

Rinvoq[®] (upadacytyrib) w leczeniu dorosłych chorych z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic

Analiza kliniczna
Wersja 1.2

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

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

Warszawa, 1.06.2026 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

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

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

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

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

Analiza kliniczna została zaktualizowana 1.06.2026 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OTAD.4131.8.2026.5.KC z dnia 11.05.2026 r. Pierwotnie analiza została zakończona 19 grudnia 2025 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	- Koncepcja analizy - Kontrola jakości - Kontrola merytoryczna
[Redacted]	- Opracowanie wtórne - Ekstrakcja wyników - Kontrola obliczeń - Opis ograniczeń i dyskusji - Analiza statystyczna - Opis przeglądu systematycznego - Opis porównania pośredniego - Podsumowanie i wnioski - Streszczenie
[Redacted]	- Tworzenie strategii wyszukiwania - Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań - Ocena krytyczna badań włączonych do analizy - Ekstrakcja danych
[Redacted]	- Opis dodatkowego bezpieczeństwa - Przeszukiwanie baz - Definicje punktów końcowych - Ocena krytyczna badań włączonych do analizy - Ekstrakcja danych - Opis ograniczeń i dyskusji - Podsumowanie i wnioski - Opis analizy statystycznej - Opis porównania pośredniego
[Redacted]	Kontrola obliczeń
[Redacted]	Przeszukiwanie baz

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AbbVie Polska sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	10
Streszczenie	14
1. Cel analizy.....	20
2. Metodyka.....	21
3. Przegląd systematyczny	23
3.1. Źródła danych	23
3.2. Selekcja odnalezionych badań	23
3.3. Ocena jakości badań.....	24
3.4. Przegląd systematyczny dla UPA.....	24
3.4.1. Strategia wyszukiwania	24
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	26
3.4.3. Proces selekcji publikacji.....	28
3.6. Badania włączone	41
3.6.1. Opracowania wtórne	41

3.6.2. Badania pierwotne dla UPA.....	42
3.6.4. Dodatkowe publikacje	51
3.7. Punkty końcowe	51
3.7.1. Porównanie bezpośrednie	51
3.7.2.	
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	62
3.9.1. Zasady ogólne.....	62
3.9.2. Plan analizy statystycznej – badanie <i>SELECT-GCA</i>	65
3.9.3. Plan analizy statystycznej – badanie <i>Loricera 2024</i>	68
3.10. Ocena jakości informacji	72
3.11. Zasady ekstrakcji danych	73
4. Ocena skuteczności eksperymentalnej UPA względem PLC – badanie <i>SELECT-GCA 76</i>	
4.1. Remisja GCA	77
4.2. Zaostrzenia GCA.....	78

4.2.1. Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia	78
4.2.2. Odsetek chorych z ≥ 1 zaostrzeniem.....	79
4.2.3. Liczba zaostrzeń choroby.....	80
4.3. Stosowanie GKS	81
4.3.1. Ekspozycja na GKS	81
4.3.2. Działania niepożądane związane ze stosowaniem GKS.....	81
4.4. Punkty końcowe zgłaszane przez chorych	82
4.4.1. Zmęczenie	82
4.4.2. Jakość życia.....	83
4.4.3. Satysfakcja z leczenia	83
5. Ocena skuteczności UPA w badaniu RWE – Loricera 2024.....	85
5.1. Remisja kliniczna GCA.....	85
5.2. Wyniki laboratoryjne.....	86
5.2.1. Wskaźnik sedymentacji erytrocytów	86
5.2.2. Stężenie białka C-reaktywnego	87
5.3. Dawka GKS	88
5.4. Przerwanie leczenia	89
6. Ocena bezpieczeństwa eksperymentalnego UPA względem PLC – badanie SELECT-GCA	90
6.1. Zgony.....	91
6.2. Ciężkie TEAE.....	91
6.3. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.....	93

6.4. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia	97
7. Długookresowa ocena bezpieczeństwa UPA	102
8. Ocena bezpieczeństwa UPA w badaniu RWE – <i>Loricera 2024</i>	108
8.1. Profil bezpieczeństwa	108
10. Ocena stosunku korzyści do ryzyka na podstawie dokumentu <i>EMA EPAR 2025</i>	131
11. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	134
11.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	134
11.1.1. Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności	134
11.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.....	142
11.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych.....	144
11.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA.....	145
11.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z baz ADRReports, WHO UMC oraz AEMS.....	146
12. Ograniczenia.....	148

13. Podsumowanie i wnioski końcowe 152

13.1. Ocena skuteczności UPA 15 mg 152

[REDACTED]

13.3. Ocena bezpieczeństwa UPA 15 mg 157

13.4. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa 159

13.5. Wnioski 160

14. Dyskusja 163

15. Załączniki 171

15.1. Dodatkowe wyniki z badania *SELECT-GCA*..... 171

15.2. Dodatkowe wyniki z badania *Loricera 2024*..... 177

15.3. Zakończone i nieopublikowane badania kliniczne 178

15.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych 178

15.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych..... 179

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

	
	
15.7. Przegląd systematyczny dla TOC i.v.	200
15.7.1. Strategia wyszukiwania	200
15.7.2. Kryteria PICOS.....	202
15.7.3. Proces selekcji publikacji.....	203
	
15.9. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	205
15.10. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	207
15.11. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	209
15.11.1. Badania dla UPA.....	209
15.11.2. Badanie dla TOC.....	216
15.12. Ocena jakości informacji.....	220
15.12.1. Badanie dla UPA.....	220
15.12.2. Badanie dla TOC.....	222
15.13. Skale oceny jakości badań	224
15.14. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych	234
15.15. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	235
16. Spis tabel	237
17. Spis rysunków	243
18. Bibliografia.....	246

18.1. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego wg PRISMA
246

18.1.1. SLR dla upadacytynibu 246



18.2. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego wg
PRISMA 248

18.2.1. SLR dla upadacytynibu 248



18.3. Pozostałe referencje bibliograficzne 248

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ACR	ang. American College of Rheumatology – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne
ADRRReports	ang. European database of suspected adverse drug reaction reports – europejska baza zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. adverse event – zdarzenie niepożądane
AESI	ang. adverse event of special interest – zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania
AIAT	aminotransferaza alaninowa
ALC	ang. absolute lymphocyte count – bezwzględna liczba limfocytów
ANC	ang. absolute neutrophil count – bezwzględna liczba neutrofilii
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AUC	ang. area under the concentration – pole powierzchni pod krzywą (np. zależności stężenia leku we krwi w czasie)
b/d	brak danych
BAR	barycetytib
BMI	ang. body mass index – wskaźnik masy ciała
CDA	ang. Canada's Drug Agency – Kanadyjska Agencja Leków
CDSR	ang. Cochrane Central Register of Systemic Reviews – centralny rejestr przeglądów systematycznych Cochrane
CENTRAL	ang. Cochrane Central Register of Controlled Trials – centralny rejestr kontrolowanych badań klinicznych Cochrane
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. confidence interval – przedział ufności
C _{max}	ang. maximum concentration – maksymalne stężenie leku
CNS	ang. central nervous system – centralny układ nerwowy
CPK	ang. creatine phosphokinase – fosfokinaza kreatynowa
CRP	ang. C-reactive protein – białko C-reaktywne
CTA	ang. computed tomography angiography – tomografia komputerowa z angiografią
CTCAE	ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events – Wspólne Kryteria Terminologiczne dla Zdarzeń Niepożądanych
CTIS	ang. Clinical Trials Information System – system informacji o badaniach klinicznych
CTR	ang. Clinical Trials Register – rejestr badań klinicznych
CV	ang. cardiovascular – sercowo-naczyniowy
CYP3A4	cytochrom P450 3A4
DARE	ang. Database of Abstracts of Reviews of Effects – baza streszczeń przeglądów systematycznych
DNA	ang. deoxyribonucleic acid – kwas deoksyrybonukleinowy
DVT	ang. deep venous thrombosis – zakrzepica żył głębokich

Skrót	Rozwinięcie
E/100 PY	ang. events per 100 patient-years – liczba zdarzeń na 100 pacjento-lat
EAER	ang. exposure-adjusted event rate – wskaźnik zdarzeń skorygowany o ekspozycję
EAIR	ang. exposure-adjusted incidence rate – wskaźnik zachorowalności skorygowany o ekspozycję
EMA	ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków
EU	ang. European Union – Unia Europejska
EudraCT	ang. EU Clinical Trials Register – europejski rejestr badań klinicznych
EULAR	ang. European Alliance of Associations for Rheumatology – Europejski Sojusz Stowarzyszeń Reumatologicznych
FACIT-F	ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue – Kwestionariusz Oceny Funkcjonowania w Przewlekłej Chorobie, podskala zmęczenia
FDA	ang. Food and Drug Administration – Agencja Żywności i Leków
G-BA	niem. Gemeinsamer Bundesausschuss – niemiecka komisja federalna
GCA	ang. giant cell arteritis – olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic
GCP	dobra praktyka kliniczna
GKS-T	ang. glucocorticoid taper – zmniejszanie dawki glikokortykosteroidów
GGN	górną granicą normy
GKS	glikokortykosteroidy
GUS	guselkumab
Hb	hemoglobina
HBV	ang. hepatitis B virus – wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	ang. hepatitis C virus – wirus zapalenia wątroby typu C
HDL	ang. high-density lipoprotein – lipoproteina o wysokiej gęstości
HDL-C	ang. high-density lipoprotein cholesterol – cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości
HR	ang. hazard ratio – współczynnik hazardu
HTA	ang. Health Technology Assessment – ocena technologii medycznych
ICD	ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICTRP	ang. International Clinical Trials Registry Platform – międzynarodowa platforma rejestracji badań klinicznych
IL	interleukina
IQR	ang. interquartile range – rozstęp międzykwartylowy
IRT	ang. interactive-response system – system odpowiedzi głosowej
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. intention-to-treat – populacja zgodna z przypisanym leczeniem
JAK	ang. Janus kinase – kinaza janusowa
KM	krzywa Kaplana-Meiera
LDL	ang. low density lipoproteins – lipoproteina o niskiej gęstości
MACE	ang. Major Adverse Cardiovascular Events – poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe
MAH	ang. Marketing Authorization Holder – podmiot odpowiedzialny

Skrót	Rozwinięcie
MAIC	ang. Matching-Adjusted Indirect Comparison – pośrednie porównanie skorygowane o dopasowanie czynników zakłócających
MCID	ang. minimal clinically important difference – minimalna klinicznie istotna różnica
MCS	ang. Mental Component Summary – komponent zdrowia psychicznego
MD	ang. mean difference – różnica średnich
MRI	ang. magnetic resonance imaging – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MTX	metotreksat
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba obserwacji lub zdarzeń
N	całkowita liczba chorych
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. National Institute of Health and Care Excellence – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NIH	ang. National Institutes of Health – międzynarodowy rejestr badań klinicznych
NIHR	ang. National Institute for Health and Care Research – Narodowy Instytut Badań Nad Zdrowiem i Opieką
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NMSC	ang. nonmelanoma skin cancer – rak skóry inny niż czerniak
NNH	ang. Number Needed to Harm – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. Number Needed to Treat – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NRI	ang. non-responder imputation – imputacja brakujących danych dla chorych bez odpowiedzi na leczenie
OB	odczyn Biernackiego
OR	ang. odds ratio – iloraz szans
p.o.	łac. per os – doustnie
PCS	ang. Physical Component Summary – komponent zdrowia fizycznego
PE	ang. pulmonary embolism – zatorowość płucna
PET	ang. positron emission tomography – pozytonowa tomografia emisyjna
PICOS	ang. population, intervention, comparison, outcome, study design – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PL	program lekowy
PLC	placebo
PMR	ang. polymyalgia rheumatica – polimialgia reumatyczna
PRISMA	ang. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
Q2W	co 2 tygodnie
QoL	ang. quality of life – jakość życia

Skrót	Rozwinięcie
QW	raz w tygodniu
RCT	ang. randomized controlled trial – badanie kliniczne randomizowane
RD	ang. risk difference – różnica ryzyka
RMP	ang. risk management plan – plan zarządzania ryzykiem
RNA	ang. ribonucleic acid – kwas rybonukleinowy
RoB	ang. risk of bias – ryzyko błędu systematycznego
RR	ang. relative risk – ryzyko względne
RWE	ang. real-world evidence – rzeczywista praktyka kliniczna
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	łac. sub cutem – podskórnice
SD	ang. standard deviation – odchylenie standardowe
SE	ang. standard error – błąd standardowy
SEK	sekukinumab
SF-36	ang. Short Form (36) Health Survey – 36-punktowy skrócony kwestionariusz stanu zdrowia
SLR	ang. Systematic Literature Review – przegląd systematyczny literatury
SS_LT	ang. Long-Term Safety Analysis Set – zestaw danych do długoterminowej analizy bezpieczeństwa
TOF	tofacytynib
TEAE	ang. treatment emergent adverse events – zdarzenia niepożądane powstałe w trakcie leczenia
TK	tomografia komputerowa
TNF	ang. tumour necrosis factor – czynnik martwicy nowotworów
TOC	tocilizumab
TOF	tofacytynib
TSQM	ang. Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – kwestionariusz oceny satysfakcji z leczenia
UPA	upadacytynib
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ang. ultrasonography – badanie ultrasonograficzne
VTE	ang. Venous thromboembolism – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
WHO UMC	ang. World Health Organization Uppsala Monitoring Centre – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Rinvoq® (upadacytyrib) w leczeniu dorosłych chorych z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic, wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnym. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.5.

POPULACJA

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (GCA) to choroba zapalna dużych i średnich naczyń prowadząca do ich zwężeń a w konsekwencji do zaburzeń ukrwienia narządów. Uważa się ją za stan nagły wymagający pilnej interwencji. Występuje głównie u osób w wieku powyżej 50 r.ż. Główną rolę w patogenezie choroby odgrywa T-zależna odpowiedź komórkowa. Objawy kliniczne wynikają z niedokrwienia obszarów zaopatrywanych zajęętymi tętnicami. Opóźnienie leczenia może prowadzić do poważnych powikłań, w tym utraty wzroku i udarów mózgu.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami *ChPL Rinvoq®*.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wniosowanego Programu lekowego B.75.

INTERWENCJA

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia jest produkt leczniczy Rinvoq®.

Wskazanie wnioskowane: w leczeniu dorosłych chorych z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic

Dawkowanie w GCA: 15 mg raz na dobę w skojarzeniu ze stopniowo zmniejszanymi dawkami glikokortykosteroidów (GKS).

Upadacytyribu w monoterapii nie należy stosować w leczeniu ostrych nawrotów choroby. Produkt leczniczy Rinvoq® należy przyjmować doustnie raz na dobę

Mechanizm działania: Upadacytyrib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem JAK, będących wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym odpowiedziach zapalnych, hematopoizie i nadzorze immunologicznym.

KOMPARATOR

Jako komparatory dla leku Rinvoq® (upadacytynib) wskazano:

- tocilizumab podawany dożylnie¹ – w populacji po niepowodzeniu GKS lub gdy występują istotne działania niepożądane bądź przeciwwskazania do stosowania standardowej terapii w zalecanych dawkach;
- GKS – w populacji po niepowodzeniu terapii tocilizumabem (TOC) lub gdy u chorych występują istotne działania niepożądane bądź przeciwwskazania do stosowania TOC.

PUNKTY KOŃCOWE

W ramach Analizy klinicznej raportowane punkty końcowe dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego.

Uwzględniając powyższe, analizowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- remisja kliniczna;
- zaostrzenie lub zmniejszenie objawów choroby;
- stosowanie kortykosteroidów;
- obniżenie poziomu parametrów stanu zapalnego (OB, CRP);
- jakość życia chorych;
- punkty końcowe zgłaszane przez chorych (np. zmęczenie);
- profil bezpieczeństwa.

METODYKA

- opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz);
- badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);
- badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);
- badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);
- badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji);
- badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych z populacji docelowej w grupie;
- publikacje pełnotekstowe;
- publikacje w językach polskim i angielskim.

WYNIKI PRZEGLĄDÓW

Przegląd systematyczny dla UPA

W ramach przeglądu systematycznego dla UPA zidentyfikowano następujące badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej interwencji:

- badania pierwotne: randomizowane badanie *SELECT-GCA – Blockmans 2025*
- badanie rzeczywistej praktyki klinicznej *Loricera 2024*.

Do analizy włączono również 5 publikacji dotyczących oceny dodatkowego bezpieczeństwa UPA: *ADRReports 2026*, *ChPL Rinvoq®*, *EMA EPAR 2025*, *FDA 2026*, *AEMS 2026* oraz *WHO UMC 2026*.

¹ Zgodnie z treścią *ChPL RoActemra®* tocilizumab w leczeniu GCA stosuje się w dawce 162 mg, podskórnie raz w tygodniu w skojarzeniu z leczeniem glikokortykosteroidami w malejących dawkach. Tocilizumab leczniczy może być stosowany w monoterapii po zakończeniu stosowania glikokortykosteroidów.

Zgodnie z treścią Programu lekowego B.75 w Polsce w leczeniu GCA tocilizumab finansowany jest tylko w postaci dożylniej (dawkowanie inne niż wymienione w ChPL, zastosowanie poza wskazaniem refundacyjnym). Tocilizumab w postaci dożylniej należy podawać we wlewie dożylnym co 4 tygodnie w dawce 8 mg/kg masy ciała. Ewentualne zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępu między podaniami leku powinno być prowadzone zgodnie z aktualnymi rekomendacjami.

W wyniku wykonanego przeglądu odnaleziono 2 przeglądy systematyczne
Torun 2025 i Chay 2025 spełniające kryterium populacji i interwencji

WYNIKI SKUTECZNOŚCI

W badaniu *SELECT-GCA* przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dla grupy UPA 15 mg +26.-tygodniowym schematem zmniejszenia dawki glikokortykosteroidów (GKS-T) względem PLC + 52.-tyg. GKS-T. W opisach wyników posługiwano się, dla zachowania czytelności, skróconymi nazwami grup, tj. grupa UPA 15 mg i grupa PLC.

W badaniu *SELECT-GCA* u chorych z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic, UPA w dawce 15 mg w skojarzeniu z GKS stosowanymi zgodnie z 26.-tygodniowym schematem zmniejszenia dawki wykazał istotnie wyższą skuteczność w zakresie liczby chorych osiągających utrzymującą się remisję oraz całkowitą remisję niż placebo w skojarzeniu z GKS stosowanymi zgodnie z 52.-tygodniowym schematem zmniejszenia dawki. U prawie 50% chorych otrzymujących UPA w dawce 15 mg uzyskano utrzymującą się remisję w 52. tygodniu, w porównaniu z 29% chorych otrzymujących PLC+GKS-T.

Leczenie UPA wiązało się także z mniejszą częstością i opóźnieniem wystąpienia zaostrzeń choroby, co potwierdza jego skuteczność w kontrolowaniu aktywności GCA. Upadacytyrib w dawce 15 mg wykazał również przewagę nad grupą kontrolną w odniesieniu do czasu do zaostrzenia choroby, zmniejszenia zmęczenia i poprawy jakości życia. W grupie UPA 15 mg wykazano niższe zużycie glikokortykoidów niż w grupie kontrolnej.

W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej UPA w dawce 15 mg/dzień wykazywał skuteczność porównywalną do innych inhibitorów JAK, umożliwiając poprawę kliniczną, normalizację parametrów zapalnych oraz redukcję dawki GKS.

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie wyników skuteczności UPA z badań włączonych do analizy.

Podsumowanie wyników skuteczności UPA w badaniach włączonych do analizy

Badanie	Punkt końcowy	OBS	UPA 15 mg + GKS-T	N	PLC + GKS-T	N	IS
Dane z badania eksperymentalnego							
SELECT-GCA (Blockmans 2025)	Utrzymująca się remisja, n (%)	12 mies.	97 (46,4)	209	33 (29,0)	112	TAK p=0,002
	Utrzymująca się całkowita remisja, n (%)		78 (37,1)		18 (16,1)		TAK p<0,001
	Całkowita remisja, n (%)		105 (50,2)		22 (19,6)		TAK p<0,001
	Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia GCA, mediana (95% CI) [dni]		>365 (b/d)*		323 (249; >365*)		TAK p=0,003
	≥1 zaostrzenie choroby, n (%)		b/d** (34,3)		b/d** (55,6)		TAK p=0,001

	Zmiana wyniku oceny zmęczenia według kwestionariusza FACIT-F*** względem wartości początkowych, LSM (95% CI)		1,7 (0,2; 3,1)	123	-2,4 (-4,7; -0,1)	45	TAK p=0,004
	Zmiana względem wartości początkowych w zakresie PCS według kwestionariusza SF-36^, LSM (95% CI)		2,5 (1,2; 3,8)	123	-1,3 (-3,3; 0,7)	44	TAK p=0,002
Dane z badania obserwacyjnego							
Loricera 2024	Remisja kliniczna, n (%)	1 mies.	6 (60,0)	10	n/d		
	Całkowita remisja kliniczna, n (%)	1 mies.	6 (60,0)				
	Przerwanie terapii w związku z nawrotem lub utrzymującą się aktywną chorobą, n (%)	24 mies.	2 (20,0)				

*Jeśli podana wartość wynosiła 365 dni, wynik nie mógł być oszacowany w czasie pierwszych 12 mies. leczenia

**w związku z zastosowaniem przez autorów publikacji modelu obejmującego wielokrotną imputację odstąpiono od wykonywania obliczeń liczby chorych ze zdarzeniem; 95% CI w grupie UPA 15 mg wynosił: 27,4; 42,4, natomiast w grupie kontrolnej: 42,9; 69,2

***Wyniki w zakresie od 0. do 52. pkt., przy czym wyższy wynik wskazuje na mniejsze zmęczenie

^Wyniki w zakresie od 0. do 100., przy czym wyższy wynik wskazuje na lepszy ogólny stan zdrowia

WYNIKI BEZPIECZEŃSTWA

Wyniki analizy bezpieczeństwa UPA w leczeniu GCA były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa UPA. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 52. tygodni w badaniu *SELECT-GCA* była podobna u chorych otrzymujących UPA w dawce 15 mg i u chorych w grupie kontrolnej. Częstość występowania większości zdarzeń niepożądanych będących przedmiotem szczególnego zainteresowania, w tym nowotworów i żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej, była podobna w obu grupach. W dokumencie *EMA EPAR 2025* wskazano, iż nie odnotowano przypadków poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych zaistniałych w trakcie leczenia w grupie stosującej UPA w badaniu *SELECT-GCA* w czasie 52. tygodni okresu obserwacji lub w analizie przedłużonej.

W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej nie odnotowano przypadków zakrzepicy, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, istotnych cytopenii ani trwałej utraty wzroku u chorych leczonych UPA.

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie wyników bezpieczeństwa UPA z badań włączonych do analizy.

Podsumowanie wyników bezpieczeństwa UPA w badaniach włączonych do analizy

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	UPA 15 mg + GKS-T	N	PLC + GKS-T	N	IS
Dane z badania eksperymentalnego							
<i>SELECT-GCA (Blockmans 2025)</i>	Zgon, n (%)	12 mies.	2 (1,0)	209	2 (1,8)	112	NIE
	Ciężkie TEAE ogółem		47 (22,5)		24 (21,4)		
	TEAE ogółem*		200 (95,7)		105 (93,8)		
	AE prowadzące do przerwania leczenia*		31 (14,8)		22 (19,6)		
	TEAE ogółem**		202 (96,7)		106 (94,6)		
	AE prowadzące do przerwania leczenia**		36 (17,2)		29 (25,9)		
Dane z badania obserwacyjnego							
<i>Loricera 2024</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem	24 mies.	2 (20,0)	10	n/d		
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem		2 (20,0)				

*bez ujęcia pogorszenia GCA: zdefiniowane jako jakiekolwiek zdarzenie niepożądane, którego data wystąpienia przypada na dzień lub po podaniu pierwszej dawki leku badanego i nie później niż 30 dni po podaniu ostatniej dawki leku badanego. Nie uwzględniono pogorszenia GCA, które zgłoszono u 35 (31,3%) chorych w grupie kontrolnej oraz 48 (23,0%) chorych w grupie UPA 15 mg.

** TEAE z ujętymi zdarzeniami związanymi z pogorszeniem GCA

OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA I DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

W analizie bezpieczeństwa UPA wykorzystano dane z ChPL Rinvoq®, dokumentów FDA 2025 i EMA EPAR 2025 oraz baz ADRReports, AEMS i WHO UMC. W ChPL wskazano, że u chorych z GCA najczęstsze działania niepożądane to ciężkie i oportunistyczne zakażenia, choć dane dla chorych z GCA są ograniczone. Profil bezpieczeństwa UPA jest zbliżony do obserwowanego w innych wskazaniach.

W bazach ADRReports, AEMS i WHO UMC najczęściej raportowano zakażenia, zaburzenia skóry, tkanki podskórnej i ogólne, a także – w zależności od bazy – zaburzenia żołądkowo-jelitowe, mięśniowo-szkieletowe i inne.

Stosunek korzyści do ryzyka dla UPA w leczeniu GCA oceniono jako pozytywny.

WNIOSKI

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic często dotyczy osób starszych, które mają współistniejące schorzenia (np. nadciśnienie tętnicze, choroby układu krążenia, żylną chorobę zakrzepowo-zatorową i cukrzycę), i które są narażone na wysokie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z terapią GKS.

Doustna terapia celowana UPA jest skuteczna w zakresie osiągania i utrzymywania przez chorych remisji klinicznej przy jednoczesnej redukcji dawki GKS. Umożliwia zatem chorym zmniejszanie dawki stosowanych GKS i redukcję skumulowanej ekspozycji na GKS. Wielkość efektu

odnotowanego dla upadacytynibu w dawce 15 mg jest uważana za istotną klinicznie, zarówno pod względem zdolności do wywołania remisji, jak i jego potencjału w redukcji dawki steroidów.

Terapia doustna jest generalnie preferowana przez większość chorych w porównaniu z opcjami podawanymi w formie iniekcji, zwłaszcza u osób starszych czy osób z utrudnionym dostępem żylnym.

Mając na uwadze korzyści wynikające ze stosowania UPA oraz uwzględniając potencjalne obszary ryzyka, należy uznać, że jego profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Wyniki odnalezionych badań wskazują, że zastosowanie UPA w praktyce klinicznej w leczeniu GCA jest zasadne. Należy go uznać za skuteczną oraz bezpieczną metodę leczenia chorych z GCA. Lek ten może zaoferować chorym z GCA możliwość stopniowej redukcji dawki GKS i osiągnięcia trwałej remisji przy korzystnym profilu bezpieczeństwa.

Produkt leczniczy Rinvoq® finansowany w ramach Programu lekowego B.75 może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych.

1. Cel analizy

Zgodnie z Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Rinvoq® (UPA, upadacytytib) w leczeniu dorosłych chorych z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic, jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

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

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.5.

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

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;

-
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
 - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny

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

3.1. Źródła danych

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

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

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa analizowanej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków² (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń,

² Informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek.

a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w 3.4.2.

3.3. Ocena jakości badań

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

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS [Wells 2000].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration: narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2.0) [Higgins 2024, Stern 2019].

W załączniku 15.13 przedstawiono wzory skal.

3.4. Przegląd systematyczny dla UPA

3.4.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic) oraz interwencji badanej (upadacytynib). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiała wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor it – typ publikacji. Ze względu na fakt, że każdą z baz przeszukiwano osobno w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza część wspólną z baz Embase i Medline³. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio All fields i All text).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

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

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych dla upadacytynibu w leczeniu GCA, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

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

³ Przeszukiwanie przeprowadzono przez wyszukiwarki Elsevier i Pubmed, przy czym obydwie bazy przeszukają zasoby bazy Medline. W celu wykluczenia potencjalnych duplikatów w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza abstrakty z bazy Medline.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 15.4. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 15.5.

3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

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

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

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<u>Dorośli chorzy na olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic.</u> Zdefiniowana populacja jest zgodna z zapisami <i>ChPL Rinvoq®</i>. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. populacja pediatryczna, chorzy rasy innej niż rasa kaukaska np. rasa azjatycka.
Interwencja	<u>Upadacytynib</u> Dawkowanie zgodne z <i>ChPL Rinvoq®</i>. Zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg raz na dobę w skojarzeniu ze stopniowo zmniejszanymi dawkami glikokortykosteroidów (GKS). Szczegółowe dawkowanie określone jest zapisami wnioskowanego Programu Lekowego.	Inna niż wymieniona.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Komentarz: ze względu na przewlekły charakter olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic leczenie upadacytynibem w dawce 15 mg w monoterapii można kontynuować po odstawieniu kortykosteroidów. Leczenie trwające dłużej niż 52 tygodnie może być prowadzone w oparciu o aktywność choroby oraz decyzję lekarza i chorego. Upadacytynibu w monoterapii nie należy stosować w leczeniu ostrych nawrotów choroby.	
Komparatory	Jako komparatory przyjęto: • <u>tocilizumab (TOC)</u> podawany dożylnie⁴ – w populacji po niepowodzeniu GKS lub tej w której występują istotne działania niepożądane bądź przeciwwskazania do stosowania standardowej terapii w zalecanych dawkach; • <u>GKS</u> – w populacji po niepowodzeniu terapii tocilizumabem lub gdy u chorych występują istotne działania niepożądane bądź przeciwwskazania do stosowania TOC. Szczegółowy opis przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> w rozdziale z opisem komparatorów. Komentarz: w przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator włączane będą badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	Niezgodny z założonymi.
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: • remisja kliniczna; • zaostrzenie lub zmniejszenie objawów choroby; • stosowanie GKS; • obniżenie poziomu parametrów stanu zapalnego (OB, CRP); • jakość życia chorych; • punkty końcowe zgłaszane przez chorych (np. zmęczenie); • profil bezpieczeństwa.	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne.
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Opracowania poglądowe. Opisy i serie przypadków.

⁴ Zgodnie z treścią *ChPL RoActemra*® tocilizumab w leczeniu GCA stosuje się w dawce 162 mg, podskórnie raz w tygodniu w skojarzeniu z leczeniem glikokortykosteroidami w malejących dawkach. Tocilizumab leczniczy może być stosowany w monoterapii po zakończeniu stosowania glikokortykosteroidów [ChPL RoActemra®]

Zgodnie z treścią Programu lekowego B.75 w Polsce w leczeniu GCA tocilizumab finansowany jest tylko w postaci dożylniej (dawkowanie inne niż wymienione w ChPL, zastosowanie poza wskazaniem refundacyjnym). Tocilizumab w postaci dożylniej należy podawać we wlewie dożylnym co 4 tygodnie w dawce 8 mg/kg masy ciała. Ewentualne zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępu między podaniami leku powinno być prowadzone zgodnie z aktualnymi rekomendacjami [Obwieszczenie MZ]

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych, oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych, oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.4.3. Proces selekcji publikacji

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 69 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

W wyniku przeszukiwania baz dodatkowych (FDA, EMA, URPLW MiPB, ADRReports, WHO UMC, NIH oraz EudraCT) odnaleziono 205 publikacji i rekordów.

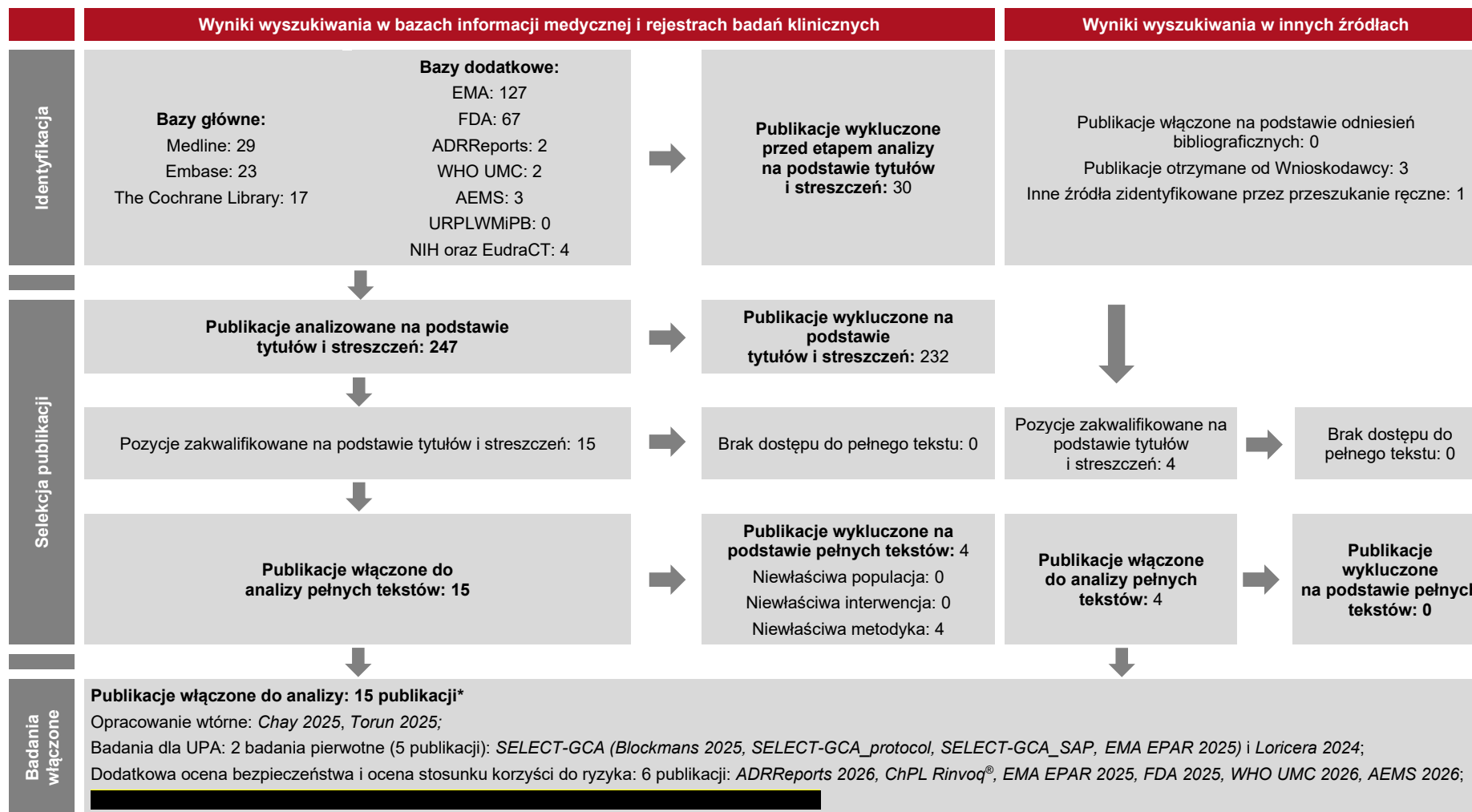
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 15 publikacji.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono żadnego badania zakończonego (nieopublikowanego) dla UPA w populacji docelowej.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁵ (Rysunek 1) [PRISMA 2020]. Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1.

