąd należy zachować ostrożność podczas interpretacji wyników;
 - w punkcie początkowym fazy macierzystej badania FINCH-1 istniały znaczące różnice między subpopulacją japońską a populacją ogólną. Dawki metotreksatu i kortykosteroidów były niższe w subpopulacji japońskiej niż w populacji ogólnej;
 - średnie CDAI i SDAI w całej populacji punkcie początkowym fazy macierzystej wynosiły około 40 w porównaniu z 28–33 i 29–35 w subpopulacji japońskiej, co sugeruje prawdopodobnie niższą aktywność choroby w subpopulacji japońskiej;
 - czas trwania tymczasowej oceny skuteczności w okresie przedłużonej badania jest ograniczony do 48 tygodni;
 - z uwagi na to, że badanie cały czas trwa, dane są niepełne i niejednorodne;
 - dane dla populacji ogólnej (tzn. niezależnie od rasy/pochodzenia etnicznego), zostały dotychczas opublikowane jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

Tabela 22. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie FINCH-4 [11]-[14].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane. Komentarz: brak danych na temat metody randomizacji (randomizacja ze stratyfikacją), w przypadku pacjentów rerandomizowanych.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych na temat ukrycia kodu alokacji w przypadku pacjentów rerandomizowanych, w poprzednich badaniach FINCH zastosowanie IWRS wskazywało na prawidłowe ukrycie kodu alokacji, niemniej jednak jest niejasne, czy w przypadku badania FINCH-4 również zastosowano tę metodę
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Podano informację, że pacjenci byli zaślepieni, brak danych na temat zaślepienia personelu.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Podano informację, że pacjenci byli zaślepieni, brak danych na temat zaślepienia personelu.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Podano liczbę i przyczyny nieukończenia badania przez pacjentów w grupie badanej i kontrolnej. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji mITT.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak możliwości oceny z uwagi na brak dostępu do protokołu badania oraz fakt, że badanie jest w toku.
Inne źródła błędu systematycznego	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak możliwości jednoznacznej oceny z uwagi na fakt, że badanie jest w toku.

e) Badanie obserwacyjne

[15] Bakhtiar N., Gray L., Bilgrami S.M., Ottewell L., Wood F., i Bukhari M. „Survival on janus kinase inhibitors versus other advanced therapies in rheumatoid arthritis”. *Annals of the Rheumatic Diseases* 81, nr Supplement 1 (2022): 1324–25. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.1139>.

Referencja Bakhtiari i wsp. 2022 [15] jest abstraktem badania kohortowego, obserwacyjnego, skupiającego się na zbadaniu ogólnych wskaźników czasu trwania terapii inhibitorami kinazy janusowej w porównaniu z innymi terapiami biologicznymi w kohorcie pacjentów cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów z jednego ośrodka. Z uwagi na fakt, że w badaniu nie wyodrębniono wyników dla wnioskowanej interwencji (przez co nie spełnia zasadniczo kryteriów włączenia do analizy klinicznej), jego wyniki przedstawiono skrótowo.

Metody

Do analizy włączono pacjentów rozpoczynających zaawansowane leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów w okresie od lutego 2011 r. do października 2021 r. Badanymi zmiennymi były płeć i wiek.

Wyniki

Ocenę przeprowadzono po włączeniu do analizy 592 pacjentów; 168/592 (28%) z nich rozpoczęło terapię za pomocą inhibitorów kinazy Janusowej. Większość włączonych pacjentów stanowiły kobiety (n=435, 73,48%). Średni wiek w chwili rozpoczęcia leczenia wynosił 60,6 lat (SD=13,5). Podawano następujące leki: filgotynib (n=10), tofacytynib (n=35), upadacytynib (n=37), baricytynib (n=86), adalimumab (n=211), abatacept (n=36), certolizumab (n=18), etanercept (n=112), golimumab (n=21) i tocilizumab (n=26); 93 (15,7%) przerwało przyjmowanie leku, głównie z powodu braku skuteczności. Średnia liczba dni jakiegokolwiek leczenia biologicznego wynosiła 918,9 (SD=711,5). Pacjenci otrzymujący inhibitory kinazy Janusowej mieli znacznie krótszy czas pozostania na terapii (ang. *survival*), wynoszący 652,7 dni w porównaniu z 1024,4 dniami (p<0,001). Nie było znaczących różnic w wieku i płci między grupami. Regresja jednoczynnikowa wykazała współczynnik ryzyka 1,19 (95% CI: 0,75, 1,98); wynik pozostawał nieistotny po uwzględnieniu wieku i płci (HR=1,18; 95% CI: 0,71, 1,95). Jedynym predyktorem wstrzymania terapii był wiek (HR=1,03; 95% CI: 1,01, 1,04).