⁵ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



*dokument EMA EPAR 2025 uwzględniono zarówno w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa jak i w ocenie stosunku korzyści do ryzyka

[REDACTED]

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

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

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

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

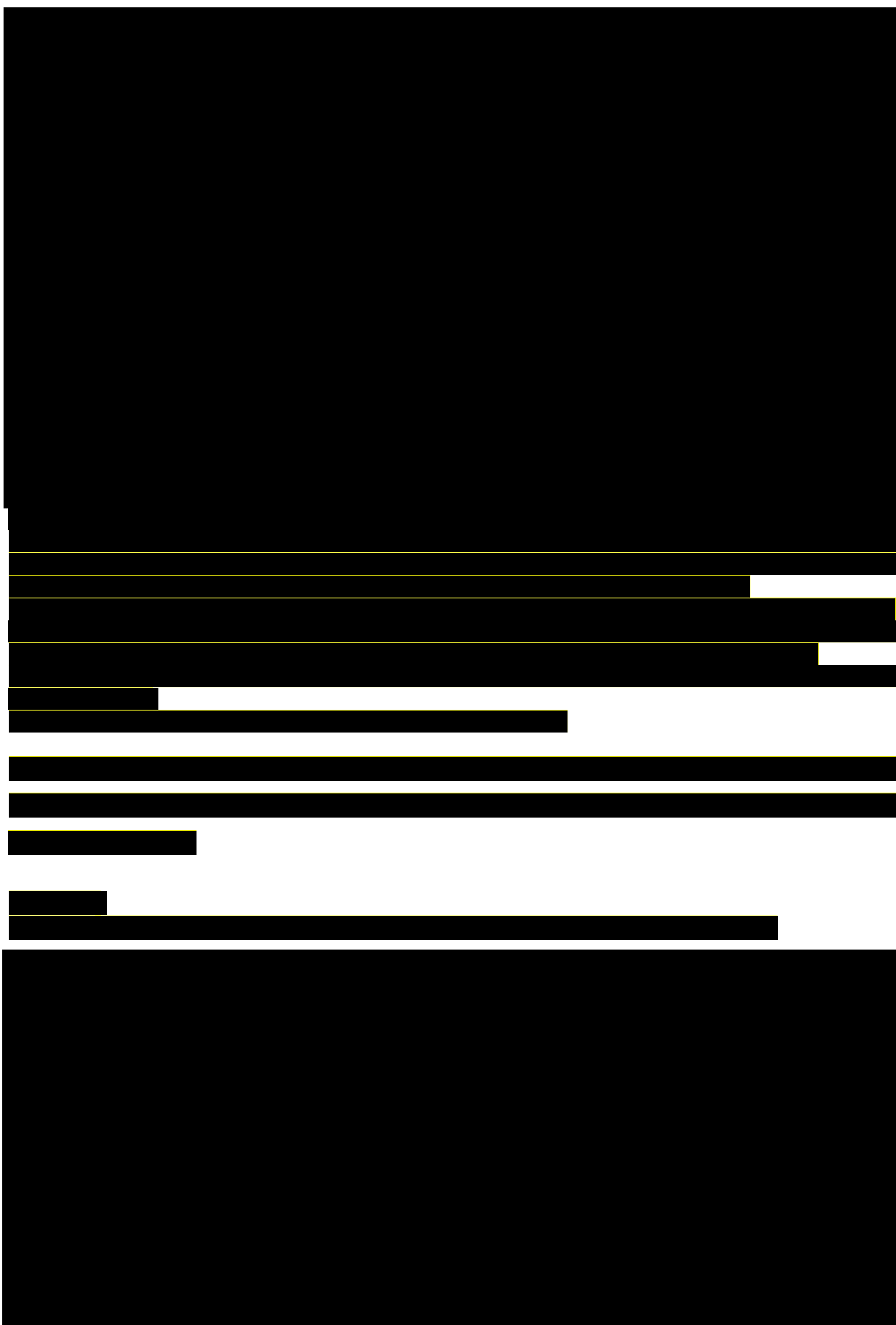
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





3.6. Badania włączone

3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 przeglądy systematyczne spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.4.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Przegląd *Torun 2025* spełnił 4/5 punktów kryteriów systematyczności Cook. Jakość w skali AMSTAR 2 oceniono jednak jako bardzo niską. Do przeglądu włączono m.in. badanie *SELECT-GCA*. W przeglądzie zbadano skuteczność i bezpieczeństwo wielu ukierunkowanych

metod leczenia wykraczających poza hamowanie interleukiny-6 w GCA. Sukces badania klinicznego fazy 3 dla upadacytynibu stanowi najbardziej obiecujący postęp w tej dziedzinie.

W przeglądzie *Chay 2025* oceniono skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów JAK (TOF, BAR, UPA oraz ruksolitynibu) w leczeniu opornego lub nawracającego GCA i zapalenia tętnic Takayasu. Wykazano korzystny wpływ terapii UPA u chorych z GCA w zakresie trwałej remisji i trwałej odpowiedzi na leczenie. Przegląd spełnił 4/5 punktów systematyczności Cook, a jego jakość w skali AMSTAR 2 oceniano jako bardzo niską.

Szczegółowe wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 15.9 i 15.10.

3.6.2. Badania pierwotne dla UPA

Do analizy włączono 2 badania pierwotne dla UPA:

- badanie *SELECT-GCA* – randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy 3, porównujące skuteczność i bezpieczeństwa UPA [UPA + trwający 26. tygodni schemat zmniejszania dawki kortykosteroidów] oraz PLC [PLC + trwający 52. tygodnie schemat zmniejszania dawki kortykosteroidów];
- badanie *Loricera 2024* – badanie obserwacyjne, rzeczywistej praktyki klinicznej.

W badaniu *SELECT-GCA* uczestniczyli chorzy w wieku co najmniej 50 lat z pierwszym wystąpieniem (chorzy nowo rozpoznani) lub z nawrotem olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic. Czas trwania badania *SELECT-GCA* obejmuje maksymalnie 35-dniowy okres przesiewowy; 52.-tygodniowy randomizowany, podwójnie zaślepiiony okres leczenia (okres 1); 52.-tygodniowy zaślepiiony okres przedłużenia (okres 2); oraz 30-dniowy okres obserwacji [EMA EPAR 2025].

W badaniu *SELECT-GCA* 428 chorych zrandomizowano w stosunku 2:1:1 i podawano im raz na dobę upadacytynib w dawce 15 mg, upadacytynib w dawce 7,5 mg lub placebo, przy czym zgodnie z przyjętymi kryteriami PICOS **w ramach niniejszej analizy nie przedstawiono danych dla grupy stosującej UPA w dawce 7,5 mg.** U wszystkich chorych stosowano leczenie podstawowe kortykosteroidami (prednizon lub prednizolon).

W grupach otrzymujących upadacytynib stosowano ustalony wcześniej schemat zmniejszania dawki kortykosteroidów (GKS-T) w celu uzyskania dawki wynoszącej 0 mg po 26. tygodniach, a w grupie leczonej placebo stosowano schemat zmniejszania dawki kortykosteroidów w celu

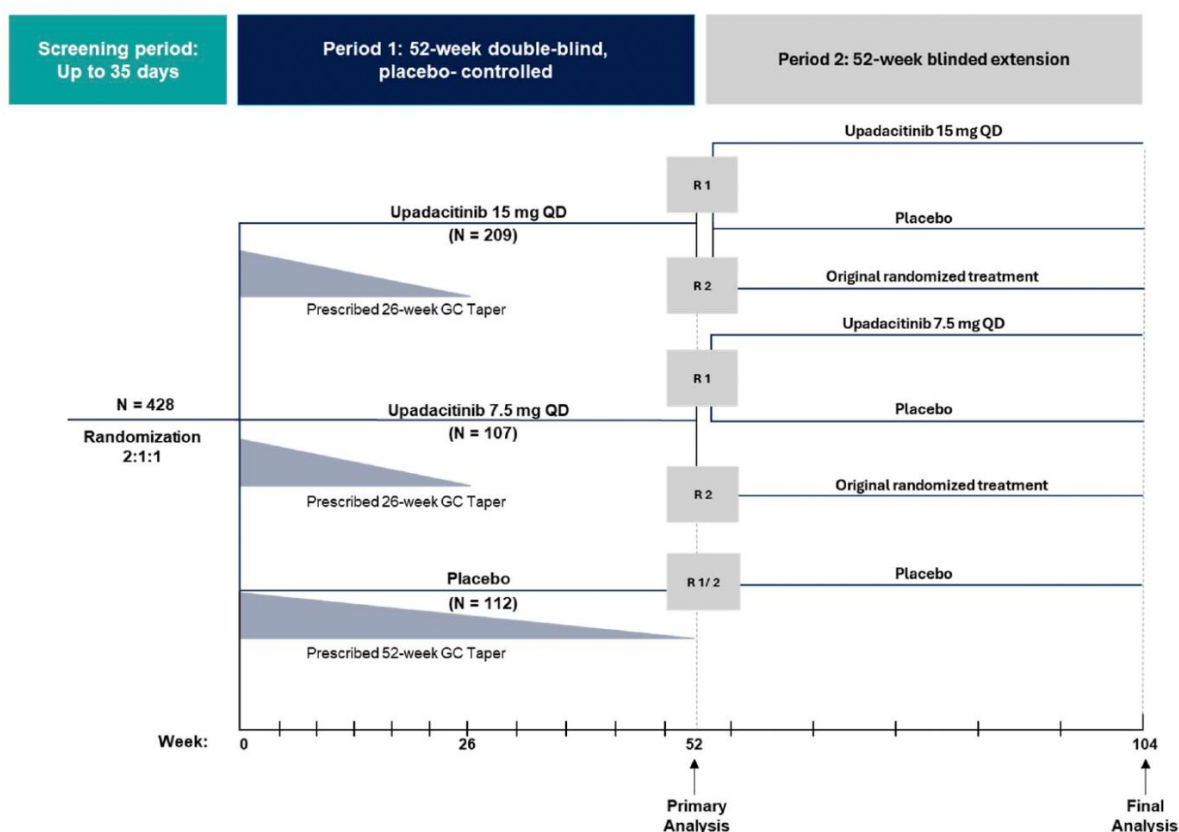
osiągnięcia dawki 0 mg po 52. tygodniach leczenia. W badaniu **SELECT-GCA** przeprowadzono zatem porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dla grupy **UPA 15 mg + 26-tyg. GKS-T** względem **PLC + 52-tyg. GKS-T**. W opisach posługiwano się, dla zachowania czytelności, skróconymi nazwami grup, tj. grupa UPA 15 mg i grupa PLC.

Badanie **SELECT-GCA** składa się z dwóch okresów. W okresie 1. oceniano skuteczność upadacytynibu w porównaniu z placebo, mierząc odsetek chorych w utrzymującej się remisji w 52. tygodniu oraz oceniono bezpieczeństwo upadacytynibu u chorych z GCA.

Okres 2. jest w toku i ocenia bezpieczeństwo stosowania upadacytynibu u wszystkich chorych, którzy przystąpili do tej części badania, oraz skuteczność kontynuowania lub odstawienia upadacytynibu w utrzymaniu remisji u chorych, którzy osiągnęli remisję w okresie 1. i utrzymywali ją przez co najmniej 24 kolejne tygodnie przed 52. tygodniem. Zatem osoby, które osiągnęły remisję przed wizytą w 52. tygodniu (pod koniec okresu 1.), kwalifikowały się do kontynuowania leczenia w okresie 2. [EMA EPAR 2025].

Schemat badania **SELECT-GCA** przedstawiono poniżej.

Rysunek 2.
Schemat badania *SELECT-GCA*



Źródło: publikacja *Blockmans 2025*

Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje również zastosowanie UPA u chorych z GCA po niepowodzeniu terapii tocilizumabem. Dlatego też do analizy włączono wyniki retrospektywnego badania *Loricera 2024*, w którym 10 chorych stosowało upadacytynib a 90% z nich miało wcześniejsze niepowodzenie terapii tocilizumabem.

Badanie *Loricera 2024* to retrospektywne, obserwacyjne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, badanie rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE). Do badania włączono 35 chorych z nawracającym GCA leczonych inhibitorami JAK (UPA, barycytynib, tofacytynib) od stycznia 2017 r. do grudnia 2022 r. Okres obserwacji w badaniu wynosił 11 miesięcy (mediana).

Zgodność populacji z badań klinicznych z populacją wnioskowaną

Zgodnie z zapisami projektu Programu lekowego B.75 upadacytynib będzie mógł być zastosowany w ramach Programu lekowego u chorych z GCA, u których występuje:

1) brak remisji lub utrata remisji uzyskanej po zastosowaniu standardowej terapii, w tym z użyciem glikokortykosteroidów lub występowanie istotnych działań niepożądanych bądź przeciwwskazań do stosowania standardowej terapii w zalecanych dawkach;

2) aktywna postać choroby definiowana jako występowanie co najmniej jednego z poniższych:

- a) klinicznych objawów GCA z lub bez podwyższonych wartości parametrów zapalnych: OB $\geq$ 30mm/godz. i/lub CRP $\geq$ 1 mg/dl (10 mg/l), lub
- b) cechy aktywnego zapalenia tętnic w badaniu obrazowym (PET, MRI, TK, USG).

Do terapii upadacytynibem kwalifikować się będą również chorzy z GCA poddani leczeniu tocilizumabem w ramach programu lekowego B.75, u których:

- a) wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub
- b) wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub
- c) stwierdzono brak albo utratę adekwatnej odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach oceny skuteczności leczenia w ramach niniejszego programu lekowego).

W randomizowanym badaniu *SELECT-GCA* uczestniczyli chorzy z aktywnym GCA, nowo rozpoznani lub nawrotowi. Aktywne GCA definiowano w badaniu jako występowanie jednoznacznych objawów czaszkowych tej choroby, polimialgii reumatycznej lub obu tych stanów, wraz z OB >30 mm/godz., stężeniem CRP ≥ 1 mg/dl lub obu wskaźników. U około 70% chorych uczestniczących w badaniu występowało nowo rozpoznane GCA, co stanowi ograniczenie analizy. Należy jednak podkreślić, iż w raporcie uwzględniono dostępne wyniki analiz w podgrupach chorych, wyodrębnionych, m.in. z uwagi na status GCA (choroba nawrotowa vs nowo rozpoznana).

Wcześniejsza ekspozycja na inhibitory JAK stanowiła w badaniu *SELECT-GCA* kryterium wykluczenia. Zgodnie z zapisami projektu PL B.75 możliwe będzie zastosowanie UPA u chorych z GCA po niepowodzeniu tocilizumabu. Dlatego też do analizy włączono wyniki retrospektywnego badania *Loricera 2024*, w którym uczestniczyli chorzy z nawracającym GCA, a 10 chorych stosowało w badaniu upadacytynib, przy czym 90% z nich miało wcześniejsze niepowodzenie terapii tocilizumabem.

Należy podkreślić, iż przedstawione w raporcie dane wskazują, iż skuteczność UPA u chorych z nawrotowym GCA, po niepowodzeniu terapii TOC (wyniki badania *Loricera 2024*), jak i u chorych w większości z nowo rozpoznanym GCA, bez niepowodzenia wcześniej terapii TOC (badaniu *SELECT-GCA*) jest zbliżona.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje uznano, że wyniki dla populacji z badań włączonych do analizy można odnieść do populacji docelowej.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 15.6.

Tabela 4.
Charakterystyka badań dla UPA włączonych do analizy

Badanie (publikacje)	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
SELECT-GCA*	Badanie RCT, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, fazy 3; Identyfikator badania: NCT03725202; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Skala Jadad: 5/5; RoB 2.0: niskie ryzyko błędu.	52 tygodnie (12 mies.) (DCO: 6.02.2024 r.); <i>EMA EPAR 2025</i> : dane długookresowe do 104 tyg.	Aktywne GCA, postać nowo rozpoznana lub nawracająca, wiek ≥50 r.ż	Grupa badana UPA 15 mg: N=209 Grupa badana UPA 7,5 mg: N=107 Grupa kontrolna PLC: N=112	UPA: 15 mg UPA p.o. (1 tabletka) lub 7,5 mg UPA p.o.* (1 tabletka) raz dziennie od wizyty początkowej (dzień 1.) W obu grupach stosowano 26.-tygodniowy schemat redukcji GKS	PLC: PLC p.o. (1 tabletka) raz dziennie od wizyty początkowej (dzień 1.) + 52.-tygodniowy schemat redukcji dawki GKS.
						Leczenie wspomagające: chorzy otrzymywali prednizon w dawkach: • ≥40 mg/dzień przed włączeniem do badania; • 20-60 mg/dzień w momencie rozpoczęcia badania.	
Loricera 2024	Badanie retrospektywne, obserwacyjne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, RWE; Klasyfikacja AOTMiT: IVC; Podejście do testowania hipotezy: n/d.	Skala NOS: Dobór próby: ****/****, Porównywalność: **/**, Punkt końcowy: ***/***.	Mediana (IQR): 11 (6; 15,5) mies.;	Nawracające GCA u chorych uprzednio leczonych**	Grupa badana UPA: N=10 Grupa kontrolna TOF: N=10 Grupa kontrolna BAR: N=15	UPA: w dawce 15 mg/dzień;	TOF*** w dawce 5 mg dwa razy dziennie lub BAR*** w dawce 2-4 mg/dzień.
						Leczenie wspomagające: inhibitory JAK były stosowane głównie jako monoterapia i nie łączono ich z innymi lekami immunosupresyjnymi poza GKS. Jedynie jeden chory otrzymywał BAR w skojarzeniu z MTX w dawce 10 mg/tydz. oraz prednizon w dawce 5 mg/dzień. W momencie rozpoczęcia leczenia inhibitorami JAK, 31 chorych równocześnie stosowało GKS, natomiast trzech chorych leczono wyłącznie inhibitorami JAK, bez	

Badanie (publikacje)	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						dodatkowych leków przeciwzapalnych. Dobór terapii wspomagającej nie był standaryzowany i zależał od indywidualnych decyzji klinicznych lekarza.	

*z badania nie ekstrahowano wyników dla grupy stosującej UPA w dawce 7,5 mg – dawka ta jest niezgodna z dawkowaniem UPA w leczeniu GCA wskazanym w kryteriach PICOS niniejszej analizy

**leczenie inhibitorami JAK według uznania reumatologa w przypadku nawrotu choroby pomimo stosowania glikokortykoidów (np. prednizonu lub metyloprednizonu) i innych leków immunosupresyjnych, w tym konwencjonalnych syntetycznych (np. MTX) i biologicznych (np. tocilizumabu)

***w niniejszej analizie uwzględniono z tego badania jedynie grupę chorych stosujących UPA, pozostałe opcje terapeutyczne stosowane w badaniu nie spełniają kryteriów włączenia do analizy (komparator niezgodny z kryteriami PICOS niniejszej analizy)

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.6.4. Dodatkowe publikacje

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

- ChPL Rinvoq®
- dokument FDA 2025
- dane ze strony internetowej ADRReports [ADRReports 2026]
- dane ze strony internetowej WHO UMC [WHO UMC 2026]
- dane ze strony internetowej AEMS [AEMS 2026].

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka przeprowadzono na podstawie dokumentu EMA EPAR 2025.

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono publikacji opisujących zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne dla UPA w populacji docelowej.

3.7. Punkty końcowe

3.7.1. Porównanie bezpośrednie

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. W badaniu *SELECT-GCA* pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek chorych uzyskujących trwałą remisję w tygodniu 52. definiowaną jako brak objawów przedmiotowych i podmiotowych olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic od tygodnia 12. do 52. włącznie oraz stosowanie się do określonego w protokole schematu zmniejszania dawki kortykosteroidów. Natomiast w badaniu *Loricera 2024* pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła remisja kliniczna definiowana jako brak objawów przedmiotowych i podmiotowych GCA, niezależnie od wartości OB oraz CRP.

Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 1.1. Informację na temat sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.11.

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

Tabela 7.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Skuteczność		
Remisja kliniczna	SELECT-GCA	Odsetek chorych osiągających utrzymującą się remisję GCA w 52. tygodniu stanowił <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>. Utrzymanie remisji GCA zdefiniowano jako brak objawów GCA od 12. do 52. tygodnia oraz przestrzeganie schematu redukcji dawki GKS określonego w protokole badania. Jako wielokrotnie kontrolowane <u>drugorzędowe punkty końcowe</u> oceniono: • trwałą całkowitą remisję kliniczną pomiędzy 12. a 52. tyg. (zdefiniowana jako brak objawów GCA od 12. do 52. tyg., normalizacja OB <30 mm/godz. bez wzrostu ≥30 mm/godz. związanego z GCA, normalizacja CRP do <1 mg/dl bez wzrostu ≥1 mg/dl związanego z GCA oraz przestrzeganie protokołu redukcji dawki GKS); • całkowitą remisję kliniczną w 52. i 24. tyg. (zdefiniowaną jako brak objawów GCA, OB ≤30 mm/godz., CRP <1 mg/dl oraz przestrzeganie protokołu redukcji dawki GKS).
	Loricera 2024	Remisja kliniczna zdefiniowana jako brak objawów przedmiotowych i podmiotowych GCA, tj. bóle głowy, chromanie żuchwy, objawy PMR, niezależnie od wartości OB oraz CRP, stanowiła <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>. <u>Drugorzędowym punktem końcowym</u> była całkowita remisja kliniczna (wg kryteriów EULAR) zdefiniowana jako brak objawów przedmiotowych i podmiotowych GCA oraz normalizacja wartości OB i CRP.
	Kierunek zmian: im większy odsetek chorych osiągających remisję kliniczną, całkowitą lub trwałą całkowitą remisję kliniczną tym skuteczniejsze leczenie. Istotność kliniczna: remisja kliniczna jest ważnym pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniach klinicznych GCA [Dejaco 2023].	
Zaostrzenie choroby	SELECT-GCA	Czas do pierwszego zaostrzenia choroby stanowił <u>drugorzędowy punkt końcowy</u>, zdefiniowany jako nawrót objawów GCA lub podwyższone stężenie OB >30 mm/godz. (związane z GCA) wymagające zwiększania dawki GKS. Liczba zaostrzeń GCA na jednego chorego oceniona w 52. tyg. stanowiła <u>drugorzędowy punkt końcowy</u>.
	Loricera 2024	Nawrót lub utrzymująca się aktywna choroba stanowiła <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> określony jako ponowne pojawienie się objawów klinicznych GCA, które wymagały intensyfikacji leczenia GKS. W ramach niniejszej analizy oceniano częstość przerwania terapii w związku z nawrotem lub utrzymującą się aktywną chorobą.
	Kierunek zmian: im dłuższy czas do zaostrzenia choroby tym skuteczniejsze leczenie. Im mniejsza liczba zaostrzeń GCA lub przerwania terapii w związku z nawrotem choroby tym skuteczniejsze leczenie. Istotność kliniczna: pomimo szybkiej poprawy po rozpoczęciu terapii GKS, u większości chorych dochodzi do nawrotu objawów i zapalenia w trakcie redukcji dawki GKS. Nawroty te mają zazwyczaj ostry charakter i wiążą się z ryzykiem powikłań niedokrwiennych, co często wymaga	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
	natychmiastowego zwiększenia dawki GKG [Dejaco 2023]. W związku z powyższym zaostrzenie choroby należy uznać za klinicznie istotny punkt końcowy w przypadku chorych z GCA.	
Stosowanie GKS	SELECT-GCA	Skumulowana ekspozycja na GKS do 52. tyg. oraz wskaźnik zdarzeń niepożądanych związanych z GKS stanowiły drugorzędowe punkty końcowe.
	Loricera 2024	Dawka GKS została oceniona w czasie 24 miesięcy.
	Kierunek zmian: im niższy wskaźnik zdarzeń niepożądanych związanych z GKS tym skuteczniejsze leczenie. Im niższa skumulowana ekspozycja na GKS tym skuteczniejsze leczenie. Istotność kliniczna: ekspozycja na GKS jest kluczowym aspektem leczenia GCA i stanowi ważny element odpowiedzi na leczenie. Szybkość redukcji dawki GKS ma znaczenie kliniczne, ponieważ umożliwia wykrycie różnic w skuteczności terapii pomiędzy grupami leczonymi, co jest istotne w badaniach klinicznych. Zalecenia EULAR wskazują, że po roku leczenia celem jest osiągnięcie dawki prednizolonu ≤5 mg/dzień, co odzwierciedla kontrolę choroby przy minimalnej ekspozycji na GKS i redukuje ryzyko powikłań związanych z długotrwałym stosowaniem GKS [Dejaco 2023].	
Wskaźniki laboratoryjne	Loricera 2024	Wskaźniki laboratoryjne były oceniane w czasie 24 miesięcy. Za podwyższony wskaźnik OB uznawano poziomy przekraczające 20 mm/godz. u mężczyzn oraz 25 mm/godz. u kobiet. Podwyższone stężenie CRP definiowano jako wynik powyżej 0,5 mg/dl.
	Kierunek zmian: im częstsza normalizacja OB i CRP tym skuteczniejsze leczenie. Istotność kliniczna: OB i CRP są przydatnymi, ale niespecyficznymi markerami odpowiedzi na leczenie. Ich normalizacja stanowi wsparcie dla rozpoznania remisji, ale same w sobie nie są wystarczające do rozpoznania aktywności choroby. Wartość diagnostyczna tych parametrów wzrasta w połączeniu z oceną kliniczną i obrazową. Mimo pewnych ograniczeń, OB i CRP pozostają kluczowymi i łatwo dostępnymi wskaźnikami w monitorowaniu przebiegu GCA [Dejaco 2023]. W Opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii z 2024 roku wskazano, iż minimalna różnica odczuwalna przez chorego to zmniejszenie OB. i CRP min. o 50% po 3 mies. terapii [Raport AOTMiT 2024].	
Kwestionariusz SF-36	SELECT-GCA	Wynik kwestionariusza SF-36 mieści się w zakresie od 0 do 100. Kwestionariusz składa się z 36 pytań, które obejmują osiem domen zdrowotnych, tj. funkcjonowanie fizyczne, ból, zdrowie psychiczne czy funkcjonowanie społeczne. Kwestionariusz SF-36 pozwala na uzyskanie dwóch głównych wskaźników: PCS oraz MCS [Ware 1992]. Jako <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> oceniono zmianę wyniku w kwestionariuszu SF-36 w zakresie PCS w 52. tyg. względem wartości początkowej.
	Kierunek zmian: wyższy wynik wskazuje na lepsze samopoczucie i wyższą jakość życia. Istotność kliniczna: SF-36 jest narzędziem walidowanym w wielu populacjach chorych i służy zarówno do badań klinicznych, jak i do monitorowania stanu zdrowia w praktyce klinicznej [Ware 1992]. W badaniu <i>GiACTA</i> oceniającym skuteczność TOF u chorych z GCA, zastosowano MCID wynoszące 0,041, zwalidowaną wcześniej dla chorych na RZS oraz układowy toczeń rumieniowaty, z uwagi na brak danych dla populacji z GCA. W przypadku komponentu PCS za minimalnie istotną klinicznie przyjęto zmianę o ≥2,5 punktu [Strand 2019].	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Kwestionariusz FACIT-F	SELECT-GCA	Kwestionariusz FACIT-T służy do oceny związku między zmęczeniem a przebiegiem choroby oraz jego wpływu na codzienne aktywności i ogólne funkcjonowanie chorego. Ocenia takie objawy jak zmęczenie, osłabienie, brak energii i apatia. Wynik zawiera się w przedziale od 0. do 52. punktów. Zmiana wyniku w kwestionariuszu FACIT-F w tyg. 52. względem wartości początkowych stanowi <u>drugorzędowy punkt końcowy</u>.
		Kierunek zmian: wyższe wartości wskazują na mniejsze nasilenie zmęczenia. Istotność kliniczna: nie zdefiniowano MCID dla kwestionariusza FACIT-F u chorych na GCA, w związku z powyższym można przyjąć za klinicznie istotny wynik dla populacji chorych na RZS wynoszący 4,0 [Strand 2019].
Kwestionariusz TSQM	SELECT-GCA	Kwestionariusz TSQM składa się z 14 pytań, które chory wypełnia samodzielnie, odpowiadając na pytania w skali Likerta, Kwestionariusz mierzy 4 kluczowe domeny satysfakcji: ocena działań niepożądanych, skuteczność leczenia, wygodę stosowania leku oraz ogólną satysfakcję [Atkinson 2004]. Wyniki w podskali ogólnej satysfakcji chorego TSQM zawierają się w przedziale od 0 do 100. Ocena wyniku w podskali ogólnej satysfakcji chorego z leczenia wg. TSQM stanowi <u>drugorzędowy punkt końcowy</u>.
		Kierunek zmian: im wyższy wynik tym większa satysfakcja chorego z leczenia, a co za tym idzie skuteczniejsza terapia. Istotność kliniczna: kwestionariusz TSQM ma szerokie zastosowanie kliniczne dzięki dobrej wiarygodności i trafności psychometrycznej. Kwestionariusz TSQM pozwala przewidzieć adherencję chorych do leczenia, co jest kluczowym czynnikiem wpływającym na efektywność terapii w chorobach przewlekłych. Wysokie wyniki satysfakcji korelują z lepszym stosowaniem się do zaleceń terapeutycznych, a tym samym mogą wpływać na poprawę wyników klinicznych. Dzięki temu TSQM jest użytecznym narzędziem w badaniach klinicznych oraz praktyce lekarskiej, umożliwiając monitorowanie i optymalizację leczenia [Atkinson 2004].
Profil bezpieczeństwa		
Bezpieczeństwo		Według Cochrane Handbook [Higgins 2024] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane. Związek z badanym lekiem: • niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; • związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity): • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
	2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); 5. – śmiertelny. Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza: - ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); - umiarkowane; - łagodne. TEAE – są to zdarzenia niewystępujące przed rozpoczęciem leczenia lub obecne wcześniej, ale ulegające pogorszeniu pod względem częstości lub stopnia nasilenia po rozpoczęciu leczenia. W badaniu <i>SELECTA-GCA</i> oraz w badaniu <i>Loricera 2024</i> oceniono zdarzenia niepożądane. W badaniu <i>SELECT-GCA</i> działania niepożądane związane z leczeniem definiowano jako każde zdarzenie, które rozpoczęło się lub nasiliło po rozpoczęciu leczenia UPA lub PLC i wystąpiło do 30 dni po ostatniej dawce. Zdarzenia te klasyfikowano zgodnie z MedDRA, wersja 26.1. Nieprawidłowości laboratoryjne oceniano pod względem ciężkości zgodnie z kryteriami CTCAE wersja 4.03, a działania niepożądane oceniano według wersji 5.0. Niezależny komitet ds. oceny zdarzeń sercowo-naczyniowych analizował zgony oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe i zakrzepowe zgodnie z wcześniej określonymi kryteriami.	
	Kierunek zmian Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku. Istotność kliniczna Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].	

Skróty: CRP – białko C-reaktywne; CTCAE – Wspólne Kryteria Terminologiczne dla Zdarzeń Niepożądanych; EULAR – Europejski Sojusz Stowarzyszeń Reumatologicznych; FACIT-F – Kwestionariusz Oceny Funkcjonowania w Przewlekłej Chorobie, podskala zmęczenia; GCP – dobra praktyka kliniczna; GKS – glikokortykosteroidy; MCID – minimalna klinicznie istotna różnica; MCS – komponent zdrowia psychicznego; OB – odczyn Biernackiego; PCS – komponent zdrowia fizycznego; PMR – polimialgia reumatyczna; RZS – reumatologiczne zapalenie stawów; SF-36 - 36-punktowy skrócony kwestionariusz stanu zdrowia; TEAE – zdarzenia zaistniałe w trakcie leczenia; TSQM – Kwestionariusz oceny satysfakcji z leczenia

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

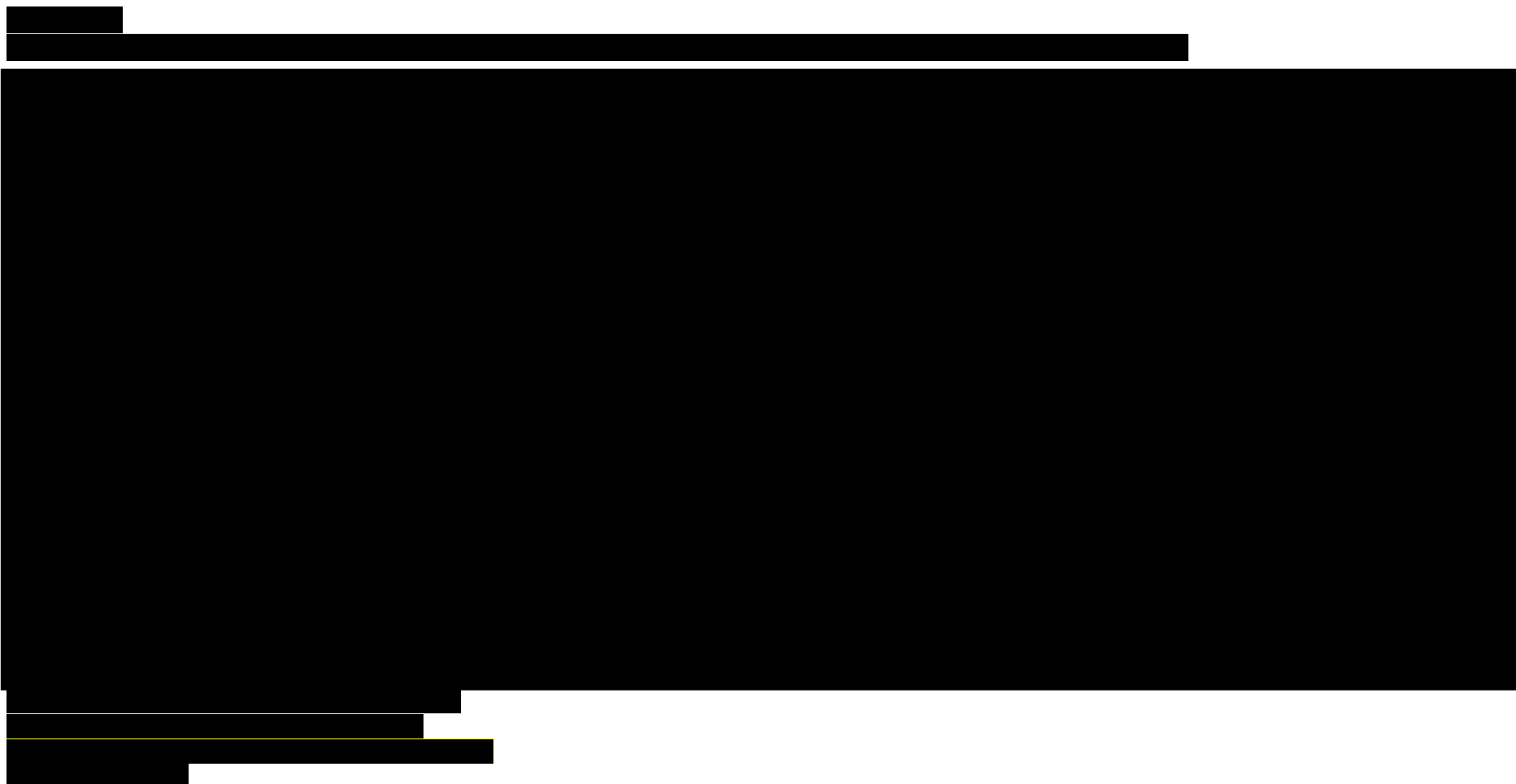
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

3.9.1. Zasady ogólne

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano, wykorzystując programy RevMan 5.4 oraz Microsoft Excel 365. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny różnicy ryzyka (**RD**) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. skumulowana ekspozycja na GKS) wykorzystywano wskaźnik mediany różnic oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR)⁹ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Siłę interwencji określano, przyjmując założenie, iż wartość NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [Jani 2005,

⁹ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

Jani 2004]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

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

Wartości odchyłeń standardowych (SD) lub błędu standardowego (SE) odczytywano bezpośrednio z badań. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

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

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

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia, gdy parametr OR wynosi 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

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

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

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

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

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

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

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

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

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

3.9.2. Plan analizy statystycznej – badanie **SELECT-GCA**

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zostały przedstawione do 52. tygodnia dla wszystkich chorych, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej jedną dawkę UPA w dawce 15 mg lub placebo. Moc testu była określona w celu zbadania przewagi UPA (ang. *superiority*) nad PLC. W celu zapewnienia co najmniej 90% mocy do wykrycia bezwzględnej różnicy wynoszącej 20 punktów procentowych między grupą UPA 15 mg a grupą PLC w zakresie utrzymującej się remisji w 52. tygodniu przy dwustronnym poziomie

alfa wynoszącym 0,05, planowano całkowitą wielkość próby wynoszącą 420 (przy założeniu wskaźnika odpowiedzi wynoszącego 40% w grupie PLC). Ogólny wskaźnik błędu typu I dla pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych został skontrolowany pod kątem wielokrotności na poziomie 0,05 przy użyciu graficznej metody kontrolowania wielokrotności.

Pierwszorzędowy punkt końcowy oraz kolejne drugorzędowe punkty końcowe były testowane hierarchicznie z zastosowaniem podejścia kontrolującego wielokrotność zgodnie z określoną wcześniej ścieżką przeniesienia alfa. Rozpoczęto hierarchiczne testowanie wielokrotne od przetestowania pierwszorzędowego punktu końcowego przy użyciu testu alfa na poziomie 0,05, a następnie sekwencyjnie przetestowano 7 drugorzędowych punktów końcowych z zastosowaniem podejścia kontrolującego wielokrotność zgodnie z określoną ścieżką przeniesienia poziomu alfa. Aby przetestować wyniki w grupie UPA 7,5 mg przed ukończeniem wszystkich analiz punktów końcowych dla grupy UPA 15 mg, alfa została podzielona w celu oceny wyników dla głównego punktu końcowego w grupie UPA 7,5 mg i dla grupy czterech punktów końcowych (V8-H)¹⁰ w grupie UPA 15 mg.

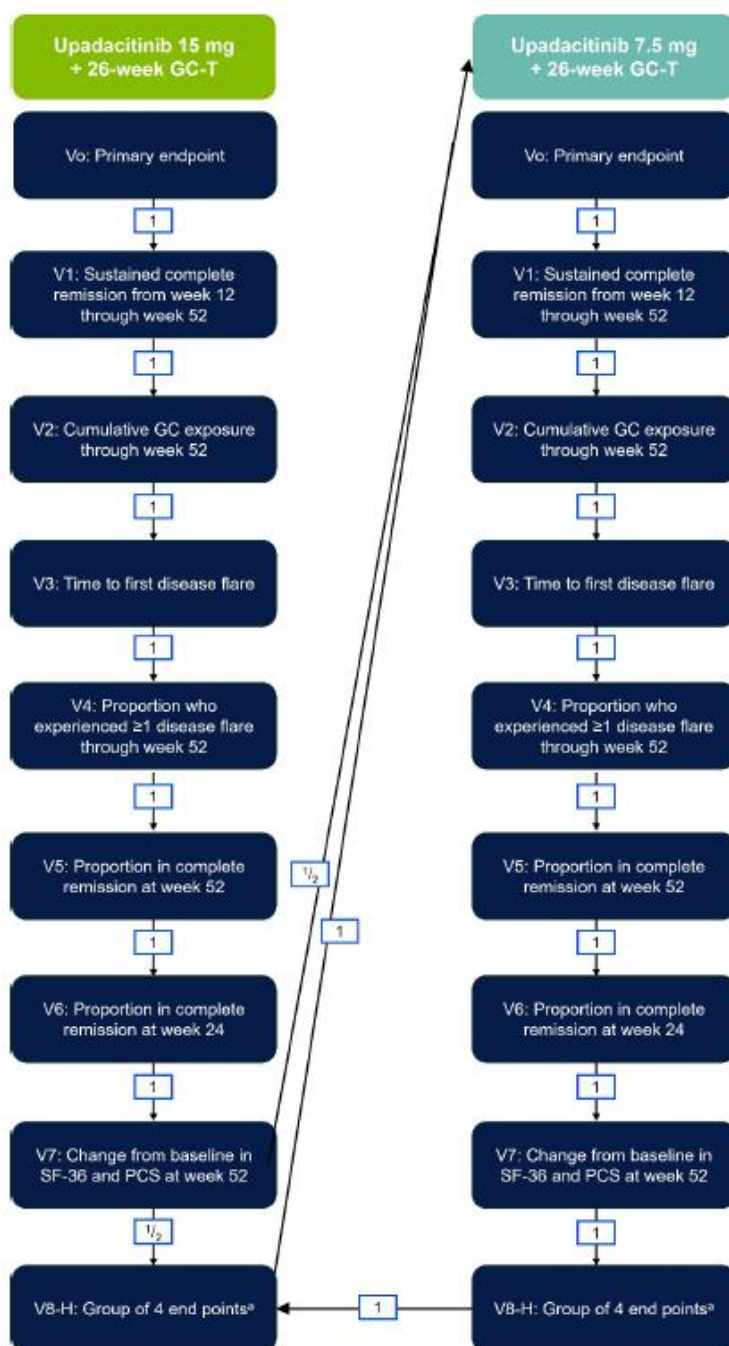
Drugorzędowe punkty końcowe były testowane zgodnie z następującą hierarchią:

1. Odsetek chorych, u których osiągnięto trwałą całkowitą remisję od 12. do 52. tygodnia (V1);
2. Skumulowana ekspozycja na glikokortykosteroidy do 52. tygodnia (V2);
3. Czas do pierwszego zaostrzenia choroby do 52. tygodnia (V3);
4. Odsetek chorych, u których wystąpiło co najmniej 1 zaostrzenie choroby do 52. tygodnia (V4);
5. Odsetek chorych z całkowitą remisją w 52. tygodniu (V5);
6. Odsetek chorych z całkowitą remisją w 24. tygodniu (V6);
7. Zmiana wyniku według kwestionariusza SF-36 - PCS względem wartości początkowej w 52. tygodniu (V7).

¹⁰ Obejmuje: liczbę zaostrzeń na chorego do tyg. 52., zmianę w zakresie FACIT-F w tyg. 52. względem wartości początkowych, ocenę wyniku w podskali ogólnej satysfakcji chorego z leczenia według TSQM w tyg. 52. oraz wskaźnik zdarzeń niepożądanych związanych z GKS do tyg. 52. Istotność statystyczną testowano łącznie, zgodnie z procedurą Hochberga.

Na poniższym rysunku przedstawiono szczegółowy opis procedury testowania punktów końcowych w ramach badania *SELECT-GCA*.

Rysunek 4.
Schemat procedury testowania hierarchicznego punktów końcowych w ramach badania *SELECT-GCA*



Źródło: badanie *SELECT-GCA* [Blockmans 2025]

^aGrupa czterech punktów końcowych, w tym liczba zaostrzeń choroby na chorego do 52. tygodnia, zmiana od wartości wyjściowych według FACIT-F w 52. tygodniu, ocena TSQM w podskali ogólnej

satysfakcji chorego w 52. tygodniu i częstość zdarzeń niepożądanych związanych z GKS do 52. tygodnia.

Strzałki określają ścieżki transferu poziomu alfa. Po odrzuceniu hipotezy zerowej dot. punktu końcowego (tj. uznaniu jej za istotną) na przypisanym jej poziomie istotności, jej poziom istotności jest przenoszony do kolejnych punktów końcowych zgodnie z kierunkiem strzałek. Liczby na strzałkach oznaczają wagi dla przenoszenia i (możliwego) dzielenia poziomów istotności. Dokładniej, waga 1 i 1/2 oznacza odpowiednio 100% i 50% przeniesienia poziomu istotności. Pierwotne i kontrolowane wielokrotnością drugorzędowe punkty końcowe (V1-V7) testowano sekwencyjnie. Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe kontrolowane wielokrotnością zgrupowano razem (V8-H) i sprawdzono przy użyciu procedury Hochberga.

W analizie kategoriycznych punktów końcowych związanych z remisją użyto testu Cochra-Mantela-Haenszela, skorygowanego o wyjściową dawkę GKS (prednizon lub prednizolon >30 mg w porównaniu z ≤30 mg) i wyjściowy stan choroby (choroba nowo rozpoznana w porównaniu z chorobą nawracającą), z zastosowaniem wielokrotnej imputacji braku odpowiedzi (ang. *non-responder*), w celu zarządzania brakującymi danymi z powodu ograniczeń logistycznych związanych z COVID-19. Dane ciągle były analizowane przy użyciu modelu efektów mieszanych dla powtarzających się miar, z wyjątkiem skumulowanej ekspozycji na glikokortykoidy, która była oceniana za pomocą testu van Elteren. Czas do pierwszego zaostrzenia olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic analizowano metodą Kaplana-Meiera. Punkty końcowe oparte na zliczaniu były porównywane między grupami UPA a grupą PLC przy użyciu modelu regresji Poissona.

Przedziały ufności nie były skorygowane o wielokrotność i nie powinny być używane zamiast testowania hipotez. Dane dotyczące bezpieczeństwa były podsumowywane opisowo. W przypadku analiz podgrup osiągnięcie pierwszorzędowego punktu końcowego oceniano opisowo w podgrupach według wyjściowych cech demograficznych i chorobowych.

Wszystkie analizy zostały przeprowadzone przy użyciu oprogramowania SAS w wersji 9.4.

3.9.3. Plan analizy statystycznej – badanie *Loricera 2024*

Wszystkie dane analizowano przy użyciu metod opisowych. Dane ciągle podsumowano przy użyciu średnich, median, odchyłeń standardowych, zakresów i rozstępów ćwiartkowych (IQR). Zmienne kategoriyczne podsumowano jako liczby i odpowiadające im odsetki. Zmienne ciągle porównywano przy użyciu testu U Manna-Whitneya, a zmienne kategoriyczne porównywano przy użyciu dokładnego testu Fishera. Jako istotną statystycznie przyjęto p-wartość <0,05. Analizę przeprowadzono przy użyciu oprogramowania STATISTICA (StatSoft Inc. Tulsa, OK, USA).

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.10. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego za pomocą narzędzia *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 15.13.

Szczegółowej ocenie poddano pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach *SELECT-GCA* i [REDACTED]. Nie zidentyfikowano uzasadnienia przeprowadzenia odmiennej oceny w przypadku pozostałych punktów końcowych. Należy przy tym podkreślić, że metody pomiaru wyników były odpowiednie dla ocenianych punktów końcowych.

W związku z zastosowaniem zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, w badaniach *SELECT-GCA* i [REDACTED] ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie.

Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z selekcji oraz związanych z oceną punktów końcowych określono również jako niskie. Nie zidentyfikowano innego rodzaju błędów, w związku z czym ryzyko występowania innych błędów systematycznych również określono jako niskie dla obu badań.

Ocenę włączonych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2.0)

Badanie	Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji	Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Błąd systematyczny związany z brakiem wyników	Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników	Błąd systematyczny związany ze stronnictwem raportowaniem wyników
SELECT-GCA					

Legenda:

kolor zielony – niskie ryzyko błędu

kolor żółty – niejasne ryzyko błędu

kolor czerwony – wysokie ryzyko błędu

3.11. Zasady ekstrakcji danych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez 3 analityków () według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Rinvoq®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.2;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 15.14);
- z badania *Loricera 2024* nie uwzględniano danych raportowanych dla ogółu chorych w badaniu oraz dla chorych leczonych barycetytynibem i tofacytynibem. W przypadku dostępności graficznego przedstawienia danych dla UPA 15 mg w zestawieniu z barycetytynibem i tofacytynibem, dane z wykresów przedstawiono w formie tabelarycznej, natomiast rysunki zamieszczono w Załączniku w celach poglądowych.

W przypadku braku możliwości odczytania dokładnych danych z wykresów z badania *Loricera 2024* dane przedstawione w formie dostępnej w publikacji;

- nie ekstrahowano danych z wykresów z badania *SELECT-GCA*;
- w analizie skuteczności z badania *SELECT-GCA* zaprezentowano wyniki dla różnic między analizowanymi grupami, tj. UPA 15 mg oraz PLC, oraz odpowiednie p-wartości raportowane przez autorów publikacji. Odstąpiono od własnych obliczeń z uwagi na przyjęte przez autorów definicje punktów końcowych oraz zastosowaną metodykę statystyczną, obejmującą procedurę testowania hierarchicznego;
- w badaniu *SELECT-GCA* w związku z zastosowaniem wielokrotnej imputacji braku odpowiedzi (ang. *non-responder*) w celu zarządzania brakującymi danymi z powodu ograniczeń logistycznych związanych z COVID-19, odstąpiono od samodzielnego przeliczania odsetków w oparciu o podane wartości n w ocenie skuteczności. Przedstawiono wyniki n (%) podane przez autorów publikacji;
- z badania *SELECT-GCA* nie analizowano wyników dla UPA 7,5 mg (interwencja niezgodna z kryteriami PICOS);
- w ocenie bezpieczeństwa z badania *SELECT-GCA* nie analizowano zdarzeń niepożądanych występujących z zerową częstością w obu grupach¹¹;
- w analizie skuteczności z badania *SELECT-GCA* w przypadku danych przedstawionych w publikacji jako n (% [95% CI]) odstąpiono od przedstawiania wartości 95% CI;
- z badania *SELECT-GCA* nie ekstrahowano danych analizowanych *post hoc* (np. analiza komponentów utrzymującej się całkowitej remisji do 52. tyg. badania);
- z badania *SELECT-GCA* w analizie bezpieczeństwa podstawę do wnioskowania stanowią dane przedstawione jako n (%). W przypadku dostępności dodatkowych wyników przedstawionych jako wskaźniki częstości czy wskaźniki liczby zdarzeń szczególnego zainteresowania, skorygowane o ekspozycję na lek na 100 pacjento-lat (95% CI), dane przedstawiono w Załączniku 15.1

¹¹ Nie dotyczy oceny długoterminowej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4. Ocena skuteczności eksperymentalnej UPA względem PLC – badanie *SELECT-GCA*

Skuteczność eksperymentalna upadacytynibu w dawce 15 mg została oceniona na podstawie wyników uzyskanych w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu *SELECT-GCA*. Wyniki przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej [Blockmans 2025]. Dane przedstawiono dla daty odcięcia 6 lutego 2024 r., dla okresu obserwacji wynoszącego do 52. tyg.

W badaniu *SELECT-GCA* przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dla grupy UPA 15 mg +26-tyg. GKS-T względem PLC + 52-tyg. GKS-T. **W opisach posługiwano się, dla zachowania czytelności, skróconymi nazwami grup, tj. grupa UPA 15 mg i grupa PLC.**

Analizą objęto pierwszorzędowy punkt końcowy – utrzymującą się remisję GCA oraz kluczowe drugorzędowe punkty końcowe, testowane hierarchicznie:

1. Odsetek chorych, u których osiągnięto trwałą całkowitą remisję od 12. do 52. tygodnia;
2. Skumulowana ekspozycja na GKS do 52. tygodnia;
3. Czas do pierwszego zaostrzenia choroby do 52. tygodnia;
4. Odsetek chorych, u których wystąpiło co najmniej 1 zaostrzenie choroby do 52. tygodnia;
5. Odsetek chorych z całkowitą remisją w 52. tygodniu;
6. Odsetek chorych z całkowitą remisją w 24. tygodniu;
7. Zmiana wyniku według kwestionariusza SF-36-PCS względem wartości początkowej w 52. tygodniu.

Dodatkowo zaprezentowano wyniki dla następujących punktów końcowych: liczba zaostrzeń na chorego do tyg. 52., zmiana wyniku FACIT-F w tyg. 52. względem wartości początkowych, ocena wyniku w podskali ogólnej satysfakcji chorego z leczenia według TSQM w tyg. 52. oraz wskaźnik zdarzeń niepożądanych związanych z GKS do tyg. 52.

4.1. Remisja GCA

W analizie pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu *SELECT-GCA* w okresie obserwacji do 52. tyg. utrzymująca się remisja GCA, została osiągnięta przez 46,4% chorych w grupie UPA 15 mg oraz 29,0% chorych w grupie PLC, **co wskazuje na znamienne statystycznie korzyść ze stosowania UPA (p=0,002).**

Całkowita remisja, tj. drugorzędowy punkt końcowy do 24. tyg. badania została osiągnięta przez ok. 57% chorych w grupie UPA 15 mg oraz ok. 36,1% chorych w grupie PLC, natomiast do 52. tyg. badania te odsetki wynosiły odpowiednio ok. 50% chorych oraz ok. 20%. **Wskazuje to na istotną statystycznie przewagę UPA 15 mg vs PLC w zakresie tego punktu (p<0,001).**

Natomiast utrzymująca się całkowita remisja była raportowana wśród ok. 37% chorych w stosujących UPA 15 mg oraz ok. 16% chorych stosujących PLC (p<0,001 dla porównania między grupami).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki w podziale na podgrupy przedstawiono w Załączniku 15.1.

Tabela 14.
Remisja GCA – badanie *SELECT-GCA*[^]

Badanie	Punkt końcowy	OBS	UPA 15 mg		PLC		Różnica między grupami, % (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
Pierwszorzędowy punkt końcowy								
SELECT-GCA (Blockmans 2025)	Utrzymująca się remisja	12 mies.	97 (46,4)	209	33 (29,0)	112	17,1 (6,3; 27,8)	TAK p=0,002
Drugorzędowe punkty końcowe								
SELECT-GCA (Blockmans 2025)	Utrzymująca się całkowita remisja	12 mies.	78 (37,1)	209	18 (16,1)	112	20,7 (11,3; 30,2)	TAK p<0,001
	Całkowita remisja	24 tyg.	120 (57,2)		40 (36,1)		20,8 (9,7; 31,9)	TAK p<0,001
	Całkowita remisja	12 mies.	105 (50,2)		22 (19,6)		30,3 (20,4; 40,2)	TAK p<0,001
Dodatkowe punkty końcowe								
SELECT-GCA (Blockmans 2025)	Całkowita remisja bez stosowania GKS*	12 mies.	b/d (50,2)	b/d	b/d (19,6)	b/d	b/d	TAK p<0,001

^Odsetki chorych obliczono przy użyciu modelu, który uwzględniał podejście wielokrotnej imputacji brakujących danych z powodu ograniczeń logistycznych spowodowanych przez COVID-19 lub brakujących danych w związku z otrzymaniem ponad 100 mg ogólnoustrojowych GKS (prednizon lub równoważnik) w przypadku wskazania innego niż GCA. Współczynniki odpowiedzi połączono z 30 imputowanych zestawów danych, a liczbę osób odpowiadających obliczono na podstawie współczynnika odpowiedzi dla każdej grupy.

*po zakończeniu redukcji dawki GKS. Redukcja dawki GKS była zaplanowana na okres 26 tyg. w grupie UPA 15 mg oraz na okres 12 mies. w grupie PLC. Autorzy nie wskazali całkowitej liczby chorych włączonych do analizy w poszczególnych grupach oraz okresu obserwacji. Odstąpiono od przyjmowania założeń dot. N. Założono, że okres obserwacji jest spójny z większością analizowanych w badaniu punktów końcowych.

4.2. Zaostrzenia GCA

Istotna statystycznie przewaga UPA 15 mg nad PLC została wykazana w zakresie czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia, odsetka chorych z ≥ 1 zaostrzeniem oraz liczby zaostrzeń GCA w przeliczeniu na pacjento-rok.

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.2.1. Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia

Oszacowanie czasu do pierwszego zaostrzenia GCA było niemożliwe w przypadku grupy UPA (mediana wyniosła >365 dni), jednak według danych przedstawionych przez autorów badania był on istotnie statystycznie krótszy w grupie PLC (gdzie mediana wyniosła 323 dni), co wskazuje na przewagę interwencji wnioskowanej ($p=0,003$).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.

Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia – badanie *SELECT-GCA*

Badanie	Punkt końcowy	OBS	UPA 15 mg		PLC		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Drugorzędowy punkt końcowy								
SELECT-GCA (Blockmans 2025)	Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia GCA [dni]	12 mies.	>365 (b/d)**	209	323 (249; >365**)	112	0,57 (0,40; 0,83)	TAK p=0,003

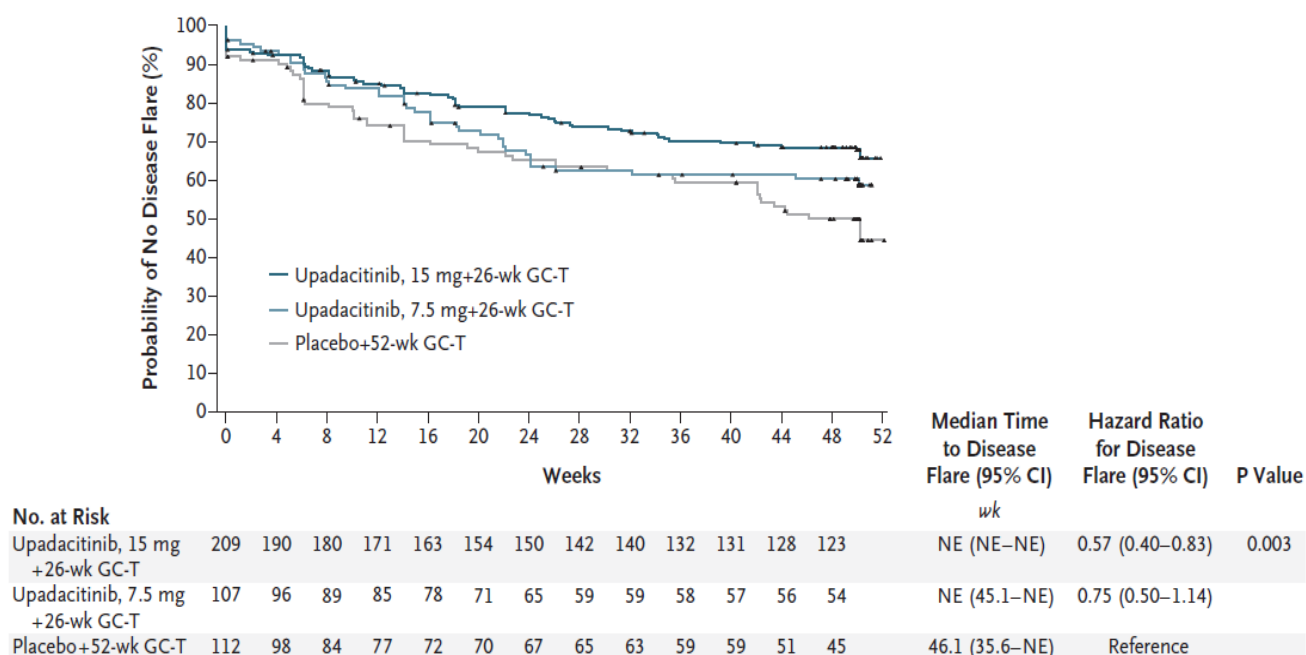
**jeśli podana wartość wynosiła 365 dni, wynik nie mógł być oszacowany w czasie pierwszych 52. tygodni leczenia

Do 52. tygodnia badania *SELECT-GCA* leczenie UPA 15 mg skutkowało wystąpieniem statystycznie istotnie mniejszego ryzyka zaostrzenia choroby w porównaniu do PLC ($p = 0,003$)

Szczegółowe informacje przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 5.

Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia GCA do tyg. 52. – badanie *SELECT-GCA**



Źródło: badanie *SELECT-GCA* [Blockmans 2025]

Skróty: GKS-T – GKS w malejącej dawce; NE – nie oszacowano, wk – tydzień

Pionowy spadek na krzywych oznacza zaostrzenie choroby. Czarne trójkąty oznaczają dane ocenzone. Dane dot. chorych, u których nie wystąpiło zaostrzenie choroby ocenzone podczas ostatniej oceny w 52. tyg., co zostało wskazane na wykresie jako skupienie trójkątów na końcu krzywych. Współczynniki ryzyka (HR) oszacowano przy użyciu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. Wartość p obliczono przy użyciu testu log-rank dla upadacytynibu w dawce 15 mg w porównaniu z placebo. Na rysunku przedstawiono także wyniki dla grupy UPA 7,5 mg, jednak nie jest do dawki zarejestrowana w leczeniu GCA, a testowanie statystyczne dla porównania tej grupy z PLC nie zostało przeprowadzone ze względu na niespełnienie założeń testowania hierarchicznego.

*obliczono w oparciu o czas do osiągnięcia wszystkich 3 z następujących kryteriów: brak objawów GCA, normalizacja szybkości opadania erytrocytów i brak zwiększenia dawki GKS

4.2.2. Odsetek chorych z ≥ 1 zaostrzeniem

Odsetek chorych, u których wystąpiło ≥ 1 zaostrzenie choroby w czasie 52. tygodni leczenia w grupie UPA 15 mg wyniósł ok. 34%, natomiast w grupie PLC ponad 55%. Według danych

przedstawionych przez autorów badania wykazano istotną statystycznie przewagę UPA 15 mg ($p=0,001$) nad PLC dla odsetka chorych z ≥ 1 zaostrzeniem choroby.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki analizy punktu przełomowego dla odsetka chorych doświadczających ≥ 1 zaostrzenia choroby przedstawiono w Załączniku 15.1.

Tabela 16.

Odsetek chorych z ≥ 1 zaostrzeniem – badanie SELECT-GCA[^]

Badanie	Punkt końcowy	OBS	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
Drugorzędowy punkt końcowy								
SELECT-GCA (Blockmans 2025)	≥1 zaostrzenie choroby	12 mies.	b/d* (34,3)	209	b/d* (55,6)	112	0,47 (0,29; 0,74)	TAK p=0,001

[^]Odsetki chorych obliczono przy użyciu modelu, który uwzględnił podejście wielokrotnej imputacji brakujących danych z powodu ograniczeń logistycznych spowodowanych przez COVID-19 lub brakujących danych w związku z otrzymaniem ponad 100 mg ogólnoustrojowych GKS (prednizon lub równoważnik) w przypadku wskazania innego niż GCA. Współczynniki odpowiedzi połączono z 30 imputowanych zestawów danych, a liczbę osób odpowiadających obliczono na podstawie współczynnika odpowiedzi dla każdej grupy.

*w związku z zastosowaniem przez autorów publikacji modelu obejmującego wielokrotną imputację odstąpiono od wykonywania obliczeń liczby chorych ze zdarzeniem; 95% CI w grupie UPA 15 mg wynosił: 27,4; 42,4, natomiast w grupie PLC: 42,9; 69,2

4.2.3. Liczba zaostrzeń choroby

Średnia liczba zaostrzeń GCA przeliczona na pacjento-rok w grupie UPA 15 mg wyniosła 0,4, natomiast w grupie PLC – 0,7. Wykazano istotną statystycznie przewagę wnioskowanej interwencji nad PLC ($p=0,001$).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17.

Liczba zaostrzeń GCA – badanie SELECT-GCA

Badanie	Punkt końcowy	OBS	UPA 15 mg		PLC		RR (95% CI)	IS
			Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
Drugorzędowe punkty końcowe								
SELECT-GCA (Blockmans 2025)	Liczba zaostrzeń choroby na pacjento-rok	12 mies.	0,4 (0,3; 0,5)	209	0,7 (0,5; 0,9)	112	0,6 (0,4; 0,8)	TAK p=0,001

*obliczono z analizy punktu końcowego „czas do pierwszego zaostrzenia choroby do 52. tygodnia” jako: (odsetek chorych z ≥ 1 zaostrzeniem choroby w 52. tyg. = 1 – (prawdopodobieństwo przeżycia w 52. tyg./odsetek chorych bez zaostrzenia choroby w 52. tyg.)). Stanowi punkt odniesienia dla analizy prawdopodobieństwa przeżycia w 52. tyg.

4.3. Stosowanie GKS

4.3.1. Ekspozycja na GKS

Skumulowana ekspozycja na GKS w czasie 12 mies. badania *SELECT-GCA* była istotnie statystycznie mniejsza w grupie UPA 15 mg w porównaniu do grupy PLC ($p < 0,001$), a mediana skumulowanej dawki GKS wyniosła 1 615 mg w grupie UPA 15 mg oraz 2 882 mg w grupie PLC.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki analizy punktu przełomowego dla skumulowanej ekspozycji na GKS przedstawiono w Załączniku 15.1.

Tabela 18.
Skumulowana ekspozycja na GKS – badanie *SELECT-GCA*

Badanie	Punkt końcowy	OBS	UPA 15 mg		PLC		Mediana różnic w parach uporządkowanych (95% CI)*	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Drugorzędowy punkt końcowy								
SELECT-GCA (Blockmans 2025)	Skumulowana ekspozycja na GKS [mg]	12 mies.	1 615 (1 615; 1 635)	180	2 882 (2 762; 3 253)	90	-1 267 (-1 587; -1 133)	TAK p<0,001

*ang. *median of differences in ranked pairs*; ujemna wartość wskazuje na przewagę UPA nad PLC

4.3.2. Działania niepożądane związane ze stosowaniem GKS

Średnia liczba działań niepożądanych związanych z GKS przeliczona na pacjento-rok, skorygowana o ekspozycję, była podobna w grupie UPA 15 mg (2,0 zdarzenia na pacjento-rok) oraz w grupie PLC (1,7 zdarzenia na pacjento-rok). Zgodnie z wnioskowaniem autorów różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Działania niepożądane związane z GKS – badanie *SELECT-GCA*

Badanie	Punkt końcowy	OBS	UPA 15 mg		PLC		RR (95% CI)	IS
			Średnia/ pacjento-rok (95% CI)	N	Średnia/ pacjento-rok (95% CI)	N		
Dodatkowy punkt końcowy								
SELECT-GCA (Blockmans 2025)	Liczba działań niepożądanych związanych z GKS**	12 mies.	2,0 (1,7; 2,4)	209	1,7 (1,3; 2,3)	112	1,1 (0,8; 1,6)	NIE

**skorygowane o ekspozycję

4.4. Punkty końcowe zgłaszane przez chorych

4.4.1. Zmęczenie

Ocena zmęczenia została przeprowadzona zgodnie z wynikiem kwestionariusza FACIT-F. Wynik przedstawiany jest w skali od 0. do 52. pkt., przy czym wyższy wynik wskazuje na mniejsze zmęczenie.