3. Rekomendacja szwedzkiej agencji TLV dla filgotynibu

W poniższej tabeli przedstawiono uzupełnienie Analizy Problemu Decyzyjnego o rekomendację szwedzkiej agencji TLV opublikowaną na stronie: <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2021-03-26-jyseleca-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html>, a dotyczącą zastosowania filgotynibu w leczeniu pacjentów z RZS.

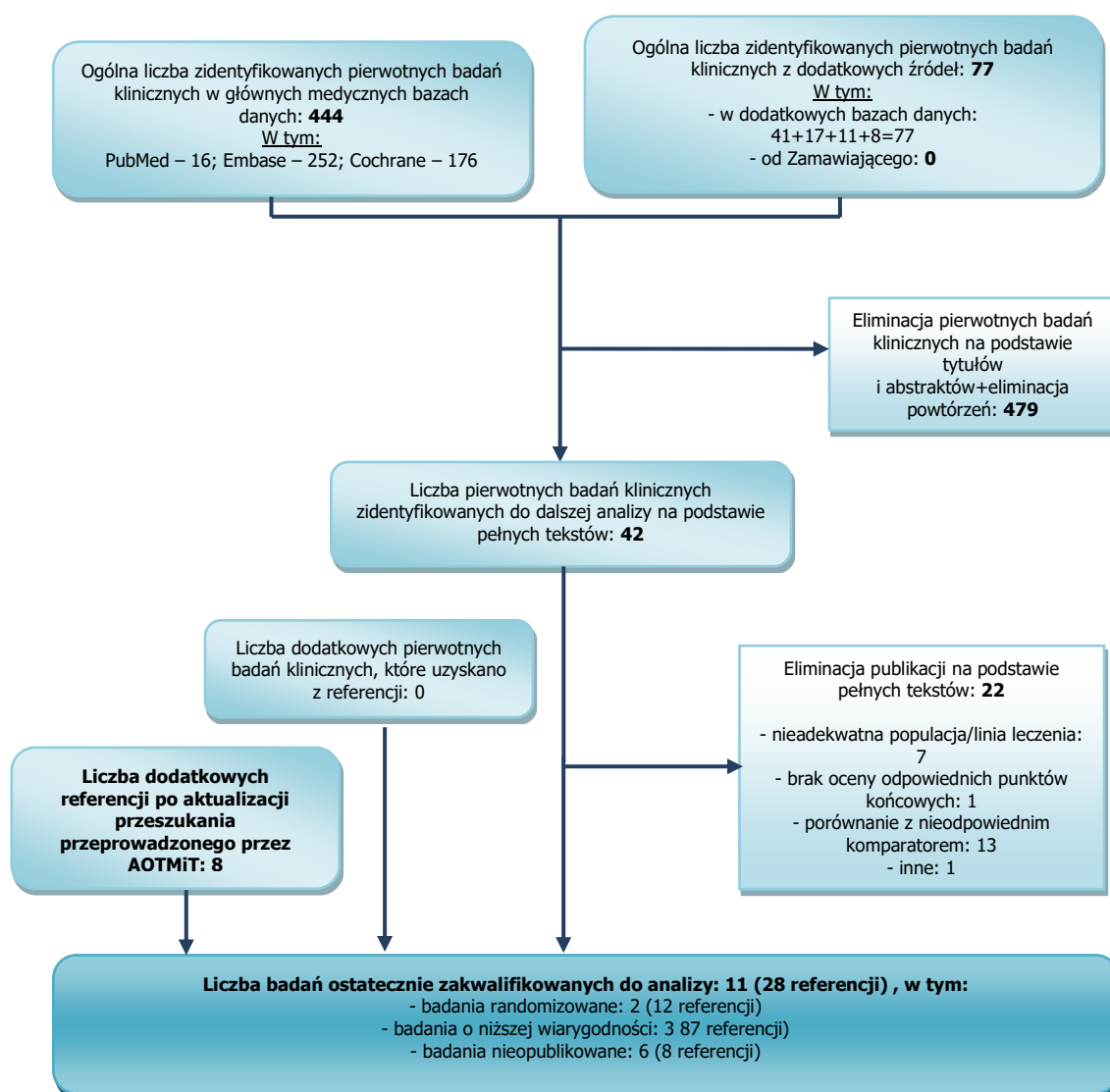
Tabela 23. Oceniana interwencja wnioskowana (filgotynib) w świetle rekomendacji szwedzkiej agencji TLV.