Zmiana oceny zmęczenia względem wartości początkowych w zakresie według kwestionariusza FACIT-F wskazuje na istotnie statystycznie większą korzyść ze stosowania UPA 15 mg w porównaniu do PLC (p=0,004). Wynik w grupie UPA 15 mg uległ poprawie średnio o 1,7 pkt, natomiast w grupie PLC zaobserwowano redukcję wyniku o 2,4 pkt.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20.
Zmiana wyniku oceny zmęczenia – badanie *SELECT-GCA*

Badanie	Punkt końcowy	OBS	UPA 15 mg		PLC		Różnica LSM (95% CI)	IS
			LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N		
Dodatkowy punkt końcowy								
SELECT-GCA (Blockmans 2025)	Zmiana wyniku oceny zmęczenia według kwestionariusza FACIT-F* względem wartości początkowych	12 mies.	1,7 (0,2; 3,1)	123	-2,4 (-4,7; -0,1)	45	4,0 (1,3; 6,8)	TAK p=0,004

*Wyniki w zakresie od 0. do 52. pkt., przy czym wyższy wynik wskazuje na mniejsze zmęczenie

4.4.2. Jakość życia

Ocena jakości życia została przeprowadzona zgodnie z komponentą fizyczną (PCS) kwestionariusza SF-36. Wynik określa się w zakresie od 0. do 100. punktów, przy czym wyższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia.

Zmiana w zakresie PCS według kwestionariusza SF-36 do 52. tygodnia leczenia względem wartości początkowych wyniosła 2,5 pkt w grupie UPA 15 mg, podczas gdy w grupie PLC wynik zmniejszył się o 1,3 pkt. Odnotowano statystycznie istotną różnicę pomiędzy terapią UPA 15 mg a PLC (p=0,002), na korzyść UPA, dla tego punktu końcowego.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki analizy punktu przełomowego dla zmiany w zakresie PCS według SF-36 względem wartości początkowej przedstawiono w Załączniku 15.1.

Tabela 21.
Jakość życia – badanie *SELECT-GCA*

Badanie	Punkt końcowy	OBS	UPA 15 mg		PLC		Różnica LSM (95% CI)	IS
			LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N		
Drugorzędowy punkt końcowy								
SELECT-GCA (Blockmans 2025)	Zmiana względem wartości początkowych w zakresie PCS według kwestionariusza SF-36*	12 mies.	2,5 (1,2; 3,8)	123	-1,3 (-3,3; 0,7)	44	3,8 (1,4; 6,1)	TAK p=0,002

*Wyniki w zakresie od 0. do 100., przy czym wyższy wynik wskazuje na lepszy ogólny stan zdrowia

4.4.3. Satysfakcja z leczenia

Satysfakcja z leczenia w badaniu *SELECT-GCA* była oceniana według kwestionariusza TSQM w podskali dot. ogólnej satysfakcji chorego. Wynik zgłaszany był w skali od 0. do 100. punktów, przy czym wyższy wynik wskazuje na większą satysfakcję z leczenia.

Zgodnie z wnioskowaniem autorów publikacji, ocena satysfakcji z leczenia nie wskazywała na istotne statystycznie różnice między grupą UPA 15 mg a grupą PLC do 52. tyg. badania.

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Satysfakcja z leczenia – badanie *SELECT-GCA*

Badanie	Punkt końcowy	OBS	UPA 15 mg		PLC		Różnica LSM (95% CI)	IS
			LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N		
Dodatkowy punkt końcowy								
<i>SELECT-GCA</i> (<i>Blockmans</i> 2025)	Satysfakcja z leczenia według kwestionariusza TSQM (podskala dot. ogólnej satysfakcji chorego)*	12 mies.	71,6 (68,3; 74,8)	126	68,8 (63,8; 73,9)	45	2,7 (-3,1; 8,6)	NIE

*wynik w zakresie od 0. do 100. punktów, przy czym wyższy wynik wskazuje na większą satysfakcję z leczenia

5. Ocena skuteczności UPA w badaniu RWE – *Loricera 2024*

Skuteczność upadacytynibu w dawce 15 mg w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej została oceniona na podstawie wyników uzyskanych w obserwacyjnym badaniu *Loricera 2024*. Wyniki przedstawiono na podstawie jednej publikacji pełnotekstowej [Loricera 2024]. Dane przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 24 mies. Mediana (IQR) okresu obserwacji wyniosła 11 (6; 15,5) miesięcy.

Analizą objęto następujące punkty końcowe:

- remisję kliniczną GCA;
- całkowitą remisję GCA;
- wskaźnik sedymentacji erytrocytów;
- stężenie białka C-reaktywnego;
- stosowaną dawkę GKS;
- przerwanie leczenia.

5.1. Remisja kliniczna GCA

Wśród wszystkich chorych stosujących UPA 15 mg ok. 50-60% chorych ogółem uzyskało remisję kliniczną, tj. brak objawów GCA w 1., 3., 6., 12. i 18. mies. Należy wskazać, że liczba chorych od 12. miesiąca obserwacji była niska, a w 24. miesiącu analizowano wyniki dla 1 chorego, więc wnioski wyciągnięte na podstawie danych z tych okresów obserwacji należy traktować z ostrożnością.

Wśród chorych stosujących wcześniej blokery receptora IL-6 (N=9), ok. 44% chorych osiągnęło remisję kliniczną dla mediany obserwacji wynoszącej 12. miesięcy.

Co istotne, u wszystkich chorych osiągających remisję była ona całkowita, tj. poza brakiem objawów GCA obejmowała także normalizację wskaźnika sedymentacji erytrocytów oraz stężenia CRP.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki, natomiast w załączniku 15.2 przedstawiono dodatkowe wykresy.

Tabela 23.
Remisja GCA – badanie Loricera 2024

Badanie	Populacja	OBS	UPA 15 mg	
			n (%)	N
Remisja kliniczna^				
Loricera 2024	Ogółem	1 mies.	6 (60,0)	10
		3 mies.	5 (55,6)	9
		6 mies.	5 (55,6)	9
		12 mies.	3 (60,0)	5
		18 mies.	1 (50,0)	2
		24 mies.	0 (0,0)	1
	Chorzy stosujący wcześniej blokery receptora IL-6	Mediana (IQR): 12 (8,7; 16,2) mies.	4 (44,4)	9
Całkowita remisja kliniczna^^				
Loricera 2024	Ogółem	1 mies.	6 (60,0)	10
		3 mies.	5 (55,6)	9
		6 mies.	5 (55,6)	9
		12 mies.	3 (60,0)	5
		18 mies.	1 (50,0)	2
		24 mies.	0 (0,0)	1
	Chorzy stosujący wcześniej blokery receptora IL-6	Mediana (IQR): 12 (8,7; 16,2) mies.	4 (44,4)	9

[^]brak objawów GCA

^{^^}brak objawów GCA oraz normalizacja wskaźnika sedymentacji erytrocytów oraz stężenia CRP

5.2. Wyniki laboratoryjne

5.2.1. Wskaźnik sedymentacji erytrocytów

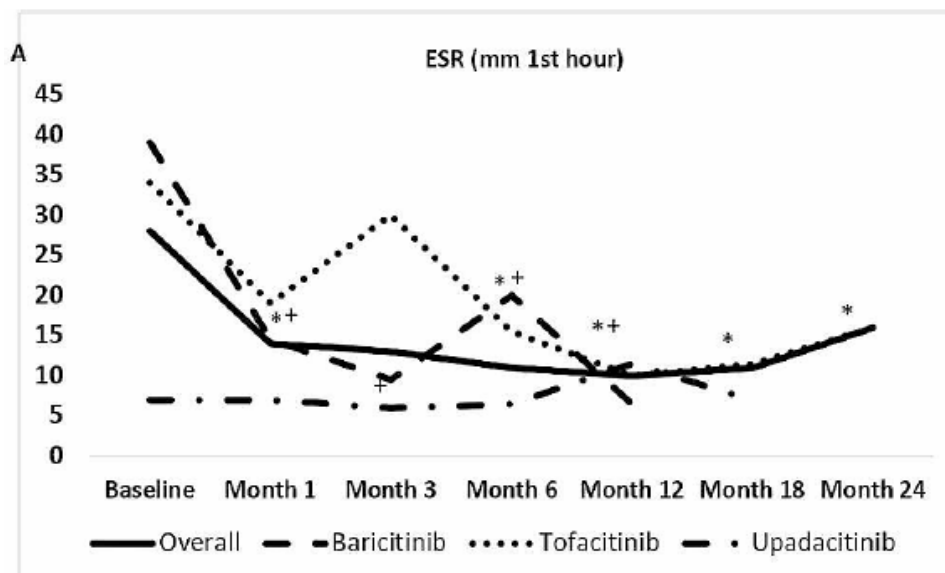
Wskaźnik sedymentacji erytrocytów jest uznawany za podwyższony, jeśli jest wyższy niż 20 mm/godzinę dla mężczyzn oraz wyższy niż 25 mm/godzinę dla kobiet.

Początkowe wartości wskaźnika sedymentacji erytrocytów wśród chorych stosujących UPA 15 mg w ramach badania *Loricera 2024* nie były podwyższone – mediana wynosiła 7 mm/godzinę. Wskaźnik sedymentacji erytrocytów utrzymywał się w zakresie od ok. 5 mm/godzinę do ok. 10 mm/godzinę przy stosowaniu UPA 15 mg przez cały czas obserwacji. Wartości nie zmieniły się znamienne statystycznie względem wartości początkowych do 18. mies. obserwacji.

Wyniki przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 6

Mediana wskaźnika sedymentacji erytrocytów – badanie *Loricera* 2024



Źródło: badanie *Loricera* 2024

* $p < 0,05$ dla wszystkich chorych

+ $p < 0,05$ w grupie barycytynibu

5.2.2. Stężenie białka C-reaktywnego

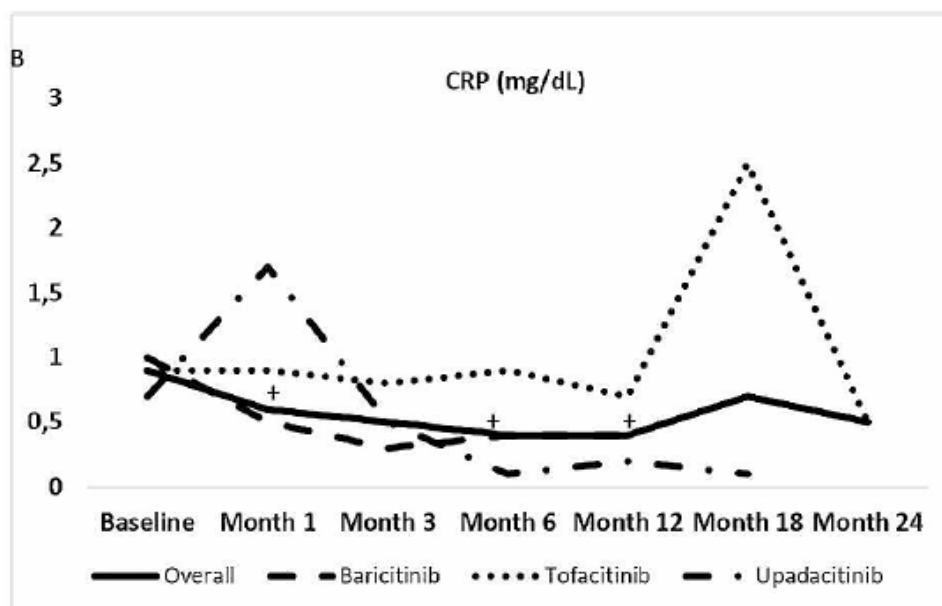
Stężenie białka C-reaktywnego jest uznawane za podwyższone, jeśli wynosiło więcej niż 0,5 mg/dl.

W badaniu *Loricera* 2024 początkowa mediana stężenia CRP w grupie chorych stosujących UPA 15 mg wynosiła 0,7 mg/dl. Od 1. mies. zaobserwowano systematyczną redukcję stężenia CRP wśród chorych stosujących UPA 15 mg. Od 6. mies. do 18 mies. badania poziom CRP wynosił $< 0,5$ mg/dl. Nie osiągnięto istotności statystycznej w analizie zmian wyników względem wartości początkowej.

Wyniki przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 7

Mediana stężenia białka C-reaktywnego – badanie *Loricera 2024*



Źródło: badanie *Loricera 2024*

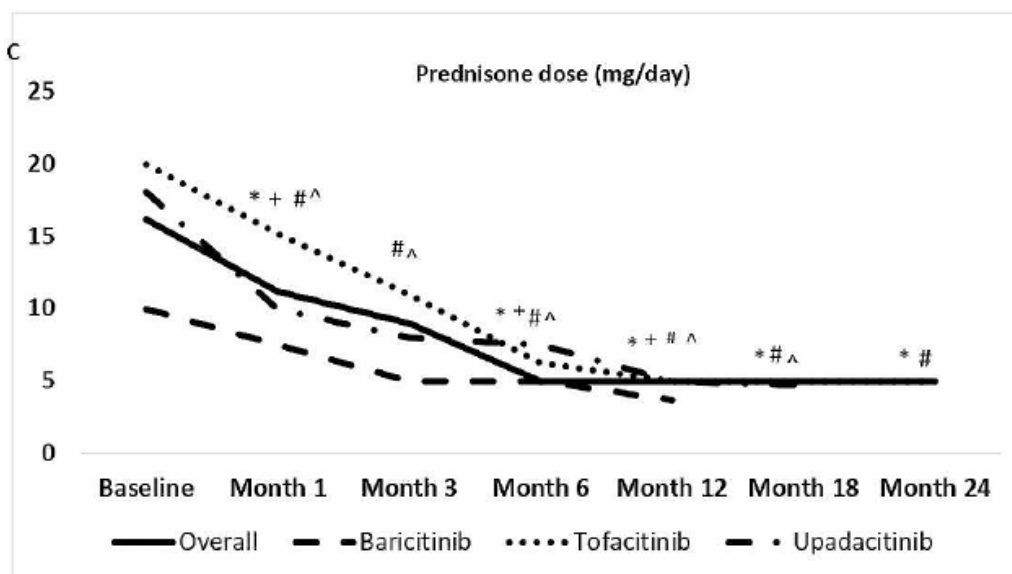
+p<0,05 w grupie barycytynibu

5.3. Dawka GKS

Dawka prednizonu przyjmowana przez chorych stosujących UPA 15 mg w badaniu *Loricera 2024* była ulegała stopniowej redukcji od początku badania, gdzie mediana wynosiła 13,1 mg dziennie. Od 12. mies. do 24. mies. mediana stosowanej dawki prednizonu wynosiła ok. 5 mg/dziennie. Redukcja mediany dawki prednizonu względem wartości początkowej była istotna statystycznie w miesiącu 1., 3., 6., 12. i 18. (p<0,05).

Wyniki przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 8.
Mediana dawki prednizonu – badanie Loricera 2024



Źródło: badanie Loricera 2024

* $p < 0,05$ dla wszystkich chorych; + $p < 0,05$ w grupie barycytynibu; # $p < 0,05$ w grupie tofacytynibu; ^ $p < 0,05$ w grupie upadacytynibu

5.4. Przerwanie leczenia

W związku z nawrotem lub utrzymującą się aktywną chorobą 2 chorych stosujących UPA przerwało terapię.

Poniżej przedstawiono dane.

Tabela 24
Przerwanie leczenia – badanie Loricera 2024

Badanie	Populacja	OBS	UPA 15 mg	
			n (%)	N
Przerwanie terapii w związku z nawrotem lub utrzymującą się aktywną chorobą				
Loricera 2024	Ogółem	24 mies.	2 (20,0)	10
	Chorzy stosujący wcześniej blokery receptora IL-6		2 (22,2)	9

6. Ocena bezpieczeństwa eksperymentalnego UPA względem PLC – badanie *SELECT-GCA*

Profil bezpieczeństwa UPA w warunkach eksperymentalnych został oceniony na podstawie wyników uzyskanych w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu *SELECT-GCA*. Wyniki przedstawiono na podstawie jednej publikacji pełnotekstowej [Blockmans 2025]. Dane przedstawiono dla daty odcięcia 6 lutego 2024 r., dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy.

W badaniu *SELECT-GCA* przeprowadzono porównawczą ocenę bezpieczeństwa dla grupy UPA 15 mg +26-tyg. GKS-T względem PLC + 52-tyg. GKS-T. **W opisach posługiwano się, dla zachowania czytelności, skróconymi nazwami grup, tj. grupa UPA 15 mg i grupa PLC.**

Analizą objęto następujące punkty końcowe:

- zgony;
- ciężkie TEAE;
- TEAE szczególnego zainteresowania;
- TEAE.

6.1. Zgony

Zgony w badaniu *SELECT-GCA* występowały rzadko w czasie 12 mies. W grupie UPA 15 mg oraz w grupie PLC zgon wystąpił u 2 chorych w każdej z grup. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Częstość występowania zgonów – badanie *SELECT-GCA*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>SELECT-GCA</i> (<i>Blockmans</i> 2025)	12 mies.	Zgon	2 (1,0)*	209	2 (1,8)**	112	0,53 (0,07; 3,82)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE

*jeden zgon przypisano zakażeniu COVID-19, a drugi uznano za zgon o niewyjaśnionej przyczynie (nie wykonano sekcji zwłok). Dodatkowo zaobserwowano jeden zgon po zakończeniu leczenia, 60 dni od przyjęcia ostatniej dawki UPA 15 mg – zgon spowodowany udarem

**jeden ze zgonów nastąpił wskutek wystąpienia posocznicy

6.2. Ciężkie TEAE

U podobnego odsetka chorych stosujących UPA i PLC zgłoszono ciężkie TEAE w czasie 52. tygodni leczenia, a w analizie żadnego ze zdarzeń nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami. Warto zwrócić jednak uwagę na zdecydowanie większy odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie zakażenia w grupie PLC w porównaniu do grupy UPA 15 mg.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26.
Ciężkie TEAE – badanie *SELECT-GCA*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>SELECT-GCA</i> (<i>Blockmans 2025</i>)	12 mies.	Ciężkie TEAE ogółem	47 (22,5)*	209	24 (21,4)	112	1,06 (0,61; 1,85)	0,01 (-0,08; 0,11)	NIE
		Ciężkie zakażenie	12 (5,7)		12 (10,7)		0,51 (0,22; 1,17)	-0,05 (-0,12; 0,02)	NIE
		Ciężki półpasiec oczny	2 (1,0)		0 (0,0)		4,67 (0,25; 85,88)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE

*w tabeli S12 w suplemencie do publikacji *Blockmans 2025* autorzy podali wartość 48 (23,0%)

6.3. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

Większość zdarzeń niepożądanych wystąpiła w obu grupach z podobną częstością do 52. tyg. badania *SELECT-GCA*. Najczęściej obserwowanymi AE szczególnego zainteresowania (>5% chorych) w grupie UPA 15 mg były ciężkie zakażenia, półpasiec, choroba wątroby, niedokrwistość oraz odwarstwienie siatkówki, bez istotnych statystycznie różnic w porównaniu do grupy PLC.

Statystycznie istotnie większy odsetek chorych ze zwiększonym stężeniem kinazy kreatynowej został zaobserwowany w grupie UPA 15 mg w porównaniu do PLC. Mimo tej różnicy między grupami, w grupie UPA 15 mg ten punkt końcowy został odnotowany tylko wśród ok. 3% chorych. Co więcej, większość zdarzeń miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. U żadnego chorego nie odnotowano rhabdomyolizy lub miopatii.

Warto zwrócić uwagę, że zakażenia oportunistyczne, poza półpaścem, poważne niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE), żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE), niewydolność nerek oraz złamanie kości, mimo braku osiągnięcia istotności statystycznej porównania między grupami, występowały u mniejszego odsetka chorych stosujących UPA 15 mg w porównaniu do PLC.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli. Wskaźniki częstości występowania oraz liczby zdarzeń dot. TEAE szczególnego zainteresowania przedstawiono w Załączniku 15.1

Tabela 27.
TEAE szczególnego zainteresowania[^] – badanie *SELECT-GCA*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
SELECT-GCA (Blockmans 2025)	12 mies.	Zakażenie oportunistyczne, poza półpaścem	4 (1,9)&	209	1 (0,9)&&	112	2,17 (0,24; 19,61)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
		Półpasiec&&&	11 (5,3)		3 (2,7)		2,02 (0,55; 7,39)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
SELECT-GCA (Blockmans 2025)	12 mies.	Nowotwór, z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry	4 (1,9)\$	209	2 (1,8)\$&	112	1,07 (0,19; 5,95)	0,001 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		Nieczerniakowy rak skóry (NMSC)	5 (2,4)\$&&		2 (1,8)\$&&&		1,35 (0,26; 7,06)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
SELECT-GCA (Blockmans 2025)	12 mies.	Niedokrwistość#	14 (6,7)	209	3 (2,7)	112	2,61 (0,73; 9,28)	0,04 (-0,005; 0,09)	n/d	NIE
		Neutropenia	0 (0,0)		1 (0,9)		0,06 (0,001; 3,48)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Limfopenia##	3 (1,4)		0 (0,0)		4,69 (0,43; 50,76)*	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia oka										
SELECT-GCA (Blockmans 2025)	12 mies.	Odwartwienie siatkówki***	13 (6,2)	209	6 (5,4)	112	1,17 (0,43; 3,17)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
SELECT-GCA (Blockmans 2025)	12 mies.	MACE*	0 (0,0)	209	2 (1,8)	112	0,06 (0,003; 1,04)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
		VTE**	7 (3,3)		4 (3,6)		0,94 (0,27; 3,27)	-0,002 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
SELECT-GCA (Blockmans 2025)	12 mies.	Choroba wątroby	11 (5,3)	209	5 (4,5)	112	1,19 (0,40; 3,51)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
SELECT-GCA (Blockmans 2025)	12 mies.	Niewydolność nerek###	4 (1,9)	209	3 (2,7)	112	0,71 (0,16; 3,22)	-0,01 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych										
SELECT-GCA (Blockmans 2025)	12 mies.	Zwiększone stężenie kinazy keratynowej	6 (2,9)^^	209	0 (0,0)	112	4,76 (0,88; 25,85)	0,03 (0,002; 0,06)	33 (16; 500)	TAK
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
SELECT-GCA (Blockmans 2025)	12 mies.	Złamanie kości####	3 (1,4)	209	3 (2,7)	112	0,53 (0,11; 2,67)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE

*w tym zakażenie grzybicze w obrębie jamy ustnej (n=2), kandydoza w obrębie przełyku (n=1) oraz zapalenie płuc wywołane (n=1) przez *Pneumocystis jiroveci* (n=2)

&&w tym kandydoza w obrębie przełyku (n=1)

&&&dwa przypadki półpaśca ocznego w grupie UPA 15 mg były ciężkie. Pozostałe odnotowane zakażenia półpaścem charakteryzowały się nasileniem łagodnym do ciężkiego. Większości zdarzeń była ograniczona do jednej lokalizacji w obrębie skóry. Nie odnotowano przypadków obejmujących ośrodkowy układ nerwowy. Wszyscy chorzy całkowicie wyzdrowieli. Większość chorych, u których odnotowano półpasiec, nie była szczepiona przed rozpoczęciem leczenia i nie chorowała wcześniej na półpasiec

\$w tym złośliwa plama soczewicowata (*lentigo maligna*, n=1), nowotwór złośliwy brodawki Vatera (n=1), rak płaskonabłonkowy płuca (n=1), nowotwór języka o nieokreślonym stopniu złośliwości (n=1). Wszystkie zdarzenia z tej kategorii (poza złośliwą plamą soczewicową) skutkowały przerwaniem leczenia w ramach badania w grupie UPA 15 mg

\$\$w tym rak prostaty (n=1) i przerzutowy rak migdałków (n=1). Wszystkie zdarzenia z tej kategorii skutkowały przerwaniem leczenia w ramach badania w grupie PLC

\$\$\$w tym rak płaskonabłonkowy skóry (n=3) i rak podstawnokomórkowy (n=2). Zdarzenia nie doprowadziły do przerwania leczenia w ramach badania

\$\$\$\$w tym rak podstawnokomórkowy (n=2). Zdarzenia nie doprowadziły do przerwania leczenia w ramach badania

^dowolne zdarzenie, które wystąpiło w czasie bądź po przyjęciu pierwszej dawki UPA lub PLC, nie później niż 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leczenia. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania były określone w protokole i były wybrane w oparciu o dane zgromadzone dla wszystkich wskazań UPA oraz obawy dot. bezpieczeństwa zgłaszane dla innych inhibitorów JAK

^^większość zdarzeń miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. U żadnego chorego nie odnotowano rhabdomyolizy lub miopatii.

*zdarzenia orzeczone, w tym: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem i udar mózgu niezakończony zgonem; u chorych z co najmniej 1 czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego

**zdarzenia orzeczone, w tym: zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich. U 3 chorych w grupie otrzymującej UPA w dawce 15 mg wystąpiła jednocześnie zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna. Większość przypadków żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej była ciężka i skutkowała przerwaniem stosowania badanego leku. Wszyscy chorzy leczeni UPA w dawce 15 mg, u których wystąpiła VTE, mieli co najmniej 1 czynnik ryzyka VTE, w tym zakrzepicę w wywiadzie, palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, otyłość i rozpoznanie GCA.

***większość zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane, żadne ze zdarzeń nie prowadziło do przerwania leczenia

#większość zdarzeń miała łagodny przebieg, a zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia były rzadkie.

wszystkie zdarzenia były inne niż ciężkie i ustąpiły bez przerwania stosowania badanego leku.

###w grupie UPA 15 mg odnotowano 2 chorych z ostrym uszkodzeniem nerek, 1 chorego z niewydolnością nerek i 1 chorego z zaburzeniami czynności nerek, a w grupie PLC u 3 chorych odnotowano ostre uszkodzenie nerek. Jedno zdarzenie uznano za ciężkie (ostre uszkodzenie nerek w grupie PLC). Żadne inne zdarzenie nie było ciężkie, a większość innych zdarzeń była łagodna.

####uznane za ciężkie zostało 1 zdarzenie w grupie UPA 15 mg (złamanie kości biodrowej) i 1 zdarzenie w grupie placebo (złamanie kości promieniowej).

6.4. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia

Zdarzenia niepożądane wystąpiły czasie 12 mies. leczenia u niemal wszystkich chorych w badaniu *SELECT-GCA*. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia ogółem, z wyłączeniem pogorszenia GCA zgłosiło 95,7% chorych w grupie UPA 15 mg oraz 93,8% chorych w grupie PLC, bez istotnych statystycznie różnic między grupami.

Wyniki dot. AE prowadzących do przerywania leczenia, z wyłączeniem zdarzeń związanych z pogorszeniem GCA również były podobne między grupami, a zaobserwowano je u 14,8% chorych stosujących UPA 15 mg oraz 19,6% chorych stosujących PLC. Mimo braku znamiennej statystycznej różnicy warto zauważyć, że leczenie było przerywane w związku z AE nieznacznie częściej w grupie PLC niż w grupie UPA 15 mg (przy czym różnica między grupami nie była istotna statystycznie).

Analiza dla wszystkich TEAE, w tym związanych z pogorszeniem GCA potwierdziła powyższe wnioski.

Większość z analizowanych TEAE obserwowanych u >10% chorych wystąpiło z podobną częstością w grupie UPA 15 mg oraz PLC. Najczęstszymi TEAE w grupie UPA 15 mg były: ból głowy (16,3% chorych), ból stawów (13,9% chorych), nadciśnienie (13,4% chorych) oraz zakażenie COVID-19 (13,4% chorych).

W badaniu *SELECT-GCA* nie raportowano przypadków aktywnej gruźlicy, chłoniaka ani orzeczonej perforacji przewodu pokarmowego do 52. tyg.

Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych stopnia 3. i 4. były rzadko zgłaszane podczas badania. W grupie UPA nie zgłoszono żadnych zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych 4. stopnia. W ocenie nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych, żadne ze zdarzeń nie wystąpiło częściej w grupie UPA 15 mg w porównaniu do grupy PLC. Co więcej, w przypadku parametrów dot. funkcjonowania wątroby, tj. zaburzeń w wynikach AST oraz ALT, nieprawidłowości 3. stopnia były obserwowane istotnie statystycznie częściej w grupie PLC vs UPA 15 mg.

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28.

Najczęstsze TEAE (występujące u >10% chorych w dowolnej grupie) opisane zgodnie z klasyfikacją MedDRA – badanie *SELECT-GCA*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
TEAE bez ujęcia pogorszenia GCA*										
SELECT-GCA (Blockmans 2025)	12 mies.	TEAE ogółem	200 (95,7)	209	105 (93,8)	112	1,48 (0,54; 4,09)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
		AE prowadzące do przerwania leczenia*	31 (14,8)		22 (19,6)		0,71 (0,39; 1,30)	-0,05 (-0,14; 0,04)	n/d	NIE
TEAE z ujętymi zdarzeniami związanymi z pogorszeniem GCA^										
SELECT-GCA (Blockmans 2025)	12 mies.	TEAE ogółem	202 (96,7)	209	106 (94,6)	112	1,63 (0,54; 4,98)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
		AE prowadzące do przerwania leczenia	36 (17,2)		29 (25,9)		0,60 (0,34; 1,04)	-0,09 (-0,18; 0,01)	n/d	NIE
Poszczególne TEAE**										
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
SELECT-GCA (Blockmans 2025)	12 mies.	Zakażenie COVID-19	28 (13,4)	209	12 (10,7)	112	1,29 (0,63; 2,65)	0,03 (-0,05; 0,10)	n/d	NIE
		Zakażenie układu moczowego	21 (10,0)		18 (16,1)		0,58 (0,30; 1,15)	-0,06 (-0,14; 0,02)	n/d	NIE
		Zapalenie nosogardła	18 (8,6)		13 (11,6)		0,72 (0,34; 1,52)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
SELECT-GCA (Blockmans 2025)	12 mies.	Ból głowy	34 (16,3)	209	13 (11,6)	112	1,48 (0,75; 2,94)	0,05 (-0,03; 0,12)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia naczyniowe										
SELECT-GCA (Blockmans 2025)	12 mies.	Nadciśnienie	28 (13,4)	209	13 (11,6)	112	1,18 (0,58; 2,38)	0,02 (-0,06; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
SELECT-GCA (Blockmans 2025)	12 mies.	Biegunka	18 (8,6)	209	12 (10,7)	112	0,79 (0,36; 1,70)	-0,02 (-0,09; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
SELECT-GCA (Blockmans 2025)	12 mies.	Ból stawów	29 (13,9)	209	15 (13,4)	112	1,04 (0,53; 2,04)	0,005 (-0,07; 0,08)	n/d	NIE
		Ból pleców	25 (12,0)		15 (13,4)		0,88 (0,44; 1,74)	-0,01 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych^^										
SELECT-GCA (Blockmans 2025)	12 mies.	Hemoglobina <80 g/l	1 (0,5)	209	1 (0,9)	109	0,52 (0,03; 8,38)	-0,004 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Limfocyty w zakresie od <0,5 do 0,2 × 10 ⁹ /l	4 (1,9)	209	2 (1,8)	109	1,04 (0,19; 5,79)	0,0008 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		Neutrofile w zakresie od <1,0 do 0,5 × 10 ⁹ /l	1 (0,5)	209	0 (0,0)	109	4,58 (0,07; 284,56)^^^	0,005 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Neutrofile <0,5 × 10 ⁹ /l (zdarzenie 4. stopnia)	0 (0,0)	209	1 (0,9)	109	0,05 (0,0009; 3,36)^^^	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		AST w zakresie od >5,0 do 20,0 j./l × GGN	1 (0,5)	209	5 (4,5)	110	0,10 (0,01; 0,88)	-0,04 (-0,08; -0,0006)	25 (13; 1 667)	TAK
		ALT w zakresie od >5,0 do 20,0 j./l × GGN	2 (1,0)	209	6 (5,5)	110	0,17 (0,03; 0,84)	-0,04 (-0,09; -0,0005)	25 (12; 2 000)	TAK
		Kreatynina w zakresie od >3,0 to 6,0 µmol/l × GGN	0 (0,0)	209	1 (0,9)	110	0,06 (0,001; 3,40) ^{^^}	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Kinaza keratynowa w zakresie od >5,0 do 10,0 j./l × GGN	1 (0,5)	208	0 (0,0)	110	4,61 (0,07; 284,10) ^{^^}	0,005 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Cholesterol w zakresie od >10,34 do 12,92 mmol/l	2 (1,1)	189	0 (0,0)	99	4,61 (0,25; 85,81) ^{^^}	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Bilirubina w zakresie od > 3,0 do 10,0 µmol/l × GGN	1 (0,5)	209	1 (0,9)	110	0,52 (0,03; 8,46)	-0,004 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

[^]pogorszenie GCA mogło zostać sklasyfikowane jako AE na podstawie oceny badacza i zostać zgłoszone w tym badaniu. Przedstawiono analizę dla AE obejmujących pogorszenie GCA oraz z wykluczeniem pogorszenia GCA

^{^^}zdarzenia 3. stopnia, chyba że wskazano inaczej. Dane dotyczą chorych z pogorszeniem stopnia nasilenia parametrów laboratoryjnych. Jeśli chory nie miał wartości wyjściowej, to został uwzględniony w „liczniku”, jeśli odnotowano u niego co najmniej jeden wynik po pomiarze wyjściowym. Stopień po wartości wyjściowej musi być bardziej skrajny niż stopień wyjściowy, aby został uznany za potencjalnie istotny klinicznie

^{^^^}podano Peto OR

*zdefiniowane jako jakiekolwiek zdarzenie niepożądane, którego data wystąpienia przypada na dzień lub po podaniu pierwszej dawki leku badanego i nie później niż 30 dni po podaniu ostatniej dawki leku badanego. Nie uwzględniono pogorszenia GCA, które zgłoszono u 35 (31,3%) chorych w grupie PLC oraz 48 (23,0%) chorych w grupie UPA 15 mg.

**chorzy byli liczeni 1 raz dla każdego zdarzenia niepożądanego, niezależnie od liczby zgłoszonych zdarzeń

7. Długookresowa ocena bezpieczeństwa UPA

Ocenę długookresową dla UPA u chorych na GCA przedstawiono na podstawie wyników badania *SELECT-GCA* z dokumentu *EMA EPAR 2025*.

Dane dotyczące długoterminowej analizy bezpieczeństwa (SS_LT) przedstawiono dla wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku w okresie 1. i otrzymali ten sam badany lek w okresie 2. badania *SELECT-GCA*. Łącznie 92 chorych z grupy otrzymującej 15 mg UPA otrzymało w okresie 2. taką samą dawkę badanego leku jak w okresie 1. Dane długoterminowe zaprezentowano w dokumencie *EMA EPAR 2025* według stanu na dzień 6 lutego 2024 r.

W trakcie oceny długoterminowej nie odnotowano żadnych zgonów. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem była wyższa w grupie PLC w porównaniu z grupą otrzymującą upadacytytib w dawce 15 mg.

Według danych długoterminowych częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie UPA była największa w przypadku zakażeń i zarażeń, oraz zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej. Najczęstsze TEAE (≥ 10 E/100 PY w dowolnej grupie terapeutycznej) obejmowały COVID-19, bóle głowy, bóle stawów, nadciśnienie, pogorszenie olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic, bóle pleców, zapalenie nosogardła i zakażenie dróg moczowych.

Infekcja dróg moczowych była najczęstszym zdarzeniem, które badacz uznał za mające uzasadnione prawdopodobieństwo związku z upadacytytibem (lub dopasowanym placebo). Żadne z TEAE, które badacz uznał za mające uzasadnione prawdopodobieństwo związku z upadacytytibem (lub dopasowanym placebo) nie zostało zgłoszone z częstością > 5 E/100 PY. Częstymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem, które badacz uznał za mające uzasadnione prawdopodobieństwo związku z prednizonem/prednizolonem (lub dopasowanym placebo), były nadciśnienie, pogorszenie się zapalenia stawów olbrzymiokomórkowego i zakażenie dróg moczowych.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29.

Profil bezpieczeństwa UPA ogółem – dane długoterminowe z badania *SELECT-GCA**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS**	UPA 15 mg (N = 92) (PYs = 171,4)	PLC (N = 43) (PYs = 72,3)	
			Zdarzenia (E/100 PY)	Zdarzenia (E/100 PY)	
Profil bezpieczeństwa ogółem					
SELECT-GCA (EMA EPAR 2025)	Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z upadacytynibem (lub placebo)		Do 104 tyg.	145 (84,6)	43 (59,5)
	Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z prednizonem/prednizolonem (lub placebo)			160 (93,4)	63 (87,2)
	Zdarzenia niepożądane CTCAE ≥ 3. stopnia			42 (24,5)	24 (33,2)
	Ciężkie zdarzenia niepożądane			26 (15,2)	18 (24,9)
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania leczenia UPA (lub placebo)			9 (5,3)	4 (5,5)
	Zdarzenia niepożądane związane z COVID-19			29 (16,9)	12 (16,6)
	Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem			0 (0,0)	0 (0,0)
	Zgony ogółem			0 (0,0)	0 (0,0)
	Występujące ≤ 30 dni po ostatniej dawce leku badanego	Ogółem		0 (0,0)	0 (0,0)
		Związane z COVID-19		0 (0,0)	0 (0,0)
	Występujące > 30 dni po ostatniej dawce leku badanego	Ogółem		0 (0,0)	0 (0,0)
		Związane z COVID-19		0 (0,0)	0 (0,0)
TEAE występujące z częstością ≥5 zdarzeń/100 PY w ogólnej populacji					
SELECT-GCA (EMA EPAR 2025)	Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia ogółem		Do 104 tyg.	874 (509,9)	396 (548,0)
	COVID-19			29 (16,9)	12 (16,6)
	Ból głowy			26 (15,2)	7 (9,7)
	Ból stawów			24 (14,0)	15 (20,8)
	Nadciśnienie			20 (11,7)	5 (6,9)
	Pogorszenie GCA			20 (11,7)	13 (18,0)
	Ból pleców			21 (12,3)	9 (12,5)
	Zapalenie nosogardła			14 (8,2)	7 (9,7)
	Zakażenie dróg moczowych			13 (7,6)	16 (22,1)
	Ból kończyny			16 (9,3)	4 (5,5)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS**	UPA 15 mg (N = 92) (PYs = 171,4)	PLC (N = 43) (PYs = 72,3)
			Zdarzenia (E/100 PY)	Zdarzenia (E/100 PY)
	Kaszel		10 (5,8)	5 (6,9)
	Biegunka		9 (5,3)	0
	Zmęczenie		10 (5,8)	4 (5,5)
	Nudności		7 (4,1)	2 (2,8)
	Zapalenie stawów		12 (7,0)	4 (5,5)

Skróty: E/100 PY – liczba zdarzeń/100 pacjento-lat

*zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia są zdefiniowane jako wszelkie zdarzenia niepożądane z datą wystąpienia lub zwiększeniem stopnia nasilenia po rozpoczęciu stosowania leku badanego i nie więcej niż 30 dni po ostatniej dawce leku badanego

**DCO 6 lutego 2024 r.

W danych długoterminowych zaobserwowano ogólnie podobne trendy jak w danych z okresu 1. badania, z niższym wskaźnikiem ciężkich zakażeń w grupie otrzymującej upadacytytib w porównaniu z grupą placebo. Nie zgłoszono żadnych AESI związanych z leczeniem, takich jak aktywna gruźlica, chłoniak lub potwierdzona perforacja przewodu pokarmowego do 52. tygodnia lub do daty zbierania danych w ramach analizy długoterminowej.

Podobnie jak w przypadku danych z okresu 1., zakażenia oportunistyczne, z wyłączeniem gruźlicy i półpaśca, odnotowano jedynie w grupie otrzymującej 15 mg upadacytynibu (1 przypadek kandydozy przełyku) i placebo (1 przypadek zakażenia grzybem *Aspergillus*). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z półpaścem była wyższa w grupie leczonej upadacytynibem w porównaniu z grupą placebo, ale ogólnie rzecz biorąc, zakres występowania zdarzeń związanych z półpaścem był podobny do odnotowanego w okresie 1.

Nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z neutropenią. Według podmiotu odpowiedzialnego (MAH) średnia redukcja liczby neutrofili ustabilizowała się w perspektywie długoterminowej. Nie odnotowano nieprawidłowych wyników laboratoryjnych 4. stopnia związanych ze zmniejszeniem liczby neutrofili w grupie upadacytynibu. Jedno zdarzenie niepożądane związane z limfopenią zgłoszono w grupie otrzymującej 15 mg upadacytynibu. W grupie otrzymującej 15 mg upadacytynibu wystąpiły dwa przypadki nieprawidłowości laboratoryjnych 3. stopnia dotyczące obniżonej liczby limfocytów, natomiast w grupie otrzymującej upadacytytib nie wystąpiły żadne nieprawidłowości laboratoryjne 4. stopnia dotyczące obniżonej liczby limfocytów.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem związane ze wzrostem CPK odnotowano wyłącznie w grupie otrzymującej 15 mg upadacytynibu. W żadnej z grup terapeutycznych nie odnotowano nieprawidłowości laboratoryjnych 4. stopnia związanych ze wzrostem CPK. W zestawie analiz długoterminowych kontynuacja leczenia upadacytynibem była ogólnie związana z niewielkim wzrostem średniego stężenia kreatyniny w surowicy w grupie upadacytynibu, podobnym do obserwowanego w grupie placebo. Nie odnotowano żadnych nieprawidłowości laboratoryjnych związanych ze wzrostem stężenia kreatyniny stopnia 2., 3. lub 4. zarówno w grupie otrzymującej upadacytynib, jak i w grupie placebo.

W zestawie analiz długoterminowych nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami czynności nerek w grupie otrzymującej 15 mg upadacytynibu. W grupie placebo odnotowano jedno zdarzenie niepożądane związane z zaburzeniami czynności nerek (ostre uszkodzenie nerek).

Nie zgłoszono żadnych orzeczonych MACE związanych z leczeniem. Częstość występowania TEAE ocenionych jako inne zdarzenia sercowo-naczyniowe była podobna w grupach otrzymujących upadacytynib w dawce 15 mg i placebo. Jeden potwierdzony przypadek VTE (zatorowość płucna) zgłoszono w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 15 mg. Żadne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem nie zostały zakwalifikowane jako zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.

Zgłoszono przypadki TEAE związanych z nowotworami złośliwymi, z wyłączeniem NMSC, wyłącznie w grupach otrzymujących upadacytynib. TEAE związane z NMSC odnotowano w grupach otrzymujących 15 mg upadacytynibu i placebo, przy podobnej częstości występowania. Wskaźniki EAER dla zdarzeń TEAE związanych z zaburzeniami czynności wątroby były podobne w grupie otrzymującej 15 mg upadacytynibu (4,1 E/100 PY) i w grupie otrzymującej placebo (4,2 E/100 PY).

Ogólnie, wyniki analizy zmian parametrów lipidowych i parametrów życiowych z zestawu analiz długoterminowych były zasadniczo zgodne z wynikami z okresu 1.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30.

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania – dane długoterminowe z badania **SELECT-GCA**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	UPA 15 mg (N = 92) (PYs = 171,4)	PLC (N = 43) (PYs = 72,3)
			Zdarzenia (E/100 PY)	Zdarzenia (E/100 PY)
EAER				
SELECT-GCA (EMA EPAR 2025)	Ciężkie zakażenia	Do 104 tyg.	5 (2,9)	5 (6,9)
	Zakażenie oportunistyczne z wyłączeniem gruźlicy i półpaśca [#]		1 (0,6)	1 (1,4)
	Półpasiec		7 (4,1)	2 (2,8)
	Aktywna gruźlica		0	0
	Orzeczona perforacja przewodu pokarmowego		0	0
	Niedokrwistość		12 (7,0)	4 (5,5)
	Neutropenia		0	0
	Limfopenia		1 (0,6) ^{##}	0
	Zaburzenie czynności nerek		0	1 (1,4)
	Zaburzenia wątroby		7 (4,1)	3 (4,2)
	Podwyższenie CPK		8 (4,7)	0
EAIR [^]				
SELECT-GCA (EMA EPAR 2025)	Nowotwory ogółem	Do 104 tyg.	6/166,1 (3,6)	2/71,4 (2,8)
	NMSC ^{&}		5/167,8 (3,0)	2/71,4 (2,8)
	Nowotwory z wyłączeniem NMSC		2/169,2 (1,2) ^{***}	0/72,3
	Chłoniak		0/171,4	0/72,3
	Orzeczone MACE [*]		0/171,4	0/72,3
	Orzeczone zdarzenia zatorowo- zakrzepowe (niekardiologiczne, nie-CNS)		1/171,4 (0,6)	0/72,3
	VTE ^{**}		1/171,4 (0,6) ^{^^}	0/72,3
	Inne zakrzepy żyłne		0/171,4	0/72,3
	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, tętnicze		0/171,4	0/72,3

Skróty: CNS – centralny układ nerwowy; EAER – wskaźnik zdarzeń skorygowany o ekspozycję, EAIR – wskaźnik zachorowalności skorygowany o ekspozycję

[^]Przedstawiono jako n/PY (n/100 PY). Zgłaszano dla następujących AESI: nowotwory (NMSC, nowotwory z wyłączeniem NMSC i chłoniak) orzeczone MACE oraz orzeczone zdarzenia zatorowo-zakrzepowe.

^{^^}Chory miał wiele czynników ryzyka VTE, a czas do wystąpienia objawów wyniósł 745 dni (5 dni po ostatniej wizycie w ramach badania). Zdarzenie to było poważne i ciężkie, ale nie spowodowało

przerwania stosowania badanego leku. Badacz uznał, że zdarzenie to mogło być związane z upadacytynibem.

*MACE jest definiowane jako zgon sercowo-naczyniowy, zawał mięśnia sercowego bez zgonu i udar bez zgonu.

**VTE obejmuje zakrzepicę żył głębokich i zatorowość płucną (prowadzącą i nie prowadzącą do zgonu).

***Nowotwory złośliwe z wyłączeniem NMSC obejmowały 1 przypadek czerniaka plamistego (ten sam przypadek opisany był w podsumowaniu okresu 1.) i raka prostaty w grupie otrzymującej 15 mg upadacytynibu. Żadne z tych zdarzeń nie zostało uznane przez badacza za mające uzasadnione prawdopodobieństwo związku z upadacytynibem. Zdarzenia spowodowały przerwanie stosowania badanego leku, z wyjątkiem czerniaka plamistego (jak wspomniano w podsumowaniu okresu 1.). Chory z rakiem prostaty miał czynnik ryzyka w postaci bycia byłym palaczem.

#w grupie UPA: 1 przypadek kandydozy przełyku a w grupie placebo: 1 przypadek zakażenia grzybem *Aspergillus*. Zakażenie grzybem *Aspergillus* miało charakter ciężki i doprowadziło do przerwania stosowania badanego leku. Według MAH kandydoza przełyku miała charakter umiarkowany i nie spowodowała przerwania stosowania badanego leku.

##Zdarzenie to miało charakter ciężki, badacz uznał, że istnieje uzasadnione prawdopodobieństwo, iż było ono związane ze stosowaniem upadacytynibu, i ustąpiło bez konieczności przerwania stosowania badanego leku.

&Zgłoszone zdarzenia obejmowały raka płaskonabłonkowego skóry (5 zdarzeń w grupie otrzymującej 15 mg upadacytynibu) oraz raka podstawnokomórkowego (2 zdarzenia w grupie placebo oraz 1 zdarzenie w grupie otrzymującej 15 mg upadacytynibu). Większość zdarzeń została uznana przez badacza za nie mającą uzasadnionego związku z upadacytynibem (lub odpowiednikiem placebo) i żadne zdarzenie nie spowodowało przerwania stosowania badanego leku. Wiek chorych wynosił od 65 do 74 lat, a czas do wystąpienia zdarzeń NMSC wynosił od około 12 do 20 miesięcy.

8. Ocena bezpieczeństwa UPA w badaniu RWE – *Loricera 2024*

Profil bezpieczeństwa w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej został oceniony na podstawie wyników uzyskanych w badaniu *Loricera 2024*. Wyniki przedstawiono na podstawie jednej publikacji pełnotekstowej [Loricera 2024]. Dane przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 24 mies. Mediana (IQR) okresu obserwacji wyniosła 11 (6; 15,5) miesięcy.

Analizą objęto zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia w grupie UPA 15 mg.

8.1. Profil bezpieczeństwa

W czasie 24 miesięcy badania RWE *Loricera 2024* wśród chorych stosujących UPA 15 mg wystąpiły dwa zdarzenia niepożądane, oba skutkowały przerwaniem leczenia. Jedno dotyczyło kobiety w wieku 67 lat (półpasiec rozsiany). Drugie natomiast dotyczyło mężczyzny w wieku 72 lat (glejak wielopostaciowy) i zostało odnotowane w czasie 6 mies. po rozpoczęciu leczenia UPA.

Podczas obserwacji nie odnotowano żadnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, MACE ani istotnych cytopenii. Nie zgłoszono również żadnych przypadków trwałej utraty wzroku związanej z GCA.

Tabela 31.
Zdarzenia niepożądane występujące w czasie badania *Loricera 2024*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg	
			n (%)	N
AE ogółem				
Loricera 2024	24 mies.	Zdarzenia niepożądane ogółem	2 (20,0)	10
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem	2 (20,0)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Loricera 2024	24 mies.	Półpasiec rozsiany	1 (10,0)	10
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
Loricera 2024	24 mies.	Glejak wielopostaciowy	1 (10,0)	10
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Loricera 2024	24 mies.	Istotna cytopenia	0 (0,0)	10

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg	
			n (%)	N
Zaburzenia w obrębie oka				
Loricera 2024	24 mies.	Trwała utrata wzroku związana z GCA	0 (0,0)	10
Zaburzenia naczyniowe				
Loricera 2024	24 mies.	MACE	0 (0,0)	10

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

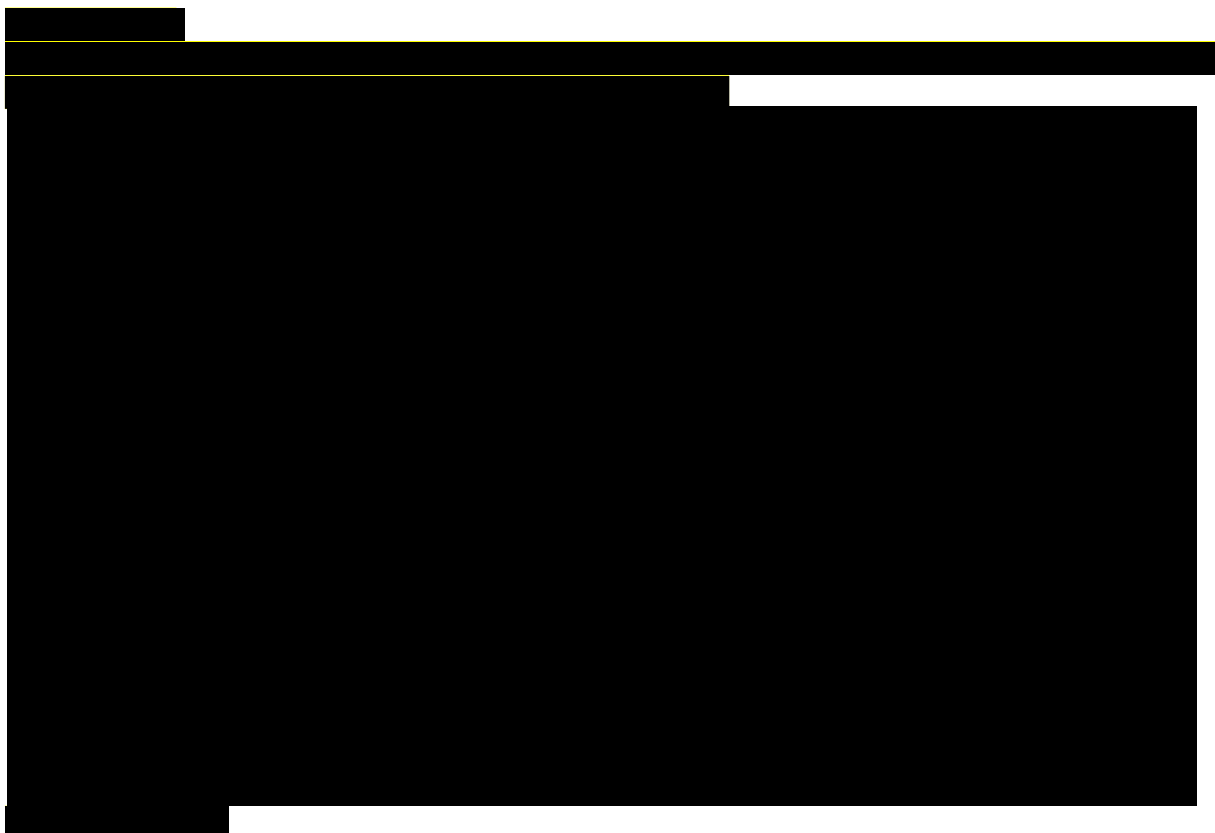
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



10. Ocena stosunku korzyści do ryzyka na podstawie dokumentu *EMA EPAR 2025*

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowania UPA u chorych na GCA przedstawiono na podstawie badania *SELECT-GCA* z dokumentu *EMA EPAR 2025*.

W badaniu *SELECT-GCA* wykazano, że 15 mg UPA raz dziennie, stosowanego w połączeniu z 26.-tygodniowym schematem redukcji GKS, istotnie zwiększał odsetek chorych osiągających trwałą remisję w 52. tygodniu leczenia w porównaniu z PLC (46,4% vs 29,0%). Również w przypadku bardziej rygorystycznego kryterium — tzw. remisji całkowitej, obejmującej dodatkowo normalizację parametrów zapalnych (OB i CRP) — odnotowano wyraźną przewagę UPA (37,1% vs 16,1%). Co istotne, chorzy leczeni UPA wymagali mniejszej całkowitej dawki GKS, co potwierdza jego potencjał jako leku oszczędzającego GKS.

Wyniki te są obiecujące. W badaniu odnotowano jednak stosunkowo wysoki odsetek chorych, którzy przerwali leczenie, a schematy redukcji GKS różniły się między grupami, co utrudnia bezpośrednie porównanie skumulowanej ekspozycji na GKS. Ponadto dane dotyczące bezpieczeństwa po pierwszym roku leczenia są ograniczone — tylko 92 chorych kontynuowało terapię w okresie przedłużonym.

W przypadku oceny bezpieczeństwa, profil działań niepożądanych UPA w populacji GCA był zgodny z wcześniejszymi obserwacjami w innych wskazaniach. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia, w tym zakażenia dróg moczowych, COVID-19 i zapalenie płuc. Częstość występowania ciężkich zakażeń była niższa w grupie UPA niż w grupie placebo. Odnotowano również większą częstość występowania półpaśca w grupie aktywnego leczenia, co jest zgodne z wcześniejszymi obserwacjami dla inhibitorów JAK.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe występowały w podobnym odsetku w obu grupach, jednak większość przypadków była ciężka oraz o ciężkim nasileniu i dotyczyła chorych z czynnikami ryzyka. Odnotowano również nieco większą liczbę złamań w grupie UPA, mimo, że chorzy ci otrzymywali mniejsze dawki GKS. Może to sugerować wpływ innych czynników, takich jak wiek, wcześniejsze leczenie GKS czy osteoporoza.

W badaniu zarejestrowano pięć zgonów — trzy w grupie UPA (w tym jeden niewyjaśniony) i dwa w grupie PLC. Zgony z powodu COVID-19 oraz z powodu wystąpienia udaru nie zostały

uznane za mające związek z badanym lekiem, przy czym zgon z powodu udaru wystąpił około 60 dni po zakończeniu leczenia. Dodatkowo jeden zgon, który nie został wyjaśniony, wystąpił u 80.-letniego mężczyzny z licznymi chorobami współistniejącymi. Po niemal roku leczenia chory zgłosił ostre bóle brzucha, nudności oraz nasilające się w nocy wymioty. Pomimo wezwania zespołu ratunkowego nie udało się go uratować. Sekcja zwłok nie została przeprowadzona. Badacz uznał, że zdarzenia te mogły mieć potencjalny związek z lekiem badanym, jednak dostępne dane są niewystarczające do przeprowadzenia jednoznacznej oceny. W związku z czym uznano, że przypadek ten nie budzi dalszych obaw.

Według danych przedstawionych w dokumencie *EMA EPAR 2025*, do **ważnych zidentyfikowanych zagrożeń** związanych ze stosowaniem leku Rinvoq® należą:

- ciężkie i oportunistyczne zakażenia, w tym gruźlica;
- półpasiec;
- nowotwory skórny inne niż czerniak;
- perforacja przewodu pokarmowego.

Wśród **ważnych potencjalnych zagrożeń** wskazano w dokumencie *EMA EPAR 2025*:

- nowotwory złośliwe inne niż nowotwory skóry inne niż czerniak;
- MACE;
- VTE;
- uszkodzenia wątroby wywołane lekami;
- wady płodu i ekspozycji *in utero*;
- złamania.

Do **brakujących informacji** na temat zagrożeń związanych ze stosowaniem UPA w dokumencie *EMA EPAR 2025* zaliczono:

- stosowanie u osób ≥ 75 r.ż.;
- stosowanie u chorych z przewlekłym, nieleczonym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B lub C;
- stosowanie u chorych z niewydolnością wątroby o nasileniu umiarkowanym;
- stosowanie u chorych z ciężką niewydolnością nerek;
- długoterminowe bezpieczeństwo stosowania;

- długoterminowe bezpieczeństwo stosowania u młodzieży z atopowym zapaleniem skóry.

Podsumowując, UPA 15 mg raz dziennie wykazuje istotną skuteczność w leczeniu GCA, zarówno pod względem indukcji remisji, jak i redukcji ekspozycji na GKS. Profil bezpieczeństwa jest dobrze znany i nie ujawnia nowych, nieoczekiwanych zagrożeń. Zagrożenia związane z leczeniem są odpowiednio opisane w dokumentacji produktu leczniczego i objęte działaniami dotyczącymi zarządzania ryzykiem.

W związku z tym stosunek korzyści do ryzyka dla UPA w leczeniu GCA u dorosłych chorych oceniono jako pozytywny.

11. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- *ChPL Rinvoq®* [ChPL Rinvoq®]
- dokument *FDA 2025* [FDA 2025]
- dane ze strony internetowej *ADRReports* [ADRRepors 2026]
- dane ze strony internetowej WHO UMC [WHO UMC 2026]
- dane ze strony internetowej AEMS [AEMS 2026].

11.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

11.1.1. Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności

Upadacytytib należy stosować, gdy nie są dostępne inne odpowiednie alternatywne metody leczenia w przypadku następujących grup chorych:

- w wieku 65 lat i starszych;
- z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego lub innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego w wywiadzie (takimi jak osoby palące obecnie lub osoby palące długotrwale w przeszłości);
- z czynnikami ryzyka nowotworu złośliwego (np. nowotwór złośliwy obecnie lub w wywiadzie).

Stosowanie u chorych w wieku 65 lat i starszych

Biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko MACE, nowotworów złośliwych, ciężkich zakażeń i śmiertelności, niezależnie od przyczyny u chorych w wieku 65 lat i starszych, co obserwowano w dużym randomizowanym badaniu TOF (innego inhibitora JAK), UPA należy stosować u tych chorych jedynie wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

U chorych w wieku 65 lat i starszych istnieje podwyższone ryzyko działań niepożądanych podczas podawania UPA w dawce 30 mg raz na dobę. W związku z tym dla tej grupy chorych zalecana dawka w przypadku długotrwałego stosowania wynosi 15 mg raz na dobę.

Produkty lecznicze o działaniu immunosupresyjnym

W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o silnym działaniu immunosupresyjnym, takimi jak azatiopryna, 6-merkaptopuryna, cyklosporyna, takrolimus i leki biologiczne z grupy leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby lub inne inhibitory JAK i nie zaleca się go, ponieważ nie można wykluczyć ryzyka addytywnego działania immunosupresyjnego.

Ciężkie zakażenia

Zgłaszano ciężkie i niekiedy powodujące zgon zakażenia u chorych otrzymujących UPA. Ciężkie zakażenia najczęściej zgłaszane w związku ze stosowaniem UPA to zapalenie płuc i zapalenie tkanki łącznej. U chorych otrzymujących UPA zgłaszano przypadki bakteryjnego zapalenia opon mózgowych i posocznicy. W związku ze stosowaniem UPA zgłaszano takie zakażenia oportunistyczne jak gruźlica, półpasiec obejmujący wiele dermatomów, kandydoza jamy ustnej/przełyku i kryptokokoza. Leczenia UPA nie należy rozpoczynać u chorych z czynnym, ciężkim zakażeniem, w tym z zakażeniami miejscowymi. Przed rozpoczęciem stosowania UPA należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia u chorych:

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

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

Większą częstość występowania ciężkich zakażeń obserwowano po podaniu UPA w dawce 30 mg w porównaniu z UPA w dawce 15 mg.

W związku z częstszym występowaniem zakażeń u chorych w podeszłym wieku oraz ogólnie u chorych z cukrzycą należy zachować ostrożność podczas leczenia chorych w podeszłym wieku oraz chorych z cukrzycą. U osób w wieku 65 lat i starszych UPA należy stosować jedynie wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

Gruźlica

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

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

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

Reaktywacja zakażeń wirusowych

Podczas badań klinicznych zgłaszano reaktywację zakażeń wirusowych, w tym przypadki reaktywacji zakażeń wirusem *Herpes* (np. półpasiec). Wydaje się, że ryzyko wystąpienia półpaśca jest większe u Japończyków leczonych UPA. Jeśli u chorego wystąpi półpasiec, należy rozważyć przerwanie leczenia UPA do czasu ustąpienia epizodu.

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

Szczepienia

Dane dotyczące odpowiedzi na szczepionki żywe u chorych otrzymujących UPA nie są dostępne. Nie zaleca się stosowania żywych, atenuowanych szczepionek podczas leczenia UPA lub bezpośrednio przed jego rozpoczęciem. Przed rozpoczęciem leczenia UPA zaleca się, aby u chorych przeprowadzono wszystkie szczepienia, w tym profilaktyczne szczepienia przeciw półpaścowi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz obowiązującym kalendarzem szczepień.

Nowotwory złośliwe

U chorych otrzymujących inhibitory JAK, w tym UPA, zgłaszano chłoniaka i inne nowotwory złośliwe.

Większą częstość występowania nowotworów złośliwych obserwowano u chorych otrzymujących UPA w dawce 30 mg niż u chorych otrzymujących UPA w dawce 15 mg.

U chorych w wieku 65 lat i starszych, którzy palą tytoń obecnie lub palili go długotrwale w przeszłości, oraz chorych mających inne czynniki ryzyka nowotworu złośliwego (np. obecna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa w wywiadzie) UPA należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

Rak skóry niebędący czerniakiem

U chorych leczonych UPA zgłaszano przypadki niemelanocytowych nowotworów skóry. Większą częstość występowania raka skóry niebędącego czerniakiem obserwowano w przypadku UPA w dawce 30 mg w porównaniu z UPA w dawce 15 mg. U wszystkich chorych, zwłaszcza tych z czynnikami ryzyka wystąpienia raka skóry, zaleca się okresowe badania skóry.

Nieprawidłowości hematologiczne

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

Perforacja przewodu pokarmowego

W badaniach klinicznych oraz w praktyce po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano przypadki zapalenia uchyłków i perforacji przewodu pokarmowego. Upadacytynib należy stosować z zachowaniem ostrożności u chorych, u których może wystąpić ryzyko perforacji przewodu pokarmowego, np. u chorych z chorobą uchyłkową, z zapaleniem uchyłków w wywiadzie lub przyjmujących niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kortykosteroidy lub opioidy.

Ciężkie niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe

W badaniach klinicznych UPA obserwowano występowanie MACE.

U chorych w wieku 65 lat i starszych, którzy palą tytoń obecnie lub palili go długotrwale w przeszłości, oraz chorzy z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego lub innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego w wywiadzie UPA należy stosować jedynie wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

Lipidy

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

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

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

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

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

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

W badaniach klinicznych UPA obserwowano zdarzenia w postaci zakrzepicy żył głębokich (DVT) i zatorowości płucnej (PE).

U chorych z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowymi lub występowania nowotworu złośliwego UPA należy stosować jedynie wtedy, gdy nie są dostępne inne odpowiednie alternatywne metody leczenia. U chorych ze znanymi czynnikami ryzyka innego niż sercowo-naczyniowe lub wystąpienia nowotworów złośliwych UPA należy stosować z zachowaniem ostrożności. Czynniki ryzyka inne niż sercowo-naczyniowe lub wystąpienie nowotworu złośliwego to przebyta VTE, chorzy poddawani dużym zabiegom chirurgicznym, unieruchomieni, stosujący skojarzone hormonalne leki antykoncepcyjne lub hormonalną terapię zastępczą oraz dziedziczne zaburzenia krzepnięcia krwi. Chorych należy okresowo ponownie oceniać w trakcie leczenia UPA pod kątem zmian ryzyka VTE. Należy niezwłocznie ocenić chorych z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi VTE oraz zakończyć leczenie u chorych z podejrzeniem VTE niezależnie od dawki.

Niedrożność żył siatkówki

U chorych leczonych inhibitorami JAK, w tym UPA, zgłaszano niedrożność żył siatkówki. Należy poinformować chorych, aby niezwłocznie zwrócili się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na niedrożność żył siatkówki.

Reakcje nadwrażliwości

U chorych otrzymujących UPA obserwowano ciężkie reakcje nadwrażliwości, takie jak anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy. W przypadku wystąpienia istotnej klinicznie reakcji nadwrażliwości należy odstawić leczenie UPA i zastosować odpowiednią terapię.

Hipoglikemia u chorych leczonych na cukrzycę

Istnieją doniesienia o hipoglikemii po rozpoczęciu stosowania inhibitorów JAK, w tym UPA, u chorych leczonych na cukrzycę. W przypadku wystąpienia hipoglikemii może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych.