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
<p>Tandvards-Och Lakemedelsformansverkret (TLV)</p>	<p>Filgotynib [Interwencja wnioskowana]</p>	<p>Rekomendacja warunkowa</p> <p>Agencja rekomenduje włączenie leku Jyseleca (filgotynib) we wskazaniu leczenie czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (DMARD) do grupy leków, których stosowanie przynosi korzyści, ale z takim samym ograniczeniem jak pozostałe inhibitory JAK. To znaczy tylko wtedy, kiedy leczenie inhibitorami TNF okaże się nieskuteczne lub nieodpowiednie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>TLV wydała opinię, że inny inhibitor JAK stanowi odpowiednią alternatywę dla produktu Jyseleca, z uwagi na podobny mechanizm działania, ten sam skład i przeznaczenie dla tej samej populacji pacjentów. Zakłada porównywalną skuteczność kliniczną preparatu Jyseleca i innych inhibitorów JAK znajdujących się na liście korzyści: leku Xeljanz (tofacitynib), Olumiant (baricytynib) i Rinvoq (upadacytynib). Po dopasowanym porównaniu pośrednim i metaanalizie sieci agencja oceniła, że założenie o porównywalnych korzyściach wszystkich JAK jest zasadne a Olumiant jest najbardziej odpowiednią alternatywą porównawczą, ponieważ ma obecnie najniższą ustaloną cenę. Ponieważ działanie inhibitorów JAK oceniono jako porównywalne, TLV przeprowadziło ocenę czy koszty leczenia preparatem Jyseleca byłyby uzasadnione w stosunku do korzyści. Porównanie kosztów pokazało, że przy zastosowanej cenie leczenia Jyseleca kosztuje więcej niż Olumiant, ale biorąc pod uwagę umowę dodatkową, którą agencja zdecydowała się podpisać, koszt leku Jyseleca jest niższy w porównaniu z kosztem leku Olumiant i pozwoliło to wydać opinię pozytywną ale warunkową.</p>	<p>2021 rok</p>