Pozostałości leków w kale

U chorych przyjmujących UPA odnotowano przypadki pozostałości leku w kale lub worku stomijnym. Większość raportów opisywała anatomiczne (np. ileostomia, kolostomia, resekcja jelit) lub czynnościowe zaburzenia żołądkowo-jelitowe ze skróconym czasem pasażu żołądkowo-jelitowego. Chorych należy poinstruować, aby skontaktowali się z fachowym personelem medycznym, jeśli pozostałości leku są wielokrotnie obserwowane. Chorzy powinni być monitorowani klinicznie, a w przypadku niewystarczającej odpowiedzi terapeutycznej należy rozważyć alternatywne metody leczenia.

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic

Upadacytynibu w monoterapii nie należy stosować w leczeniu ostrych nawrotów choroby, ponieważ skuteczność w takich przypadkach nie została określona. Kortykosteroidy należy podawać zgodnie z oceną medyczną i zaleceniami dotyczącymi praktyki klinicznej.

Podawanie UPA w skojarzeniu z inhibitorami CYP3A4

Ekspozycja na UPA jest zwiększona, kiedy podawany jest w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP3A4 (takimi jak ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, worykonazol, klarytromycyna i grejpfrut). W badaniu klinicznym, podawanie UPA w skojarzeniu z ketokonazolem spowodowało zwiększenie wartości C_{max} i AUC upadacytynibu odpowiednio o 70% i 75%. U chorych przewlekłe leczonych silnymi inhibitorami CYP3A4 UPA w dawce 15 mg raz na dobę należy stosować z zachowaniem ostrożności. Należy rozważyć zastosowanie innych leków niż silne inhibitory CYP3A4, gdy są one stosowane przez dłuższy okres. W trakcie leczenia UPA należy unikać jedzenia żywności i picia napojów zawierających grejpfruta.

Podawanie UPA w skojarzeniu z induktorami CYP3A4

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

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

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 4 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki UPA. Dzieci i młodzież płci żeńskiej i (lub) ich rodzice bądź opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności skontaktowania się z lekarzem prowadzącym, gdy u chorej wystąpi pierwsza miesiączka podczas przyjmowania UPA.

Ciąża, karmienie piersią i płodność

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania UPA u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Upadacytynib wykazywał działanie teratogenne u szczurów i królików powodując zmiany kostne u płodów szczurów i w sercu płodów królików w przypadku narażenia *in utero*. Upadacytynib jest przeciwwskazany w okresie ciąży. Jeśli chora zajdzie w ciążę w czasie leczenia UPA, należy poinformować rodziców o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Nie wiadomo, czy UPA lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie UPA do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Upadacytynib nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie UPA, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści leczenia dla matki.

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

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Upadacytynib może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ podczas leczenia produktem Rinvoq® mogą wystąpić zawroty głowy nieukładowe oraz układowe.

11.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów i spondyloartropatii osiowej najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$ chorych w co najmniej jednym wskazaniu z najwyższą częstością wśród przedstawionych wskazań) podczas stosowania UPA w dawce 15 mg były zakażenia górnych dróg oddechowych (19,5%), zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK) (8,6%), zwiększona aktywność transaminazy alaninowej (4,3%), zapalenie oskrzeli (3,9%), nudności (3,5%), neutropenia (2,8%), kaszel (2,2%), zwiększona aktywność transaminazy asparaginianowej (2,2%) i hipercholesterolemia (2,2%).

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$ chorych) podczas stosowania UPA w dawce 15 mg lub 30 mg były: zakażenie górnych dróg oddechowych (25,4%), trądzik (15,1%), opryszczka pospolita (8,4%), ból głowy (6,3%), zwiększona aktywność CPK we krwi (5,5%), kaszel (3,2%), zapalenie mieszków włosowych (3,2%), ból brzucha (2,9%), nudności (2,7%), neutropenia (2,3%), gorączka (2,1%) i grypa (2,1%).

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych leczenia indukcyjnego i podtrzymującego we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobie Leśniowskiego-Crohna najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 3\%$ chorych) podczas stosowania UPA w dawkach 45 mg, 30 mg lub 15 mg były zakażenie górnych dróg oddechowych (19,9%), gorączka (8,7%), zwiększona aktywność CPK we krwi (7,6%), niedokrwistość (7,4%), ból głowy (6,6%), trądzik (6,3%), półpasiec (6,1%), neutropenia (6,0%), wysypka (5,2%), zapalenie płuc (4,1%), hipercholesterolemia (4,0%), zapalenie oskrzeli (3,9%), zwiększona aktywność transaminazy asparaginianowej (3,9%), zmęczenie (3,9%), zapalenie mieszków włosowych (3,6%), zwiększona aktywność transaminazy alaninowej (3,5%), opryszczka pospolita (3,2%) oraz grypa (3,2%).

Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były ciężkie zakażenia.

Profil bezpieczeństwa stosowania UPA podczas długotrwałego leczenia był ogólnie podobny do profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie kontrolowanym placebo we wszystkich wskazaniach.

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

Tabela 44.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych upadacytynibem

	Upadacytynib	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych*	Bardzo często
	Zapalenie oskrzeli*	Często
	Półpasiec*	
	Opryszczka*	
	Zapalenie mieszków włosowych	
	Grypa	
	Zakażenie układu moczowego	Niezbyt często
	Zapalenie płuc*	
	Kandydoza jamy ustnej	
	Zapalenie uchyłków	
	Posocznica	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rak skóry niebędący czerniakiem**	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość*	Często
	Neutropenia*	
	Limfopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego	Pokrzywka	Niezbyt często
	Ciężkie reakcje nadwrażliwości* ^	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipercholesterolemia*	Często
	Hiperlipidemia*	
	Hipertriglicerydemia	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy*	Bardzo często
	Zawroty głowy nieukładowe (ang. <i>dizziness</i>)	Często
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy układowe (ang. <i>vertigo</i>)*	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha*	Często
	Nudności	
	Perforacja przewodu pokarmowego^^	Niezbyt często
	Trądzik*	Często

	Upadacytynib	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka*	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Często
	Gorączka	
	Obrzęk obwodowy* §	
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych	Zwiększona aktywność CPK we krwi	Często
	Zwiększona aktywność AIAT	
	Zwiększona aktywność AspAT	
	Zwiększenie masy ciała	

Skróty: AIAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa; CPK – fosfokinaza kreatynowa

*przedstawione jako termin zgrupowany

**większość zdarzeń zgłaszano jako rak podstawniokomórkowy i rak płaskonabłonkowy skóry

^ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcja anafilaktyczna i obrzęk naczynioruchowy

^^częstość występowania na podstawie badań klinicznych w chorobie Leśniowskiego-Crohna

§częstość występowania na podstawie badania dotyczącego olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic

11.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic

Zasadniczo profil bezpieczeństwa stosowania obserwowany u chorych z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic leczonych UPA w dawce 15 mg był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania UPA.

Ciężkie zakażenia

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym częstość występowania ciężkich zakażeń w czasie 52 tygodni wynosiła 5,7% w grupie otrzymującej UPA w dawce 15 mg i 10,7% w grupie otrzymującej PLC. Długookresowa częstość występowania ciężkich zakażeń w grupie otrzymującej UPA w dawce 15 mg wynosiła 2,9 zdarzenia na 100 pacjentolat.

Zakażenia oportunistyczne (z wyłączeniem gruźlicy)

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym częstość występowania zakażeń oportunistycznych (z wyłączeniem gruźlicy i półpaśca) w czasie 52 tygodni wynosiła 1,9% w grupie otrzymującej UPA w dawce 15 mg i 0,9% w grupie otrzymującej PLC. Długookresowa częstość występowania zakażeń oportunistycznych (z wyłączeniem gruźlicy i półpaśca) w grupie otrzymującej UPA w dawce 15 mg wynosiła 0,6 zdarzenia na 100 pacjentolat.

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym częstość występowania półpaśca w czasie 52 tygodni wynosiła 5,3% w grupie otrzymującej UPA w dawce 15 mg i 2,7% w grupie otrzymującej PLC. Długookresowa częstość występowania półpaśca w grupie otrzymującej UPA w dawce 15 mg wynosiła 4,1 zdarzenia na 100 pacjentolat.

11.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA

Analiza dokumentu FDA wykazała, że ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem upadacytyribu są zgodne z opisanymi szczegółowo w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* i obejmują:

- ciężkie zakażenia;
- nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne;
- MACE;
- zakrzepica;
- reakcje nadwrażliwości;
- perforacje przewodu pokarmowego;
- nieprawidłowości laboratoryjne (w tym, neutropenia, limfopenia, niedokrwistość, stężenie lipidów oraz stężenie enzymów wątrobowych);
- toksyczność dla zarodka i płodu;
- szczepienia;
- pozostałości leku w kale.

Dodatkowo w dokumencie *FDA 2025* przedstawiono śmiertelność jako ostrzeżenie i specjalny środek ostrożności podczas terapii UPA.

Śmiertelność

W dużym, randomizowanym badaniu porejestacyjnym oceniającym bezpieczeństwo innego inhibitora JAK u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów w wieku 50 lat i starszych, posiadających co najmniej jeden czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, zaobserwowano wyższy wskaźnik zgonów z jakiegokolwiek przyczyny, w tym nagłych zgonów sercowo-naczyniowych, u chorych leczonych inhibitorem JAK w porównaniu z chorymi otrzymującymi

blokery TNF. Przed rozpoczęciem lub kontynuowaniem terapii UPA należy rozważyć korzyści i ryzyko dla danego chorego.

11.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z baz ADRReports, WHO UMC oraz AEMS

Na stronach internetowych ADRReports, WHO UMC oraz AEMS odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania upadacytynibu. Zgromadzone dane obejmują wszystkie wskazania, w których stosowany jest UPA, a więc nie odnoszą się wyłącznie do analizowanej populacji. Należy podkreślić, że informacje zamieszczone na tych stronach internetowych **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazach ADRReports, WHO UMC i AEMS należały zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych.

Poniżej zaprezentowano najczęściej występujące zdarzenia niepożądane.

Tabela 45.

Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazach ADRReports, WHO i AEMS u chorych leczonych upadacytynibem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReports (data zbierania danych w bazie: 03.05.2026 r.)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	3 409
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	3 060
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2 389
Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych	2 243
Zaburzenia żołądka i jelit	2 156
Baza WHO (data zbierania danych w bazie: 03.05.2026 r.)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	29 606
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	22 578
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	18 127
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	12 547

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia żołądka i jelit	12 418
Baza AEMS (data zbierania danych w bazie: 08.05.2026 r.)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	23 759
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	19 144
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	16 407
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	16 238
Zaburzenia żołądka i jelit	11 586

Data przeszukania: 08.05.2026 r.

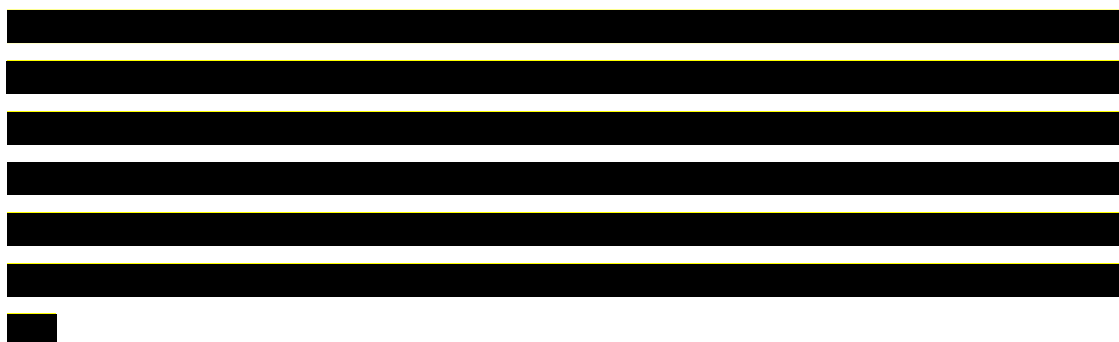
Źródło: opracowanie własne na podstawie danych ze stron internetowych *ADRReports*, *WHO UMC* i *AEMS* [ADRReports 2026, WHO UMC 2026, AEMS 2026]

12. Ograniczenia

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

- populacja docelowa obejmuje chorych po zastosowanej terapii standardowej. U około 70% chorych uczestniczących w badaniu *SELECT-GCA* występowało nowo rozpoznane GCA, co stanowi ograniczenie analizy. Należy jednak podkreślić, iż w raporcie uwzględniono dostępne wyniki analiz w podgrupach chorych, wyodrębnionych m.in. z uwagi na status GCA (choroba nawrotowa vs nowo rozpoznana);
- wnioskowanie na temat porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa UPA względem GKS zostało przeprowadzone na podstawie wyników badania *SELECT-GCA*. W badaniu *SELECT-GCA* nie uczestniczyli jednak chorzy po niepowodzeniu terapii TOC. Jako dodatkowe źródło danych w raporcie HTA uwzględniono wyniki badania retrospektywnego *Loricera 2024*, w którym 10 chorych stosowało upadacytynib a 90% z nich miało wcześniejsze niepowodzenie terapii tocilizumabem. Badanie to nie pozwala jednak na porównanie upadacytynibu ze zdefiniowanym w tej populacji chorych komparatorem (GKS). Należy podkreślić, iż przedstawione w raporcie dane wskazują, iż skuteczność UPA u chorych z nawrotowym GCA, po niepowodzeniu terapii TOC (wyniki badania *Loricera 2024*) jak i u chorych w większości z nowo rozpoznany GCA, bez niepowodzenia wcześniej terapii TOC (badaniu *SELECT-GCA*) jest zbliżona. W związku z tym uznano, iż zasadne jest wnioskowanie na temat porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa UPA względem GKS na podstawie wyników badania *SELECT-GCA*. w badaniu *SELECT-GCA* chorzy jako leczenie wspomagające otrzymywali w obu grupach prednizon należący do grupy GKS;

[Redacted text block]



Autorzy badań pierwotnych włączonych do niniejszej analizy jako ograniczenia wskazali także:

- w badaniu *SELECT-GCA*:
 - zarejestrowano wyższy niż oczekiwano odsetek chorych, którzy przerwali leczenie (18,7%). Odsetek chorych, którzy przerwali przyjmowanie leku badanego w okresie 1., wyniósł 25,8% w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg w porównaniu z 36,6% w grupie otrzymującej PLC. Te wysokie odsetki mogą być wg autorów badania związane z prowadzeniem badania podczas pandemii COVID-19, kiedy starsi chorzy byli mniej skłonni do opuszczania swoich domów w celu odwiedzenia ośrodków badawczych, oraz faktem, iż zatwierdzono terapię TOC w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic, co mogło skłonić niektórych chorych do wyboru już zarejestrowanej terapii. Jednakże w badaniu wzięło udział ponad 400 chorych, co stanowi dużą próbę jak na stosunkowo rzadką chorobę. Ponadto chorzy, którzy przedwcześnie przerwali leczenie badane (upadacytynib lub placebo) lub u których brakowało oceny, zostali sklasyfikowani jako osoby nieodpowiadające na leczenie;
 - wskaźniki częstości występowania działań niepożądanych związanych z GKS należy interpretować z ostrożnością, ponieważ ich związek z GKS został określony przez badacza. Przyszłe badania mogą skorzystać z niezależnej oceny zdarzeń niepożądanych lub systematycznego narzędzia do oceny związku zdarzeń niepożądanych z GKS;
 - porównanie skumulowanej dawki steroidów w grupie otrzymującej upadacytynib i placebo jest utrudnione ze względu na różny okres stopniowego zmniejszania dawki steroidów w grupie otrzymującej lek aktywny w porównaniu z grupą placebo, tj. określony 26.-tygodniowy w porównaniu z 52.-tygodniowym okresem zmniejszania dawki kortykosteroidów;

- obserwacja w badaniu *SELECT-GCA* trwała 12 mies. Informacje przedstawione w publikacji *EMA EPAR 2025* wskazują, iż prowadzona jest ocena przedłużona, której celem jest ocena bezpieczeństwa i skuteczności kontynuacji leczenia upadacytynibem w utrzymaniu remisji u chorych z GCA, którzy osiągnęli remisję w okresie 1. w badaniu *SELECT-GCA*. Ostateczny raport planowany jest na I kw. 2026 r., a docelowy termin złożenia ostatecznego raportu do EMA na II kw. 2026 r. [EMA EPAR 2025]. Nie odnaleziono opublikowanych danych dotyczących długoterminowej oceny skuteczności UPA z fazy przedłużonej badania *SELECT-GCA*. W analizie przedstawiono jednak długoterminowe dane dla oceny bezpieczeństwa – na podstawie dostępnych wyników z dokumentu *EMA EPAR 2025*. Wyniki dla fazy przedłużonej są istotne biorąc pod uwagę potencjalnie zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic;
- w badaniu *Loricera 2024*:
 - retrospektywny charakter badania, może wprowadzać błąd systematyczny związany z brakiem części danych oraz stosunkowo małą liczebnością próby;
 - autorzy nie mieli dostępu do pełnej dokumentacji dotyczącej indywidualnych schematów odstawienia prednizonu, co uniemożliwiło dokładne obliczenie skumulowanej dawki GKS – kluczowego wskaźnika w ocenie skuteczności leczenia GCA. Jednakże w publikacji zawarto informacje o kluczowych zdarzeniach dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa chorych na GCA takich jak remisja, nawroty, zdarzenia niepożądane lub przerwanie leczenia z jakiegokolwiek przyczyny, co czyni przeprowadzone oszacowania wiarygodnymi.

[illegible]

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

Skuteczność i bezpieczeństwo UPA oceniono w oparciu o badanie *SELECT-GCA* – randomizowane, podwójnie zaślepiione i kontrolowane placebo badanie, obejmujące dorosłych chorych w wieku co najmniej 50 lat z rozpoznaniem nowego lub nawracającego GCA.

Badanie składało się z dwóch okresów. W okresie 1. oceniano upadacytynib w dawce 15 mg raz na dobę i 7,5 mg raz na dobę w połączeniu z 26.-tygodniowym schematem zmniejszania dawki GKS w porównaniu z placebo w połączeniu z 52.-tygodniowym schematem zmniejszania dawki GKS. Okres 2. jest w toku i ma na celu ocenę bezpieczeństwa upadacytynibu u wszystkich chorych, którzy weszli do okresu 2., oraz skuteczność kontynuowania lub odstawienia upadacytynibu w utrzymaniu remisji.

W raporcie uwzględniono także badanie obserwacyjne *Loricera 2024* oceniające skuteczność UPA w rzeczywistej praktyce klinicznej.



13.1. Ocena skuteczności UPA 15 mg

Dane z badania RCT

W badaniu *SELECT-GCA* wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy. W badaniu *SELECT-GCA* przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dla grupy UPA 15 mg +26-tyg. GKS-T względem PLC + 52-tyg. GKS-T. **W wynikach posługiwano się, dla zachowania czytelności, skróconymi nazwami grup, tj. grupa UPA 15 mg i grupa PLC.**

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek chorych, u których uzyskano trwałą remisję w 52. tygodniu, zdefiniowaną jako brak objawów GCA od 12. do 52. tygodnia oraz przestrzeganie protokołu dotyczącego schematu zmniejszania dawki steroidu. Istotnie większy odsetek chorych osiągnął pierwszorzędowny punkt końcowy, jakim była trwała remisja, w 52. tygodniu w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg (46,4%) w porównaniu z grupą otrzymującą PLC+GKS-T. Wyniki analizy podgrup (płeć, wiek, rasa, wcześniejsze stosowanie inhibitora interleukiny-6, pierwsze wystąpienie lub nawrót olbrzymiokomórkowego zapalenia

tętnic, wyjściowa dawka kortykosteroidów oraz olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic z towarzyszącą polimialgią reumatyczną lub bez niej) dla pierwszorzędownego punktu końcowego wskazywały na spójność skuteczności upadacytynibu 15 mg w podgrupach i w ogólnej populacji.

W przypadku upadacytynibu 15 mg w porównaniu z PLC+GKS-T częściej osiągnięto nie tylko pierwszorzędowny punkt końcowy, ale także prawie wszystkie drugorzędowne punkty końcowe. Całkowita remisja do 24. tygodnia badania została osiągnięta przez ok. 57% chorych w grupie UPA 15 mg oraz ok. 32% chorych w grupie PLC+GKS-T. Do 52. tygodnia badania te odsetki wynosiły odpowiednio ok. 50% chorych oraz ok. 20%, co wskazuje na istotną statystycznie przewagę UPA 15 mg nad PLC+GKS-T ($p < 0,001$). W badaniu *SELECT-GCA* do 52. tygodnia zaobserwowano znamienne przewagę UPA 15 mg nad PLC+GKS-T w zakresie czasu do pierwszego zaostrzenia GCA, analizy odsetka chorych z ≥ 1 zaostrzeniem GCA oraz średniej liczby zaostrzeń GCA.

Wyniki dla każdego składnika utrzymującej się remisji w 52. tygodniu i utrzymującej się całkowitej remisji od 12. do 52. tygodnia były zgodne z wynikami dla odpowiednich złożonych punktów końcowych. Wynik dla drugorzędownego punktu końcowego, skumulowanej ekspozycji na kortykosteroidy do 52. tygodnia (mediana), wyniósł 1615,0 mg w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg i 2882,0 mg w grupie otrzymującej PLC+GKS-T. Upadacytynib 15 mg istotnie poprawił wynik w skali SF-36 PCS oraz wynik w skali FACIT-F.

Dane RWE

W badaniu *Loricera 2024* 10 chorych (29% uczestników badania) otrzymało UPA w dawce 15 mg/dobę. Skuteczność leczenia UPA była porównywalna do innych inhibitorów JAK – u chorych obserwowano poprawę objawów klinicznych i parametrów laboratoryjnych oraz możliwość zmniejszenia dawki prednizonu.

W grupie chorych stosujących UPA, 9 chorych było wcześniej leczonych antagonistami IL-6 (TOC lub sarilumabem). Terapia inhibitorami JAK została wprowadzona w większości przypadków z powodu nieskuteczności wcześniejszego leczenia. W czasie mediany 12. miesięcznej obserwacji zarówno remisję kliniczną jak i całkowitą remisję osiągnęło 4 (44,4%) z 9 chorych.

W momencie rozpoczęcia terapii inhibitorem JAK wskaźniki zapalne OB i CRP były w granicach normy. Mediana OB utrzymywała się w zakresie 5 – 10 mm/godz., a mediana wskaźnika CRP początkowo wynosiła 0,7 mg/dl i stopniowo malała w trakcie leczenia.

Dawka GKS w grupie chorych leczonych UPA wynosiła na początku badania ok. 13,1 mg/dzień, następnie stopniowo zmniejszała się i stabilizowała na poziomie ok. 5 mg/dzień w czasie 12 – 24 mies.

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie wyników skuteczności UPA z badań włączonych do analizy.

Tabela 46.
Podsumowanie wyników skuteczności UPA z badań włączonych do analizy

Badanie	Punkt końcowy	OBS	UPA 15 mg + GKS-T	N	PLC + GKS-T	N	IS
Dane z badania eksperymentalnego							
SELECT-GCA (Blockmans 2025)	Utrzymująca się remisja, n (%)	12 mies.	97 (46,4)	209	33 (29,0)	112	TAK p=0,002
	Utrzymująca się całkowita remisja, n (%)		78 (37,1)		18 (16,1)		TAK p<0,001
	Całkowita remisja, n (%)		105 (50,2)		22 (19,6)		TAK p<0,001
	Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia GCA, mediana (95% CI) [dni]		>365 (b/d)*		323 (249; >365*)		TAK p=0,003
	≥1 zaostrzenie choroby, n (%)		b/d** (34,3)		b/d** (55,6)		TAK p=0,001
	Zmiana wyniku oceny zmęczenia według kwestionariusza FACIT-F*** względem wartości początkowych, LSM (95% CI)		1,7 (0,2; 3,1)	123	-2,4 (-4,7; -0,1)	45	TAK p=0,004
	Zmiana względem wartości początkowych w zakresie PCS według kwestionariusza SF-36 [^] , LSM (95% CI)		2,5 (1,2; 3,8)	123	-1,3 (-3,3; 0,7)	44	TAK p=0,002
Dane z badania obserwacyjnego							
Loricera 2024	Remisja kliniczna, n (%)	1 mies.	6 (60,0)	10	n/d		
	Całkowita remisja kliniczna, n (%)	1 mies.	6 (60,0)				

Badanie	Punkt końcowy	OBS	UPA 15 mg + GKS-T	N	PLC + GKS-T	N	IS
	Przerwanie terapii w związku z nawrotem lub utrzymującą się aktywną chorobą, n (%)	24 mies.	2 (20,0)				

Definicje PK: Utrzymująca się remisja jest definiowana jako uzyskanie zarówno ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych GCA od tygodnia 12. do 52. włącznie, jak i stosowanie się do określonego w protokole schematu zmniejszania dawki kortykosteroidów. Utrzymująca się całkowita remisja jest definiowana jako uzyskanie braku obecności objawów przedmiotowych i podmiotowych GCA od tygodnia 12. do 52. włącznie, normalizacja OB (do < 30 mm/godz.; jeśli OB wynosi ≥ 30 mm/godz., a jego podwyższenie nie wynika z GCA, nadal możliwe jest spełnienie tego kryterium) od tygodnia 12. do tygodnia 52., normalizacja hsCRP do < 1 mg/dl bez wzrostów do ≥ 1 mg/dl (podczas 2 kolejnych wizyt) od tygodnia 12. do tygodnia 52. włącznie oraz stosowanie się do określonego w protokole schematu zmniejszania dawki kortykosteroidów. Całkowita remisja definiowana jest jako uzyskanie braku obecności objawów przedmiotowych i podmiotowych GCA, normalizacja OB (do ≤ 30 mm/godz.), normalizacja hsCRP do < 1 mg/dl oraz stosowanie się do określonego w protokole schematu zmniejszania dawki kortykosteroidów. Zaostrzenie GCA jest definiowane jako zdarzenie reprezentujące nawrót objawów przedmiotowych i podmiotowych GCA lub wynik pomiaru OB > 30 mm/godz., (wynikający z GCA), wymagające zwiększenia dawki kortykosteroidów, i jest brane pod uwagę po spełnieniu wszystkich 3 spośród następujących kryteriów: brak nawrotu objawów przedmiotowych i podmiotowych GCA, normalizacja OB oraz brak zwiększenia dawki kortykosteroidów. Chorzy, u których w trakcie oceny stwierdzono spełnienia wszystkich 3 kryteriów, są uznawani za chorych z nawrotem GCA. Czas do pierwszego zaostrzenia GCA jest liczony od momentu spełnienia powyższych trzech kryteriów. Chorzy, którzy nie spełnili wszystkich 3 kryteriów i nigdy nie wystąpiło u nich zaostrzenie GCA, zostali ocenzeni podczas ostatniej oceny.

*jeśli podana wartość wynosiła 365 dni, wynik nie mógł być oszacowany w czasie pierwszych 12 mies. leczenia

**w związku z zastosowaniem przez autorów publikacji modelu obejmującego wielokrotną imputację
odstąpiono od wykonywania obliczeń liczby chorych ze zdarzeniem; 95% CI w grupie UPA 15 mg
wynosił: 27.4; 42.4, natomiast w grupie PLC: 42.9; 69.2

***Wyniki w zakresie od 0. do 52. pkt., przy czym wyższy wynik wskazuje na mniejsze zmeczenie

[^]Wyniki w zakresie od 0. do 100., przy czym wyższy wynik wskazuje na lepszy ogólny stan zdrowia

13.3. Ocena bezpieczeństwa UPA 15 mg

Dane z badania RCT

Profil bezpieczeństwa UPA w dawce 15 mg został oceniony na podstawie wyników uzyskanych w badaniu *SELECT-GCA*.

Częste zdarzenia niepożądane w badaniu GCA były w większości zgodne z wcześniej znanymi zdarzeniami niepożądanymi w innych wskazaniach, w których terapia UPA jest zarejestrowana. TEAE ogółem, z wyłączeniem pogorszenia GCA, zgłosiło 95,7% chorych w grupie UPA 15 mg oraz 93,8% chorych w grupie PLC+GKS-T, bez istotnych statystycznie różnic między grupami. Najczęstszymi TEAE w grupie UPA 15 mg były: ból głowy (16,3% chorych), ból stawów (13,9% chorych), nadciśnienie (13,4% chorych) oraz zakażenie COVID-19 (13,4% chorych).

Zgony występowały rzadko w czasie 52. tygodni leczenia. W trakcie badania odnotowano 5 zgonów¹²: 2 w grupie placebo (posocznica i ostre zapalenie trzustki) oraz 3 w grupie upadacytynibu 15 mg (niewyjaśnione, COVID-19, udar). Zgon związany z COVID-19 nie został uznany za związany z badanym lekiem. Przypadek udaru uznano za niezwiązany z leczeniem, ponieważ wystąpił około 60 dni po zakończeniu leczenia. Badacz uznał niewyjaśniony zgon za związany z upadacytynibem. Dodatkowe informacje dostarczone przez podmiot odpowiedzialny ujawniły kilka czynników zakłócających, które mogły mieć wpływ na zgon, a przypadek nie wzbudził dalszych obaw. Zostało to potwierdzone przez CHMP [EMA EPAR 2025].

Ciężkie zdarzenia niepożądane były nieco częstsze w grupie PLC+GKS-T niż w grupach upadacytynibu. Warto zwrócić uwagę na większy odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie zakażenia w grupie PLC w porównaniu do grupy UPA 15 mg.

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania większość zdarzeń niepożądanych wystąpiła w obu grupach z podobną częstością. Najczęściej obserwowanymi AE szczególnego zainteresowania (>5% chorych) w grupie UPA 15 mg były ciężkie zakażenia, półpasiec, choroba wątroby, niedokrwistość oraz odwarstwienie siatkówki, bez istotnych

¹²4 zgony w trakcie trwania badania oraz zarejestrowano 1 zgon po zakończeniu badania

statystycznie różnic w porównaniu do grupy PLC+GKS-T. Ciężkie zakażenia występowały częściej w grupie placebo niż w grupach upadacytynibu. Rodzaje zgłaszanych ciężki zakażeń w trakcie leczenia były zasadniczo zgodne ze zdarzeniami zgłaszanymi w innych wskazaniach upadacytynibu. Dwa poważne zakażenia zakończyły się zgonem. W odniesieniu do zakażeń oportunistycznych, TEAE były nieznacznie wyższe w grupie upadacytynibu w dawce 15 mg niż w grupie placebo w okresie 1. Według EMA ostrzeżenia zawarte w punkcie 4.4 ChPL pozostają wystarczające i informują o ryzyku poważnych zakażeń, zakażeń oportunistycznych i półpaśca. Podkreślono również, że u chorych w wieku 65 lat i starszych upadacytynib należy stosować wyłącznie w przypadku braku odpowiednich alternatywnych metod leczenia [EMA EPAR 2025].

Zdarzenia niepożądane dotyczące potwierdzonej VTE zgłaszano we wszystkich grupach leczonych, a EAIR były podobne w grupach otrzymujących upadacytynib 15 mg i placebo. Większość zdarzeń była ciężka, skutkowałą przerwaniem leczenia badanym lekiem i została uznana przez badacza za potencjalnie związane z upadacytynibem (lub dopasowanym placebo). VTE stanowi istotne potencjalne ryzyko i jest efektem klasycznego działania inhibitorów JAK, a informacje dotyczące VTE i czynników ryzyka znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego [EMA EPAR 2025].

Dane RWE

W badaniu *Loricera 2024* zdarzenia niepożądane wystąpiły u 5 (14%) chorych podczas stosowania inhibitorów JAK. W grupie chorych leczonych UPA zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania terapii u 2 osób: u 67.-letniej kobiety rozwinął się rozsiany półpasiec, a u 72.-letniego mężczyzny sześć miesięcy po rozpoczęciu leczenia zdiagnozowano glejaka wielopostaciowego. W czasie trwania badania nie odnotowano przypadków zakrzepicy, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, istotnych cytopenii ani trwałej utraty wzroku u chorych leczonych UPA.

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie wyników bezpieczeństwa UPA z badań włączonych do analizy.

Tabela 47.

Podsumowanie wyników bezpieczeństwa UPA z badań włączonych do analizy

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	UPA 15 mg + GKS-T	N	PLC + GKS-T	N	IS
Dane z badania eksperymentalnego							
SELECT-GCA (Blockmans 2025)	Zgon, n (%)	12 mies.	2 (1,0)	209	2 (1,8)	112	NIE
	Ciężkie TEAE ogółem		47 (22,5)		24 (21,4)		
	TEAE ogółem*		200 (95,7)		105 (93,8)		
	AE prowadzące do przerwania leczenia*		31 (14,8)		22 (19,6)		
	TEAE ogółem**		202 (96,7)		106 (94,6)		
	AE prowadzące do przerwania leczenia**		36 (17,2)		29 (25,9)		
Dane z badania obserwacyjnego							
Loricera 2024	Zdarzenia niepożądane ogółem	24 mies.	2 (20,0)	10	n/d		
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem		2 (20,0)				

*bez ujęcia pogorszenia GCA: zdefiniowane jako jakiekolwiek zdarzenie niepożądane, którego data wystąpienia przypada na dzień lub po podaniu pierwszej dawki leku badanego i nie później niż 30 dni po podaniu ostatniej dawki leku badanego. Nie uwzględniono pogorszenia GCA, które zgłoszono u 35 (31,3%) chorych w grupie PLC+GKS-T oraz 48 (23,0%) chorych w grupie UPA 15 mg.

** TEAE z ujętymi zdarzeniami związanymi z pogorszeniem GCA

13.4. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa upadacytynibu przedstawiono dane pochodzące z *ChPL Rinvoq®*, dokumentu *FDA 2025* oraz dane dotyczące zdarzeń niepożądanych zawartych w bazach ADRReports, AEMS oraz WHO UMC. Dodatkowo na podstawie dokumentu *EMA EPAR 2025* przedstawiono stosunek korzyści do ryzyka analizowanej interwencji.

W *Charakterystyce Produktu Leczniczego Rinvoq®* wskazano, że do najczęstszych działań niepożądanych UPA należą ciężkie zakażenia i zakażenia oportunistyczne (z wyłączeniem gruźlicy). Należy jednak podkreślić, że dane bezpieczeństwa dla chorych z GCA są wciąż

ograniczone, a *ChPL Rinvoq®* nie wyszczególnia najczęstszych działań niepożądanych dla chorych z GCA. Zaznaczono natomiast, że **profil bezpieczeństwa UPA podczas długotrwałego leczenia jest ogólnie podobny do profilu obserwowanego w okresie kontrolowanym we wszystkich wskazaniach.**

W dokumencie *FDA 2025* ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem UPA były zgodne z przedstawionymi w *ChPL Rinvoq®*. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazach ADRReports, WHO UMC i AEMS należały zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych.

Na podstawie danych przedstawionych w dokumencie *EMA EPAR 2025* wykazano, że UPA 15 mg wykazuje istotną skuteczność w indukcji remisji i redukcji ekspozycji na GKS u dorosłych chorych na GCA. Profil bezpieczeństwa jest dobrze znany i nie występują nowe, nieoczekiwane zagrożenia. **Podsumowując, stosunek korzyści do ryzyka dla stosowania UPA u chorych na GCA oceniono jako pozytywny.**

13.5. Wnioski

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic często dotyczy osób starszych, które mają współistniejące schorzenia (np. nadciśnienie tętnicze, choroby układu krążenia, żylną chorobę zakrzepowo-zatorową i cukrzycę), i które są narażone na wysokie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z terapią GKS [Blockmans 2025].

W badaniu *SELECT-GCA* u chorych z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic, UPA w dawce 15 mg w skojarzeniu z GKS stosowanymi zgodnie z 26.-tygodniowym schematem zmniejszenia dawki wykazał **istotnie wyższą skuteczność w zakresie liczby chorych osiągających utrzymującą się remisję oraz całkowitą remisję niż placebo** stosowane w skojarzeniu z GKS stosowanymi zgodnie z 52.-tygodniowym schematem zmniejszenia dawki GKS. U prawie 50% chorych otrzymujących UPA w dawce 15 mg uzyskano utrzymującą się remisję w 52. tygodniu, w porównaniu z 29% chorych otrzymujących PLC+GKS-T. Leczenie UPA wiązało się także z **mniejszą częstością i opóźnieniem wystąpienia zaostrzeń choroby**, co potwierdza jego skuteczność w kontrolowaniu aktywności GCA. Upadacytynib w dawce 15 mg wykazał również przewagę nad placebo w odniesieniu do czasu

do zaostrzenia choroby, zmniejszenia zmęczenia i poprawy jakości życia. W grupie UPA 15 mg wykazano niższe zużycie glikokortykoidów niż w grupie kontrolnej.

Ogólnie analiza bezpieczeństwa była zgodna ze znanym profilem bezpieczeństwa UPA.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 12 mies. była podobna u chorych otrzymujących UPA w dawce 15 mg i u chorych otrzymujących PLC+GKS-T. Częstość występowania większości zdarzeń niepożądanych będących przedmiotem szczególnego zainteresowania, w tym nowotworów i żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, była podobna w obu grupach. W dokumencie *EMA EPAR 2025* wskazano, iż nie odnotowano przypadków MACE zaistniałych w trakcie leczenia w grupie stosującej UPA w badaniu *SELECT-GCA* lub w analizie przedłużonej.

W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej UPA w dawce 15 mg/dzień wykazywał skuteczność porównywalną do innych inhibitorów JAK, umożliwiając u chorych poprawę kliniczną, normalizację parametrów zapalnych oraz redukcję dawki GKS.

[REDACTED]

Doustna terapia celowana UPA umożliwia chorym zmniejszanie dawki stosowanych GKS i redukcję skumulowanej ekspozycji na GKS. **Wielkość efektu odnotowanego dla upadacytynibu w dawce 15 mg jest uważana za istotną klinicznie**, zarówno pod względem zdolności do wywołania remisji, jak i jego potencjalnego potencjału redukcji dawki steroidów.

Chociaż oczekuje się, że większość chorych z GCA będzie miała 65 lat lub więcej, a zatem będzie narażona na większe ryzyko wystąpienia znanych zagrożeń związanych z inhibitorami JAK, nie odnotowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa, które nie zostałyby już ujęte w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* lub *Planie Zarządzania Ryzykiem*.

Terapia doustna jest generalnie preferowana przez większość chorych w porównaniu z opcjami podawanymi w formie iniekcji, zwłaszcza u osób starszych czy osób z utrudnionym dostępem żylnym.

Mając na uwadze korzyści wynikające ze stosowania UPA oraz uwzględniając potencjalne obszary ryzyka, należy uznać, że jego profil bezpieczeństwa jest

akceptowalny. Wyniki badań wskazują, że zastosowanie UPA w praktyce klinicznej w leczeniu GCA jest zasadne.

14. Dyskusja

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic charakteryzuje się stanem zapalnym dużych i średnich naczyń krwionośnych, zwłaszcza tętnic w okolicy głowy i szyi. Choroba jest rozpoznawana prawie wyłącznie u dorosłych w wieku 50 lat lub starszych, ze średnią wieku ponad 70 lat, i częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn. Charakterystyczne objawy GCA obejmują objawy związane z niedokrwieniem naczyń, takie jak bóle głowy, ból lub tkiwość skóry głowy lub skroni, chromanie przestankowe, objawy oczne. Choroba ta może prowadzić do poważnych powikłań, takich jak udar mózgu lub utrata wzroku w wyniku zablokowania tętnicy nerwu wzrokowego [Żychowska 2020, Rozwodowska 2006]. Objawy GCA mają znaczący wpływ na codzienne życie chorych, pracę zawodową i wykonywanie czynności. Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic stanowi poważny problemem dla zdrowia publicznego, zwłaszcza gdy chory nie reaguje na standardowe leczenie lub gdy doświadcza nawrotów choroby [Ponte 2015, EMA EPAR 2025].

Głównym celem leczenia GCA jest zahamowanie stanu zapalnego i przywrócenie przepływu krwi w tętnicach objętych schorzeniem. Sterydoterapia jest obecnie podstawą leczenia GCA. Początkowa terapia prowadzona jest dużymi dawkami GKS, a następnie przez długi okres podejmowana jest próba zmniejszania dawki. W tej fazie zmniejszania dawki, u 50–80% chorych z GCA występuje zaostrzenie choroby [EMA EPAR 2025].

Glikokortykosteroidy, zwłaszcza w przypadku długotrwałego stosowania wysokich dawek, mogą także powodować liczne działania niepożądane np. przyrost masy ciała, cukrzycę, podwyższone ciśnienie krwi, osteoporozę, jaskrę lub zaćmę [Curtis 2025]. Ponadto, GKS pogarszają jakość życia i w dłuższej perspektywie są negatywnie postrzegane przez większość chorych z GCA [Loricera 2024]. Dane z badania RWE dotyczącego chorych z GCA leczonych glikokortykosteroidami wskazują, iż u chorych z nowo zdiagnozowanym GCA, zaobserwowano znaczną zachorowalność, często związaną z długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów w pierwszym roku po rozpoznaniu, a znaczna część chorych kontynuowała leczenie glikokortykosteroidami nawet do 5 lat po diagnozie. U chorych z GCA otrzymujących terapię glikokortykosteroidami odnotowano istotnie częstsze występowanie działań niepożądanych w porównaniu z chorymi w tym samym wieku, bez GCA i niestosujących glikokortykosteroidów, a wyniki te były spójne niezależnie od dawki

glikokortykosteroidów. Ponadto, chorzy z GCA leczeni glikokortykosteroidami ponosili znacznie wyższe koszty opieki zdrowotnej [Curtis 2025].

W czasie ostatnich kilku lat testowano również inne leki, takie jak metotreksat i inhibitory TNF- α , jednakże z niezadowalającymi rezultatami. Oprócz GKS, chorzy z GCA po zastosowaniu standardowej terapii, w tym z użyciem glikokortykosteroidów, mogą otrzymać w Polsce tocilizumab w ramach Programu lekowego B.75, przy czym obecnie refundowane jest jedynie podanie dożylnie tego leku [Obwieszczenie MZ]. Tocilizumab jest jedynym dostępnym zaawansowanym lekiem ogólnoustrojowym w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic [Hettel 2023]. Niemniej jednak, ok. 1/3 chorych doświadcza nawrotów podczas stosowania tocilizumabu, a do 10% musi przerwać leczenie z powodu działań niepożądanych. Ponadto, niemal 2/3 chorych doświadcza nawrotów w czasie 12–24 miesięcy po odstawieniu tocilizumabu [Curtis 2025, Loricera 2024].

Reumatolodzy stoją zatem przed poważnymi wyzwaniami w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic, z ograniczoną liczbą dostępnych opcji terapeutycznych. Chęć zminimalizowania konieczności stosowania glikokortykoidów jest obecnie największym wyzwaniem w leczeniu GCA. Według danych z abstraktu *Hettel 2023* większość reumatologów nadal w dużym stopniu stosuje u chorych GKS – stanowią one 89% recept dla chorych z GCA, co jest w dużej mierze spowodowane brakiem dostępności innych zaawansowanych terapii. Spośród chorych, którym przepisano tocilizumab, 65% rozpoczęło przyjmowanie leku w połączeniu z glikokortykoidami. Lekarze wskazują na trudności w zmniejszaniu dawki glikokortykoidów u chorych stosujących terapię skojarzoną, co przyczynia się do poszukiwania opcji leczenia ograniczających konieczność stosowania kortykosteroidów [Hettel 2023]. GCA dotyka przede wszystkim osoby starsze, które często mają liczne choroby współistniejące i są narażone na zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem GKS. **Ponieważ doustne terapie celowane w leczeniu GCA nie są obecnie dostępne, nadal istnieje potrzeba wprowadzenia dodatkowych terapii w leczeniu GCA** [EMA EPAR 2025].

IL-6 i IGN-y pełnią główną rolę w patogenezie olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic. W przeciwieństwie do refundowanego obecnie w Polsce w leczeniu GCA tocilizumabu stanowiącego selektywny inhibitor receptora IL-6, upadacytynib to selektywny inhibitor JAK, który nie blokuje jednej konkretnej cytokiny, tylko hamuje przekazywanie sygnału wielu cytokin prozapalnych. JAK są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym

odpowiedziach zapalnych, hematopoezie i nadzorze immunologicznym. W praktyce UPA wykazuje dzięki temu szerokie działanie immunomodulujące [ChPL Rinvoq®]. Upadacytynib został zarejestrowany w leczeniu wielu chorób zapalnych o podłożu immunologicznym [Blockmans 2025, ChPL Rinvoq®].

Należy również zwrócić uwagę na następującą zależność – tocilizumab poprzez bezpośrednie zahamowanie osi IL-6 silnie obniża markery ostrej fazy, przez co CRP staje się mniej wiarygodnym wskaźnikiem aktywności choroby. Może to prowadzić do wystąpienia u chorych pozornie bardzo dobrych wyników w skalach zależnych od wyniku CRP. **Upadacytynib również obniża CRP, ale bardziej pośrednio, dlatego w przypadku UPA wskaźnik CRP zwykle lepiej koreluje z rzeczywistą aktywnością stanu zapalnego niż podczas terapii TOC.** Z perspektywy HTA zależność ta powoduje konieczność ostrożnej interpretacji punktów końcowych opartych na biomarkerach ostrej fazy, w przypadku porównawczej oceny skuteczności obu tych leków [Carvajal Alegria 2023].

Upadacytynib, będący doustną terapią celowaną, umożliwia szybsze zmniejszanie dawki GKS i mniejszą kumulacyjną ekspozycję w porównaniu z leczeniem samymi GKS. Doustne terapie są ogólnie preferowane przez większość chorych w porównaniu z lekami podawanymi dożylnie, szczególnie u osób starszych czy chorych z ograniczonym dostępem żylnym [Blockmans 2025].

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania UPA

Skuteczność i bezpieczeństwo UPA oceniono w ramach niniejszej analizy w oparciu o randomizowane badanie *SELECT-GCA* – badanie kontrolowane placebo z zaślepieniem zmniejszaniem dawki GKS, oraz na podstawie badania obserwacyjnego *Loricera 2024* oceniającego skuteczność UPA w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Wyniki wskazują, że w leczeniu GCA UPA stosowany w połączeniu z 26.-tygodniowym schematem redukcji GKS, wykazuje większą skuteczność w utrzymaniu remisji oraz zmniejszaniu ekspozycji na GKS w porównaniu z PLC. Liczebność próby w badaniu *SELECT-GCA* była znaczna, zwłaszcza biorąc pod uwagę stosunkowo rzadką chorobę. W sumie 428 chorych zostało zrandomizowanych i otrzymało co najmniej jedną dawkę leku badanego (upadacytynib 15 mg, upadacytynib 7,5 mg lub placebo) w okresie 1. Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu, tj. utrzymująca się remisja, jest standaryzowanym, ocenianym przez klinicystów punktem końcowym stosowanym w innych

badaniach oceniających chorych z GCA. Kolejną mocną stroną wyboru utrzymującej się remisji jako pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu było to, że ten punkt nie zależy od normalizacji CRP i OB, w przeciwieństwie do drugorzędowego punktu końcowego w badaniu czyli utrzymującej się całkowitej remisji, na którą mogła mieć wpływ zdolność UPA do obniżania poziomu CRP i OB. Badanie obejmowało również punkty końcowe zgłaszane przez chorych, w tym istotne z punktu widzenia chorych na GCA, tj. zmęczenie, ogólną jakość życia oraz satysfakcję z leczenia [Blockmans 2025].

Odsetek chorych, którzy przerwali badanie w okresie 1., był dość wysoki (18,7%). W obu grupach leczonych „zdarzenie niepożądane” było najczęstszą główną przyczyną przerwania badania i odstawienia badanego leku. Stosunkowo wysoki odsetek przerwania badania i odstawienia badanego leku to ograniczenia, które uwzględniono w ogólnej interpretacji danych z tego badania. Chorzy, którzy przedwcześnie przerwali badaną terapię (upadacytytib lub placebo) lub u których brakowało oceny, zostali sklasyfikowani jako osoby nieodpowiadające na leczenie [EMA EPAR 2025].

Wyniki z retrospektywnego badania rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają, że inhibitory JAK, w tym UPA mogą być skuteczne u znacznej części chorych z GCA, w tym u tych, u których wcześniej zawiodły terapie tj. TOC [Loricera 2025].

Nie zidentyfikowano nowych klinicznie istotnych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa dla UPA. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 52. tygodni była podobna u chorych otrzymujących UPA 15 mg i u chorych otrzymujących PLC. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia, co jest zgodne z wcześniejszymi obserwacjami dotyczącymi stosowania inhibitorów JAK.

Według EMA istnieją znane zagrożenia związane ze stosowaniem inhibitorów JAK w odniesieniu do nowotworów złośliwych, zakażeń, VTE i MACE [EMA EPAR 2025]. Zagrożenia wymienione przez EMA mogłyby mieć szczególny wpływ na populację chorych z GCA, gdzie większość chorych ma powyżej 65 lat. Należy jednak zauważyć, iż wyniki przedstawione w niniejszej analizie wskazują, że w rozpatrywanej populacji docelowej częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania, w tym nowotworów i zakrzepicy żyłnej, była generalnie podobna w grupach UPA i PLC. Chociaż ryzyko sercowo-naczyniowe jest potencjalnym zagrożeniem przy inhibitorach JAK, w grupach UPA nie wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane sercowo-naczyniowe, podczas gdy w grupie PLC zgłoszono dwa takie zdarzenia. Wyższa dawka UPA wiązała się ze

zwiększonym ryzykiem pólpaśca oraz wzrostu kinazy kreatynowej, co jest zgodne z wcześniejszymi badaniami inhibitorów JAK [Blockamns 2025]. W związku z tym zagrożenia wskazane przez EMA dotyczące stosowania inhibitorów JAK nie zostały zidentyfikowane w przypadku danych dla UPA w leczeniu GCA.

W badaniu *SELECT-GCA* odnotowano nieznacznie wyższy odsetek złamań kości w grupie leczonej upadacytynibem 15 mg, w porównaniu z placebo. Według MAH, większość złamań wystąpiła u kobiet po menopauzie oraz u osób > 65. r.ż. Niektóre ze złamań były złamaniami kręgosłupa nieurazowymi lub kompresyjnymi, według MAH, prawdopodobnie ze względu na zmniejszoną gęstość kości w kontekście populacji chorych w podeszłym wieku przyjmujących duże dawki i poddawanych długotrwałemu działaniu kortykosteroidów. Jednakże, ponieważ chorzy leczeni upadacytynibem 15 mg mieli zmniejszać dawkę kortykosteroidów szybciej niż grupa placebo, a tym samym otrzymywać niższą dawkę skumulowaną, wynik ten uznano za niepokojący. Dodatkowe informacje dostarczone przez MAH wykazały, że chorzy leczeni upadacytynibem 15 mg mieli również nieco więcej czynników ryzyka osteoporozy, w tym dłuższy okres leczenia kortykosteroidami na początku leczenia. Złamania zostały wymienione jako potencjalne ryzyko w *Planie Zarządzania Ryzykiem* i według EMA nie ma potrzeby dalszych aktualizacji [EMA EPAR 2025].

Obserwacja w badaniu *SELECT-GCA* trwała 12 miesięcy. Informacje przedstawione w publikacji *EMA EPAR 2025* wskazują, iż prowadzona jest obecnie przedłużona faza badania, której celem jest ocena bezpieczeństwa i skuteczności kontynuacji leczenia upadacytynibem w utrzymaniu remisji u chorych z GCA, którzy osiągnęli remisję w okresie 1. w badaniu *SELECT-GCA*. Ostateczny raport planowany jest na I kw. 2026 r., a docelowy termin złożenia ostatecznego raportu do EMA na II kw. 2026 r. [EMA EPAR 2025]. Nie odnaleziono opublikowanych danych dotyczących długoterminowej oceny skuteczności UPA z fazy przedłużonej. W analizie przedstawiono jednak długoterminowe dane dla oceny bezpieczeństwa – na podstawie dostępnych wyników z dokumentu *EMA EPAR 2025*.

Dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa w populacji z GCA są ograniczone. Dane dotyczące bezpieczeństwa po roku pochodzą jedynie od 92 chorych, którzy kontynuowali przyjmowanie upadacytynibu w dawce 15 mg w długoterminowej części badania, która jest obecnie w toku. Długoterminowe bezpieczeństwo zostało uwzględnione jako brakujące informacje w RMP. Profil bezpieczeństwa leku Rinvoq® jest jednak znany i dobrze

udokumentowany, gdyż lek ten został szczegółowo przebadany w kilku innych wskazaniach [EMA EPAR 2025].

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 przeglądy systematyczne spełniające kryterium populacji i interwencji – *Torun 2025* i *Chay 2025*. Do przeglądów włączono m.in. badanie *SELECT-GCA*. W przeglądzie *Torun 2025* zbadano skuteczność i bezpieczeństwo wielu ukierunkowanych metod leczenia wykraczających poza hamowanie interleukiny-6 w leczeniu GCA. Sukces badania klinicznego fazy 3 upadacytynibu stanowi najbardziej obiecujący postęp w tej dziedzinie. W przeglądzie *Chay 2025* oceniono skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów JAK (TOF, BAR, UPA oraz ruksolitynibu) w leczeniu opornego lub nawracającego GCA i zapalenia tętnic Takayasu. Wykazano korzystny wpływ terapii UPA u chorych z GCA w zakresie trwałej remisji i trwałej odpowiedzi na leczenie.

Dodatkowo zidentyfikowano abstrakt konferencyjny *ab. konf. Modi 2025*¹³, w którym opisano wnioski z systematycznego przeglądu literatury przeprowadzonego w lipcu 2024 r., mającego na celu zidentyfikowanie i podsumowanie wszystkich dostępnych opublikowanych dowodów dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa interwencji farmakologicznych stosowanych w leczeniu dorosłych chorych w wieku ≥ 50 lat z GCA. Zidentyfikowano łącznie 89 publikacji dotyczących 12 badań klinicznych obejmujących 7 opcji terapeutycznych (w tym dla UPA). Stwierdzono, że zarówno TOC, jak i UPA w połączeniu z 26.-tygodniowym schematem stopniowego zmniejszania dawki GKS wykazały większą skuteczność (utrzymującą się remisję) i zmniejszenie stosowania GKS w porównaniu z placebo (+ stopniowe zmniejszanie dawki GKS). Natomiast terapia adalimumabem w połączeniu z 26.-tygodniowym schematem stopniowego zmniejszania dawki GKS nie wiąże się ze znaczącym efektem zmniejszenia dawki GKS ani zmniejszeniem częstości nawrotów w porównaniu z PLC (+ 26.-tygodniowy schemat stopniowego zmniejszania dawki GKS). Opublikowane dane dotyczące bezpieczeństwa były ograniczone. Zakażenia były jednymi z najczęściej

¹³ Publikacja nie została włączona do głównej analizy ze względu na niewłaściwą metodykę – abstrakt konferencyjny opisujący wyniki systematycznego przeglądu literatury

zgłaszanych zdarzeń niepożądanych, przy czym ogólnie niewiele osób przerwało leczenie ze względu na obawy dotyczące bezpieczeństwa [ab. konf. Modi 2025].

Wiarygodność

Wiarygodność zewnętrzna analizy została oceniona jako **wysoka**. Wiarygodność zewnętrzna analizy oznacza możliwość uogólniania wniosków z badania na populację docelową dla danej technologii medycznej. W analizie przedstawiono najlepsze dostępne dowody kliniczne dla chorych z GCA. W badaniu *SELECT-GCA* nie uczestniczyli chorzy po niepowodzeniu terapii TOC. Jednak jako dodatkowe źródło danych w raporcie HTA uwzględniono wyniki badania retrospektywnego *Loricera 2024*, w którym 10 chorych stosowało upadacytynib a 90% z nich miało wcześniejsze niepowodzenie terapii tocilizumabem.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono jako **wysoką**. Wiarygodność wewnętrzną analizy (ang. *internal validity*) dotyczy tego, w jakim stopniu wnioski sformułowane na podstawie wyników badania odpowiadają rzeczywistemu związkowi między badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym. Ocenę wiarygodności wewnętrznej przeprowadzono na podstawie poprawności przeprowadzonego porównania (odpowiednia metodyka analizy zapewniająca wiarygodne i niezaburzone wnioskowanie oraz prawidłowa analiza statystyczna) oraz na podstawie spójności wewnętrznej wniosków w zakresie poszczególnych punktów końcowych. W badaniu oceniano istotnie kliniczne punkty końcowe w ocenianym wskazaniu, w tym między innymi remisję kliniczną. W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono i przedstawiono dane dotyczących oceny UPA w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Podsumowanie

- Obecnie podstawą leczenia GCA są GKS. Terapia ta wiąże się jednak z ograniczoną skutecznością i znacznym ryzykiem powikłań.
- Chorzy z GCA po zastosowaniu standardowej terapii, mogą otrzymać w Polsce TOC w ramach Programu lekowego B.75, przy czym obecnie refundowane jest jedynie podanie dożylnie tego leku.
- W przeciwieństwie do refundowanego obecnie w Polsce w leczeniu GCA tocilizumabu stanowiącego selektywny inhibitor receptora IL-6, upadacytynib to selektywny inhibitor JAK, który nie blokuje jednej konkretnej cytokiny, tylko hamuje przekazywanie sygnału wielu cytokin prozapalnych. UPA umożliwia szybsze zmniejszanie dawki GKS oraz mniejszą kumulacyjną ekspozycję w porównaniu z leczeniem samymi GKS. UPA

podawany jest doustnie w przeciwieństwie do TOC, który stosowany jest w Polsce w leczeniu GCA w postaci dożylniej. Doustne terapie są ogólnie preferowane przez większość chorych w porównaniu z lekami do wstrzyknięć, szczególnie u osób starszych. Może wpływać korzystnie na stosowanie się chorych do zaleceń w czasie trwania terapii. Jest także związana z mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (np. brakiem odczynów w miejscu wstrzyknięcia).

- W badaniu *SELECT-GCA* wykazano, że UPA w dawce 15 mg istotnie zwiększa odsetek chorych osiągających utrzymującą się remisję oraz całkowitą remisję w porównaniu z PLC+GKS. Leczenie UPA wiązało się także z mniejszą częstością i opóźnieniem wystąpienia zaostrzeń choroby. Wyniki badania jednoznacznie wskazują na przewagę terapeutyczną UPA nad PLC+GKS w 52.-tygodniowym okresie obserwacji.
- W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej UPA w dawce 15 mg wykazywał skuteczność porównywalną do innych inhibitorów JAK, umożliwiając poprawę kliniczną, normalizację parametrów zapalnych oraz redukcję dawki GKS.

- Profil działań niepożądanych UPA w populacji GCA był zgodny z wcześniejszymi obserwacjami w innych wskazaniach.

Na podstawie wszystkich dostępnych danych stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie UPA w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną oraz bezpieczną metodę leczenia chorych z GCA. Lek ten może zaoferować chorym z GCA możliwość stopniowej redukcji dawki GKS i osiągnięcia utrzymującej się remisji przy korzystnym profilu bezpieczeństwa.

Produkt leczniczy Rinvoq® finansowany w ramach Programu lekowego B.75 **stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych.**

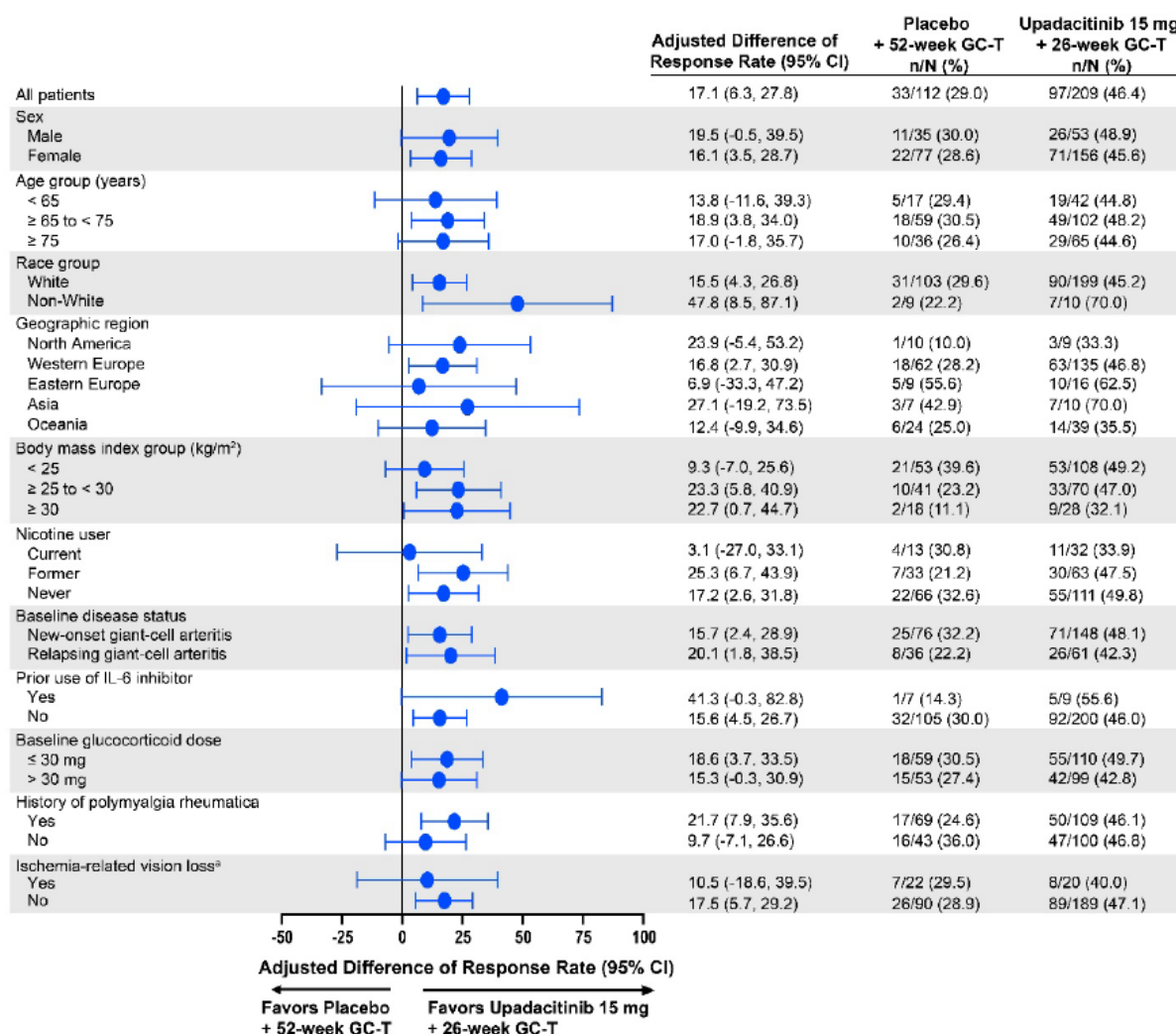
15. Załączniki

15.1. Dodatkowe wyniki z badania *SELECT-GCA*

W niemal wszystkich ocenianych podgrupach, w tym zdefiniowanych według wieku, płci, nowego rozpoznania lub nawrotu GCA i początkowej dawki GKS, leczenie UPA 15 mg ogólnie charakteryzowało się skutecznością spójną z tą obserwowaną w ogólnej populacji z badania *SELECT-GCA*.

Rysunek 27.

Wskaźniki utrzymującej się remisji w tygodniu 52. – wyniki w podgrupach, badanie *SELECT-GCA**



Źródło: badanie *SELECT-GCA* [Blockmans 2025]

Skróty: IL-6 – interleukina-6

*Wszystkie podgrupy zostały wstępnie określone dla pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. utrzymującej się remisji, z wyjątkiem polimialgii reumatycznej w wywiadzie, którą oceniano *post hoc*. Wyniki

opierają się na teście Cochran-Mantel-Haenszela. W odniesieniu do brakujących danych zastosowano imputację danych dot. chorych nieodpowiadających na leczenie, obejmującą imputację wielokrotną. Współczynnik odpowiedzi, skorygowana różnica współczynnika odpowiedzi i powiązane z nią przedziały ufności są syntetycznymi wynikami z imputacji wielokrotnej, jeśli brakowało danych z powodu ograniczeń logistycznych dot. COVID-19 lub dane uzyskano po tym, jak chory otrzymał ponad 100 mg dziennie ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów (w przypadku wskazania innego niż GCA). Szerokości przedziałów ufności nie były korygowane pod kątem wielokrotności i nie powinny być stosowane zamiast testowania hipotez.

^aw czasie 8 tygodni przed początkiem badania.

Analizy wrażliwości dotyczące wpływu brakujących danych przy założeniu, że dane nie zostały utracone losowo, przeprowadzono z wykorzystaniem wstępnie określonych analiz punktów przełomowych (ang. *tipping point*) dla drugorzędowych punktów końcowych tj. skumulowanej ekspozycji na GKS, odsetka chorych z co najmniej jednym zaostrzeniem choroby, wyniku SF-36 PCS i wyniku FACIT-F. Analizy te oceniały różne parametry, w zakresie od 0% do 100%, w celu zbadania wrażliwości efektów leczenia na różne założenia dotyczące brakujących danych. W przypadku analizy dla skumulowanej ekspozycji na GKS, w grupie UPA 15 mg konsekwentnie wykazywano znaczące p-wartości w większości scenariuszy, co sugeruje silny efekt leczenia.

W pierwotnej wstępnie określonej analizie dla formularza SF-36 PCS i FACIT-F, widoczne punkty przełomowe nie zostały zidentyfikowane ze względu na wielkość efektów leczenia dla UPA w porównaniu z placebo oraz znaczną ilość brakujących i wykluczonych danych. W związku z tym przeprowadzono dodatkową analizę, koncentrując się na mniejszych wartościach parametrów przesunięcia w celu zidentyfikowania punktów krytycznych.

Rysunek 28.

Analiza punktu przełomowego (ang. *tipping point*) dla skumulowanej ekspozycji na GKS w 52. tyg. – badanie SELECT-GCA

Shift parameters for upadacitinib 15 mg group											
Shift parameters for placebo group	0% P value	10% P value	20% P value	30% P value	40% P value	50% P value	60% P value	70% P value	80% P value	90% P value	100% P value
Upadacitinib 15 mg + 26-week GC-T vs placebo + 52-week GC-T											
0%	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
10%	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
20%	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
30%	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
40%	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
50%	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
60%	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
70%	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
80%	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
90%	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
100%	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

Źródło: badanie SELECT-GCA [Blockmans 2025]

Rysunek 29.