4. Diagramy selekcji badań do Analizy Klinicznej zgodne z PRISMA

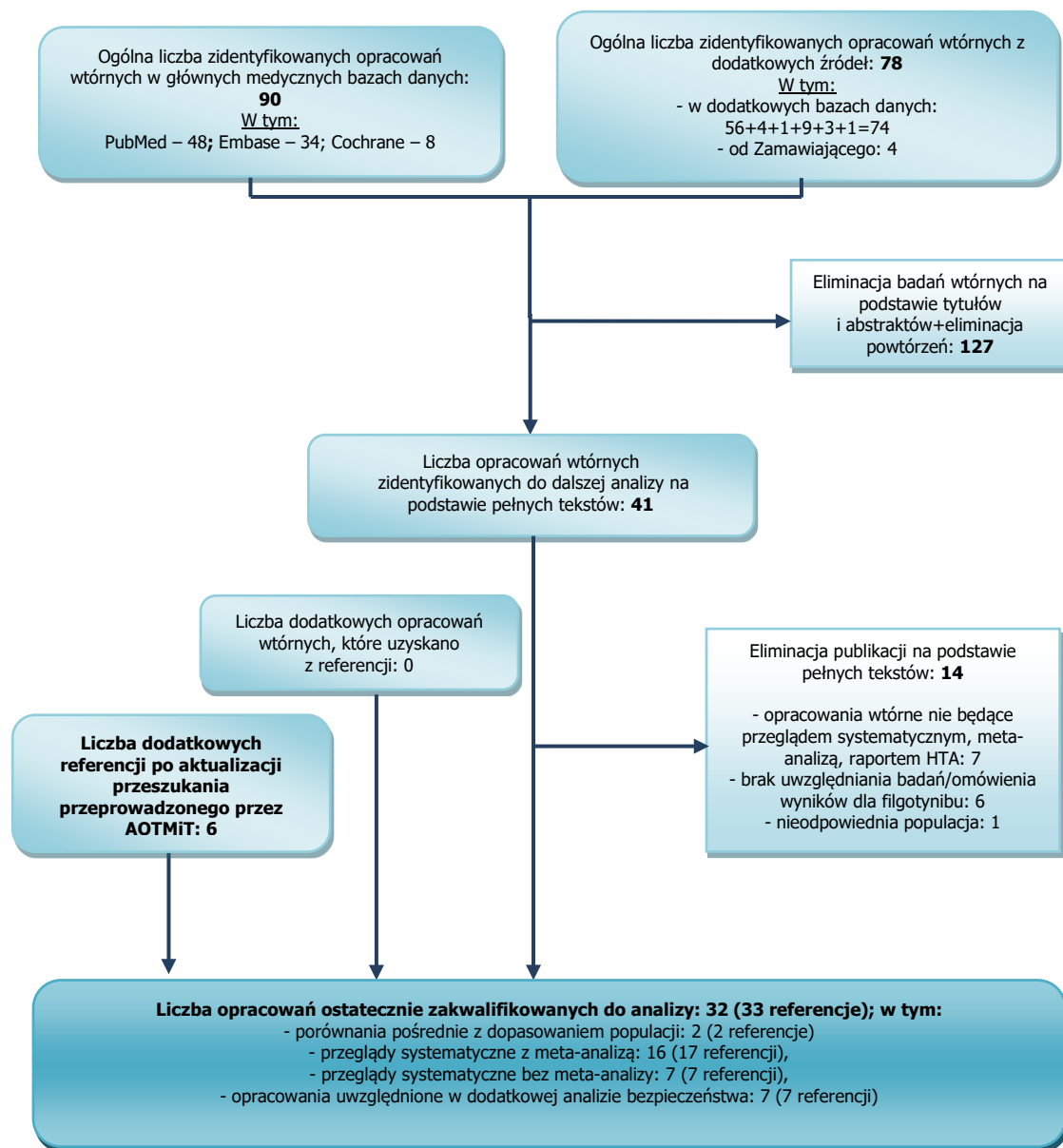
Poniżej przedstawiono diagramy przedstawiające proces selekcji badań do Analizy klinicznej zgodne z PRISMA (w wersji pochodzącej z pierwotnej wersji Analizy klinicznej) oraz w wersji PRISMA z 2020 roku https://www.prisma-statement.org//documents/PRISMA_2020_flow_diagram_new_SRs_v1.docx

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – filgotynib w populacji pacjentów z RZS (diagram z wyszukiwania przeprowadzonego w ramach pierwotnej analizy klinicznej, z uwzględnieniem referencji zidentyfikowanych przez AOTMiT)



Schemat 1. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) filgotynibu (produkt leczniczy Jyseleca®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z RZS.

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych dla filgotynibu w populacji pacjentów z RZS (diagram z wyszukiwania przeprowadzonego w ramach pierwotnej analizy klinicznej, z uwzględnieniem referencji zidentyfikowanych przez AOTMiT)



Schemat 2. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) filgotynibu (produkt leczniczy Jyseleca®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z RZS.

DIAGRAMY PRISMA wg WZORU Z 2020 roku

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych dla filgotynibu w populacji pacjentów z RZS (diagram z wyszukiwania przeprowadzonego w ramach pierwotnej analizy klinicznej, z uwzględnieniem referencji zidentyfikowanych przez AOTMiT)

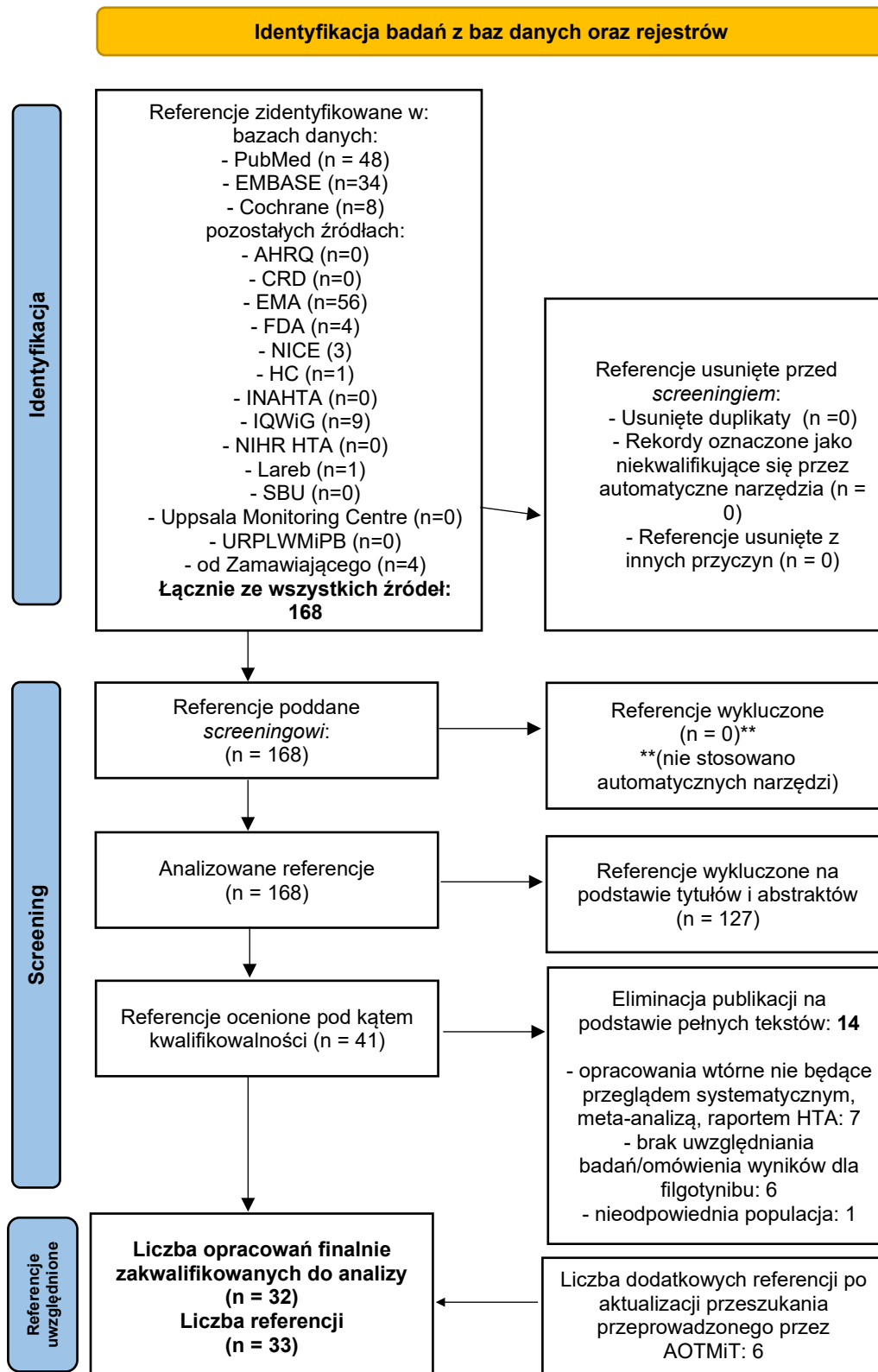


Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – filgotynib w populacji pacjentów z RZS (diagram z wyszukiwania przeprowadzonego w ramach pierwotnej analizy klinicznej, z uwzględnieniem referencji zidentyfikowanych przez AOTMiT)