Analiza punktu przełomowego (ang. *tipping point*) dla odsetka chorych doświadczających ≥ 1 zaostrzenia choroby w 52. tyg. – badanie *SELECT-GCA*

Shift parameters for upadacitinib 15 mg group											
Shift parameters for placebo group	0% P value	10% P value	20% P value	30% P value	40% P value	50% P value	60% P value	70% P value	80% P value	90% P value	100% P value
Upadacitinib 15 mg + 26-week GC-T vs placebo + 52-week GC-T											
0%	0.0050	0.0097	0.0162	0.0248	0.0510	0.0766	0.1036	0.1667	0.2242	0.3104	0.4015
10%	0.0029	0.0050	0.0082	0.0159	0.0260	0.0516	0.0557	0.1161	0.1564	0.2314	0.2901
20%	0.0012	0.0026	0.0050	0.0110	0.0132	0.0311	0.0349	0.0772	0.1169	0.1426	0.1872
30%	0.0006	0.0017	0.0022	0.0045	0.0072	0.0114	0.0285	0.0291	0.0448	0.0792	0.1295
40%	0.0002	0.0006	0.0009	0.0019	0.0046	0.0073	0.0111	0.0221	0.0409	0.0360	0.0658
50%	<0.0001	0.0002	0.0003	0.0012	0.0019	0.0031	0.0066	0.0095	0.0140	0.0269	0.0318
60%	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0003	0.0003	0.0021	0.0025	0.0045	0.0074	0.0127	0.0237
70%	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0002	0.0002	0.0003	0.0006	0.0019	0.0036	0.0066	0.0090
80%	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0005	0.0007	0.0012	0.0021	0.0045
90%	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0003	0.0003	0.0007	0.0012
100%	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0002	0.0004

Źródło: badanie *SELECT-GCA* [Blockmans 2025]

Rysunek 30.

Analiza punktu przełomowego (ang. *tipping point*) dla zmiany wyniku SF-36 PCS względem wartości początkowej w 52. tyg.– badanie *SELECT-GCA*

Shift parameters for upadacitinib 15 mg group											
Shift parameters for placebo group	0% (0) P value	10% (-10) P value	20% (-20) P value	30% (-30) P value	40% (-40) P value	50% (-50) P value	60% (-60) P value	70% (-70) P value	80% (-80) P value	90% (-90) P value	100% (-100) P value
Upadacitinib 15 mg + 26-week GC-T vs placebo + 52-week GC-T											
0% (0)	0.0337	0.8312	0.0070	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
10% (10)	0.0475	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
20% (20)	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
30% (30)	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
40% (40)	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
50% (50)	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
60% (60)	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
70% (70)	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
80% (80)	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
90% (90)	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
100% (100)	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

Źródło: badanie *SELECT-GCA* [Blockmans 2025]

Rysunek 31.

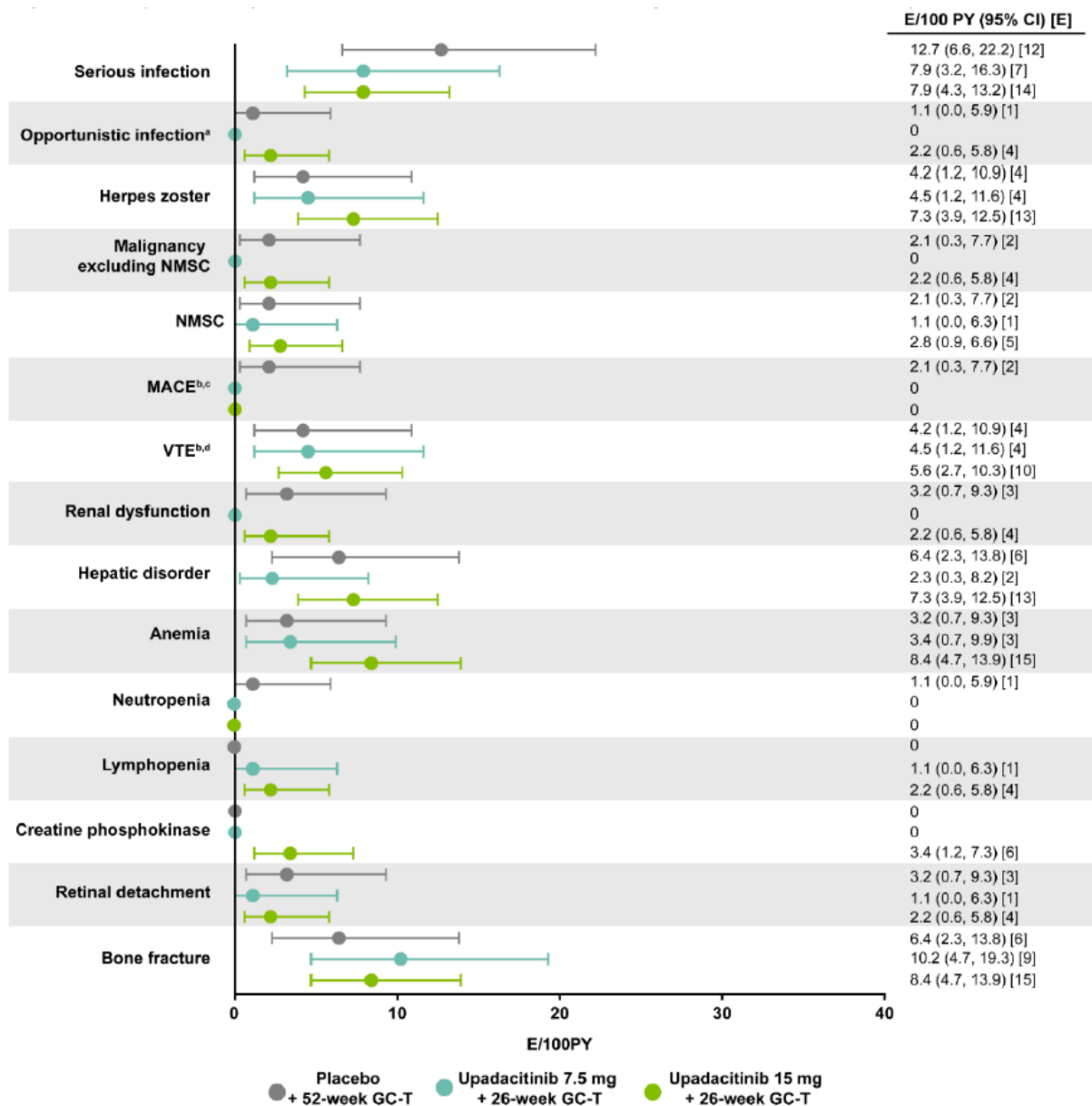
Analiza punktu przełomowego (ang. *tipping point*) dla zmiany wyniku FACIT-F względem wartości początkowych w 52. tyg. – badanie *SELECT-GCA*

Shift parameters for upadacitinib 15 mg group											
Shift parameters for placebo group	0% (0) <i>P</i> value	10% (-5.2) <i>P</i> value	20% (-10.4) <i>P</i> value	30% (-15.6) <i>P</i> value	40% (-20.8) <i>P</i> value	50% (-26.0) <i>P</i> value	60% (-31.2) <i>P</i> value	70% (-36.4) <i>P</i> value	80% (-41.6) <i>P</i> value	90% (-46.8) <i>P</i> value	100% (-52.0) <i>P</i> value
Upadacitinib 15 mg + 26-week GC-T vs placebo + 52-week GC-T											
0% (0)	0.0064	0.2509	0.9420	0.1834	0.0193	0.0022	0.0001	0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
10% (5.2)	0.4644	0.4506	0.0422	0.0018	0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
20% (10.4)	0.1920	0.0067	0.0003	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
30% (15.6)	0.0033	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
40% (20.8)	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
50% (26.0)	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
60% (31.2)	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
70% (36.4)	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
80% (41.6)	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
90% (46.8)	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
100% (52.0)	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

Źródło: badanie *SELECT-GCA* [Blockmans 2025]

Rysunek 32.

Wskaźniki liczby zdarzeń skorygowane o ekspozycję dla TEAE szczególnego zainteresowania – badanie *SELECT-GCA*



Źródło: badanie *SELECT-GCA* [Blockmans 2025]

Skróty: E/100 PY – liczba zdarzeń / 100 pacjento-lat

Nie odnotowano żadnych zdarzeń wymagających leczenia w postaci aktywnej gruźlicy, chłoniaka lub orzeczonej perforacji przewodu pokarmowego w żadnej grupie leczonej do daty odcięcia danych 6 lutego 2024 r., dlatego też nie uwzględniono ich na rysunku.

^azakażenia oportunistyczne wykluczają półpasiec.

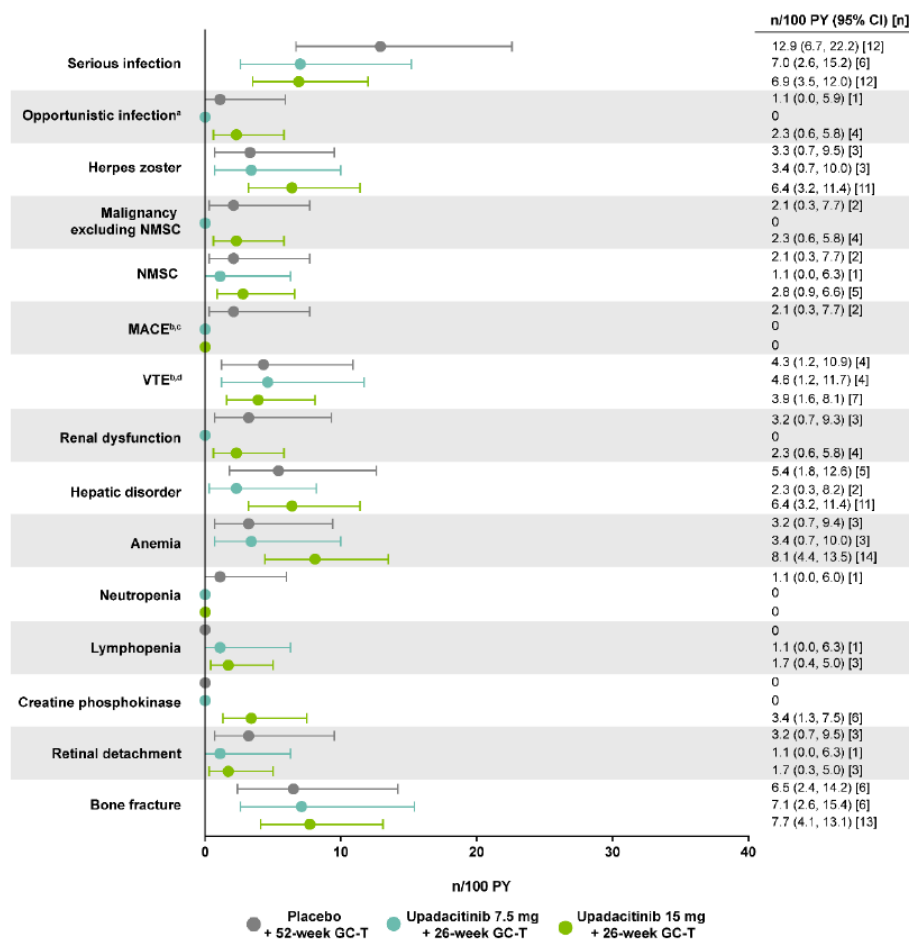
^borzeczzone.

^czdefiniowane jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego i niezakończony zgonem udar.

^dobejmuje zatorowość płucną i zakrzepicę żył głębokich.

Rysunek 33.

Wskaźniki częstości występowania TEAE szczególnego zainteresowania, skorygowane o ekspozycję na lek – badanie *SELECT-GCA*



Źródło: badanie *SELECT-GCA* [Blockmans 2025]

Nie odnotowano żadnych zdarzeń wymagających leczenia w postaci aktywnej gruźlicy, chłoniaka lub orzeczonej perforacji przewodu pokarmowego w żadnej grupie leczonej do daty odcięcia danych 6 lutego 2024 r., dlatego też nie uwzględniono ich na rysunku.

^azakażenia oportunistyczne wykluczają półpasiec.

^borzeczone.

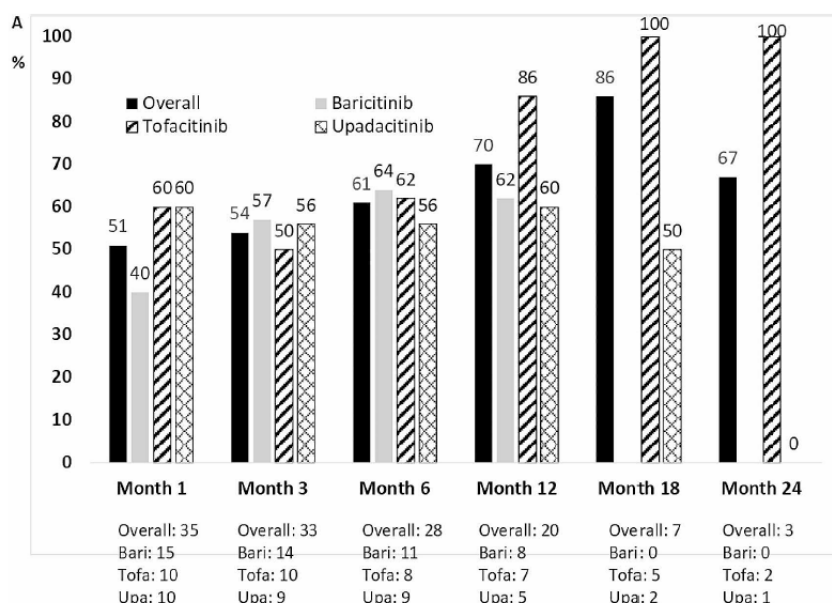
^czdefiniowane jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego i niezakończony zgonem udar.

^dobejmuje zatorowość płucną i zakrzepicę żył głębokich.

15.2. Dodatkowe wyniki z badania Loricera 2024

Rysunek 34.

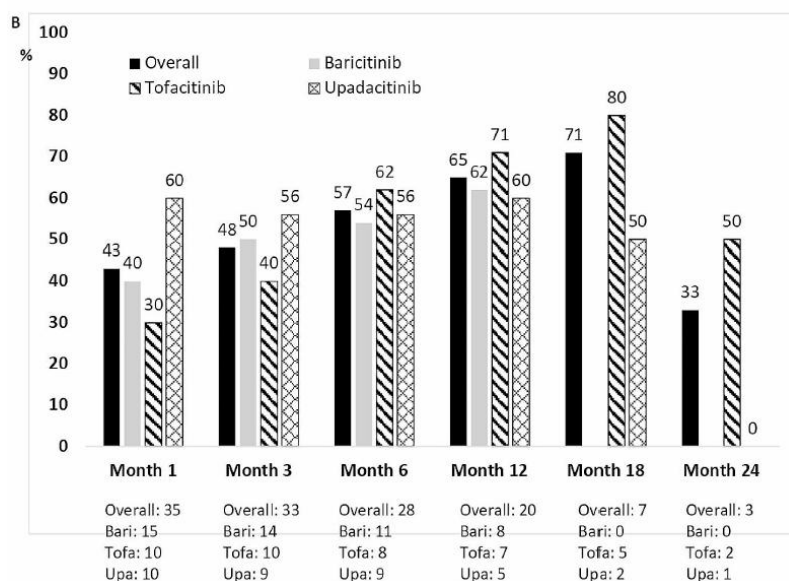
Remisja kliniczna – porównanie UPA vs inne inhibitory JAK w badaniu RWE



Źródło: badanie Loricera 2024

Rysunek 35.

Całkowita remisja – porównanie UPA vs inne inhibitory JAK w badaniu RWE



Źródło: badanie Loricera 2024

15.3. Zakończone i nieopublikowane badania kliniczne

Nie odnaleziono badań zakończonych i nieopublikowanych dla upadacytynib w leczeniu GCA.

15.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 48.

Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez Pubmed

PICOS	#	Wyszukiwanie	Liczba trafień
Populacja	1	("Giant Cell" OR cranial OR temporal) AND (Arteritis OR Arteritides OR Aortitides OR "Aortic Arteritis" OR Aortitis)	10 969
	2	horton AND (disease OR "giant cell arteritis" OR syndrome OR arteritis)	4 180
	3	GCA	7 518
	4	#1 OR #2 OR #3	18 844
Interwencja	5	Rinvoq OR Upadacitinib OR "ABT 494" OR ABT494	2 054
Populacja, interwencja	6	#4 AND #5	29

Data wyszukiwania: 7.05.2026 r.

Tabela 49.

Strategia wyszukiwania w bazie Embase przez Elsevier

PICOS	#	Wyszukiwanie	Liczba trafień
Populacja	1	('giant cell':ab,kw,ti OR cranial:ab,kw,ti OR temporal:ab,kw,ti) AND (arteritis:ab,kw,ti OR arteritides:ab,kw,ti OR aortitides:ab,kw,ti OR 'aortic arteritis':ab,kw,ti OR aortitis:ab,kw,ti)	14 112
	2	horton:ab,kw,ti AND (disease:ab,kw,ti OR 'giant cell arteritis':ab,kw,ti OR syndrome:ab,kw,ti OR arteritis:ab,kw,ti)	1 007
	3	gca:ab,kw,ti	10 579
	4	#1 OR #2 OR #3	19 364
Interwencja	5	rinvoq:ab,kw,ti,tn OR upadacitinib:ab,kw,ti,tn OR 'abt 494':ab,kw,ti,tn OR abt494:ab,kw,ti,tn	4 577
Populacja, interwencja	6	#4 AND #5	48
	7	#6 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	23

Data wyszukiwania: 7.05.2026 r.

Tabela 50.
Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library

PICOS	#	Wyszukiwanie	Liczba trafień
Populacja	1	((("Giant Cell" OR cranial OR temporal) AND (Arteritis OR Arteritides OR Aortitides OR "Aortic Arteritis" OR Aortitis))	446
	2	(horton AND (disease OR "giant cell arteritis" OR syndrome OR arteritis))	341
	3	(GCA)	441
	4	#1 OR #2 OR #3	948
Interwencja	5	(Rinvoq OR Upadacitinib OR "ABT 494" OR ABT494)	1 063
Populacja, interwencja – ostateczny wynik	9	#4 AND #5	17*

Data wyszukiwania: 7.05.2026 r.

*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (12), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews – 3, Cochrane Protocols – 2 oraz Clinical Answers – 0

15.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

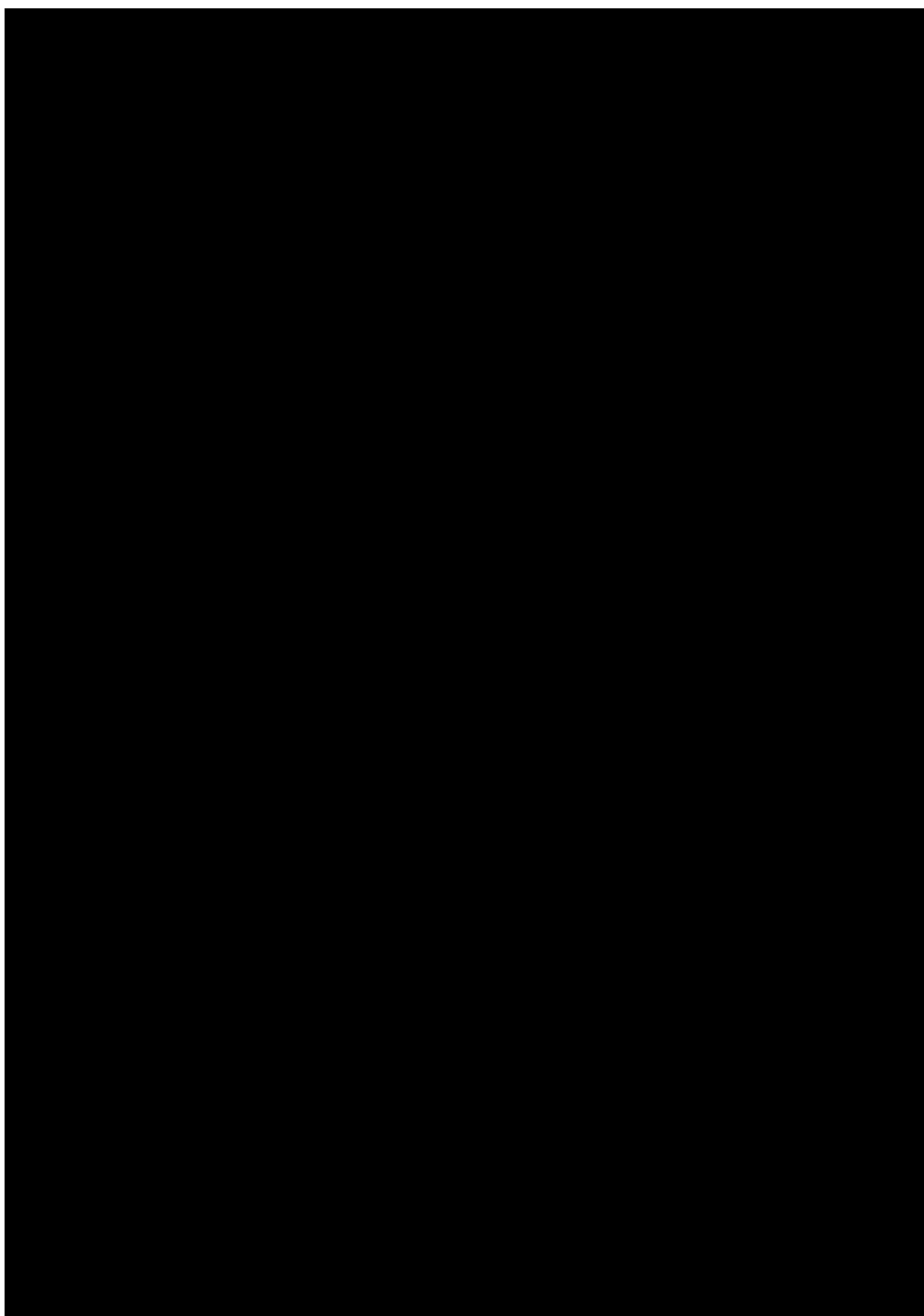
Tabela 51.
Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

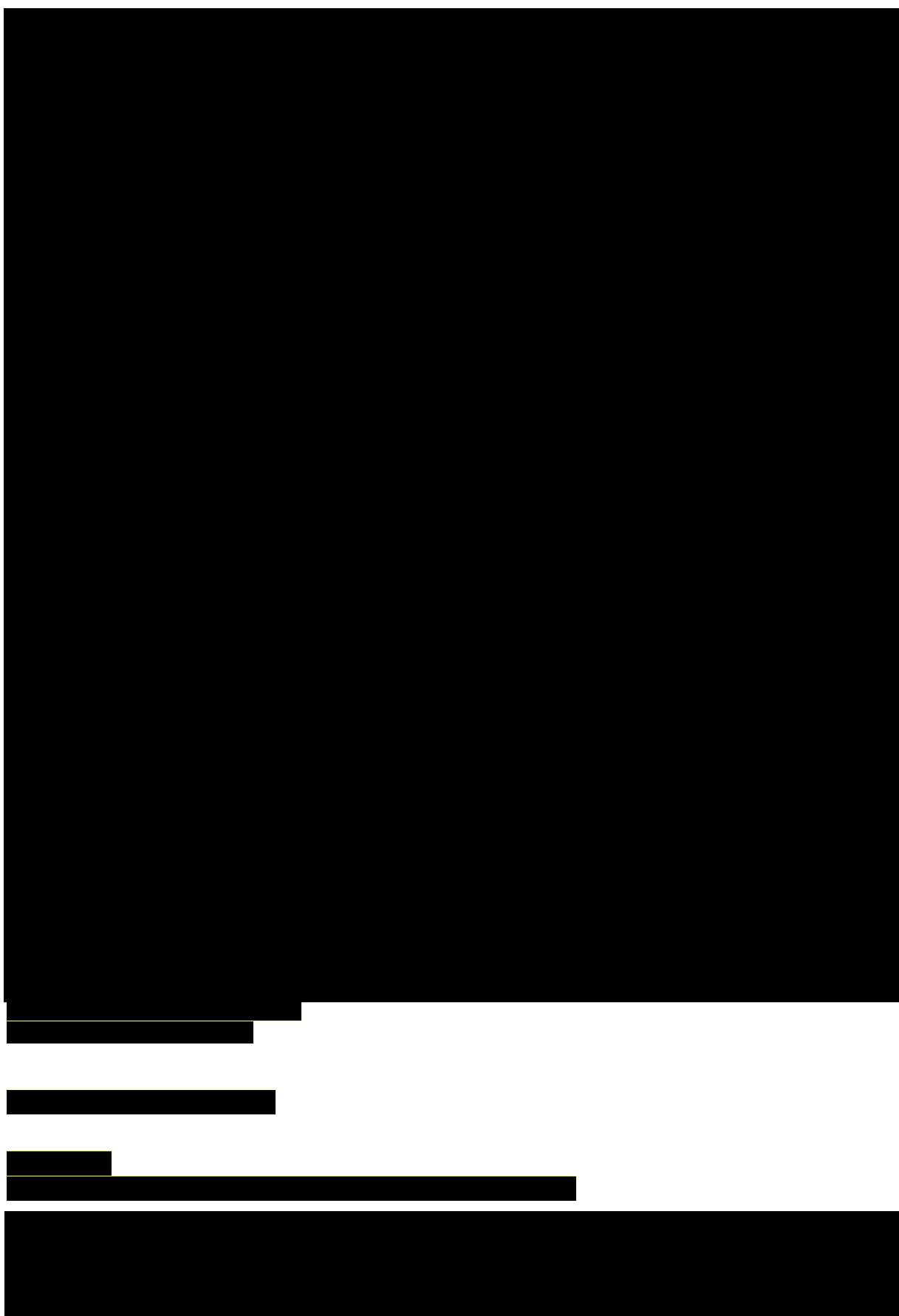
Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	upadacitinib	51
	Rinvoq	76
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(upadacitinib OR Rinvoq)	2
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	(upadacitinib OR Rinvoq)	2
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	upadacitinib	30
	Rinvoq	37
AEMS FDA Adverse Event Monitoring System – Public Dashboard for Drugs and Biologics https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis	upadacitinib	2
	Rinvoq	1

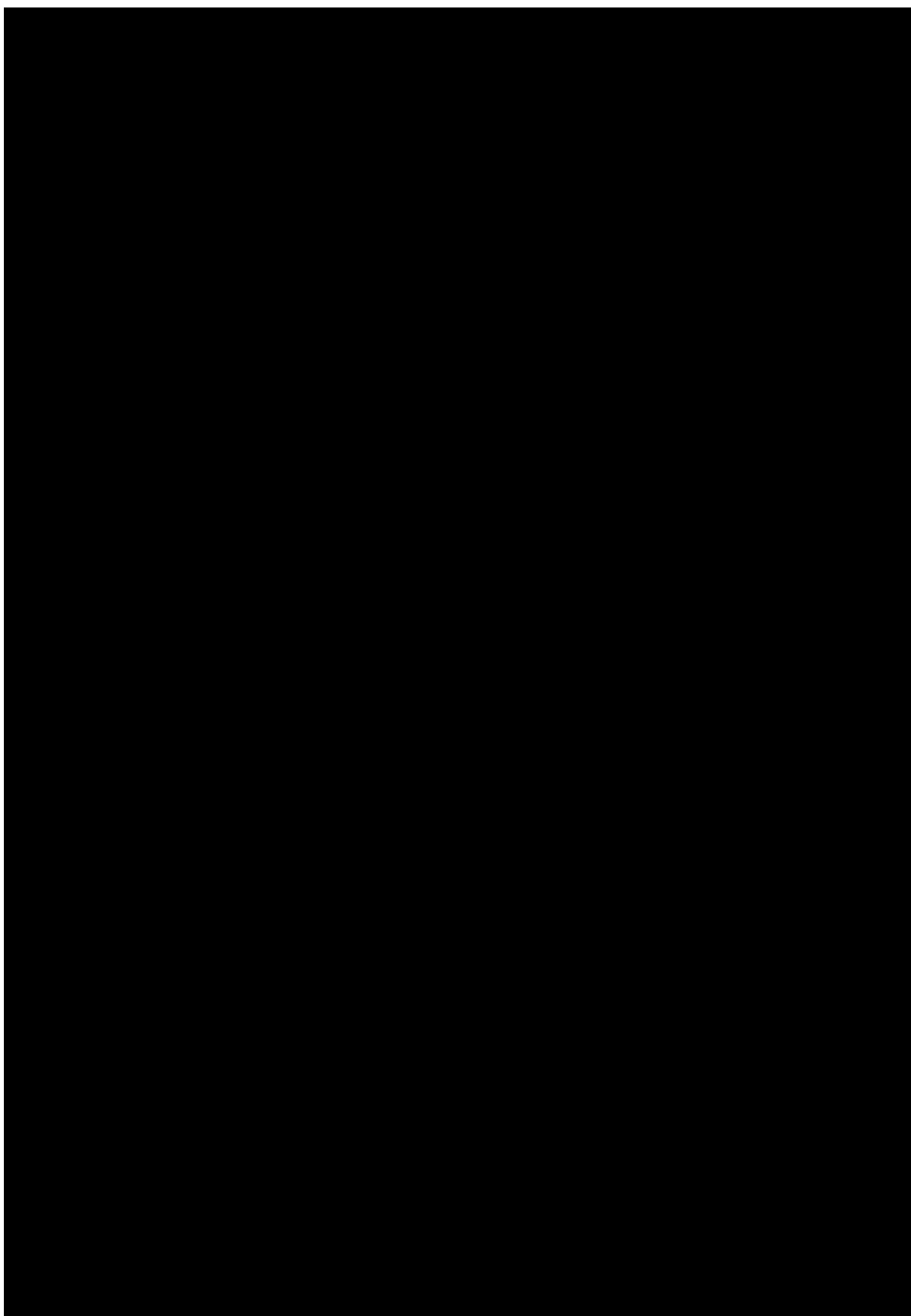
Baza	Strategia	Wynik
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(upadacitinib OR Rinvoq) AND („giant cell arteritis” OR GCA)	3
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(upadacitinib OR Rinvoq) AND („giant cell arteritis” OR GCA)	1
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	upadacytynib	0
	Rinvoq	0

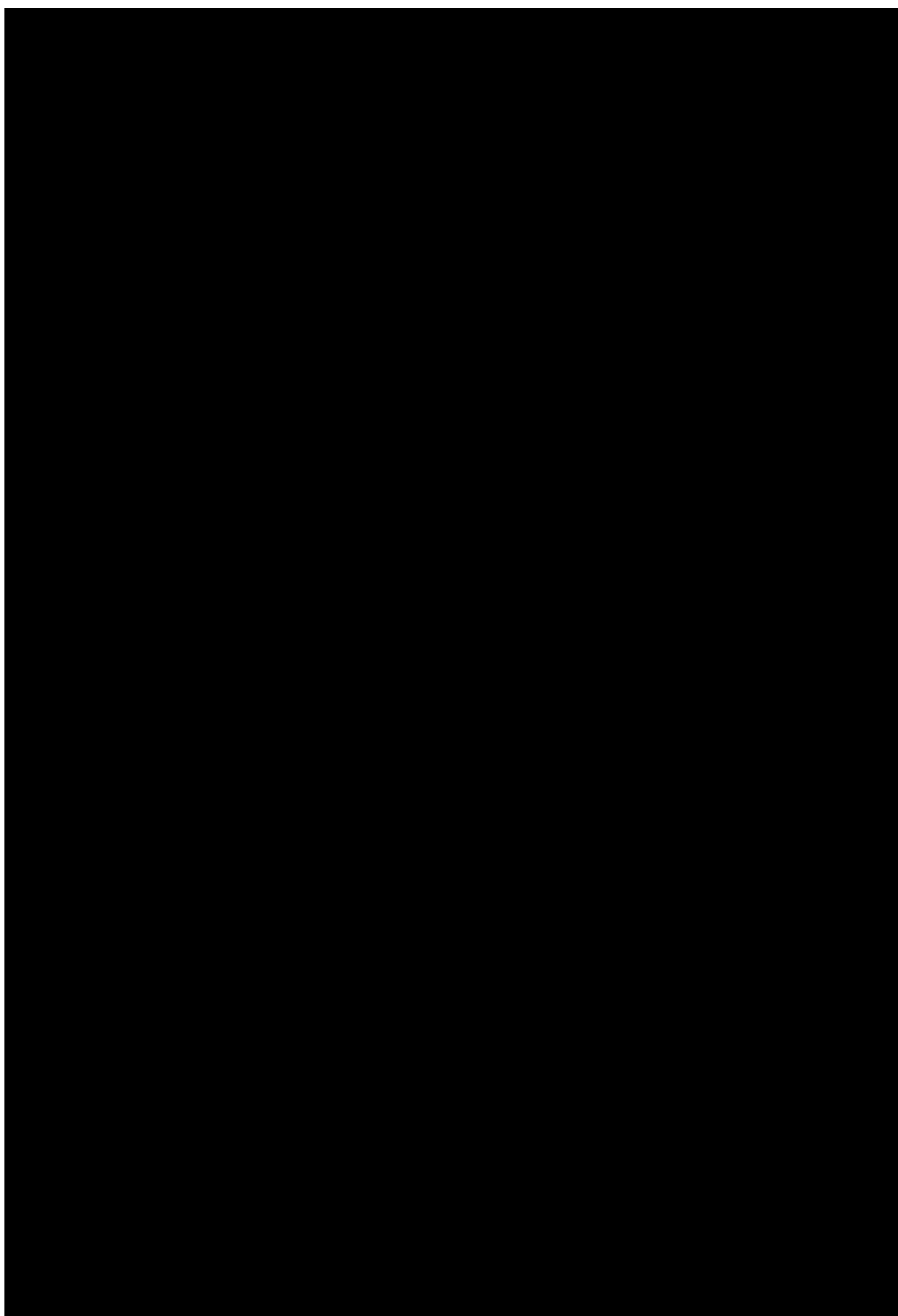
* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
Data wyszukiwania: 08.05.2026 r.











[Redacted text block]

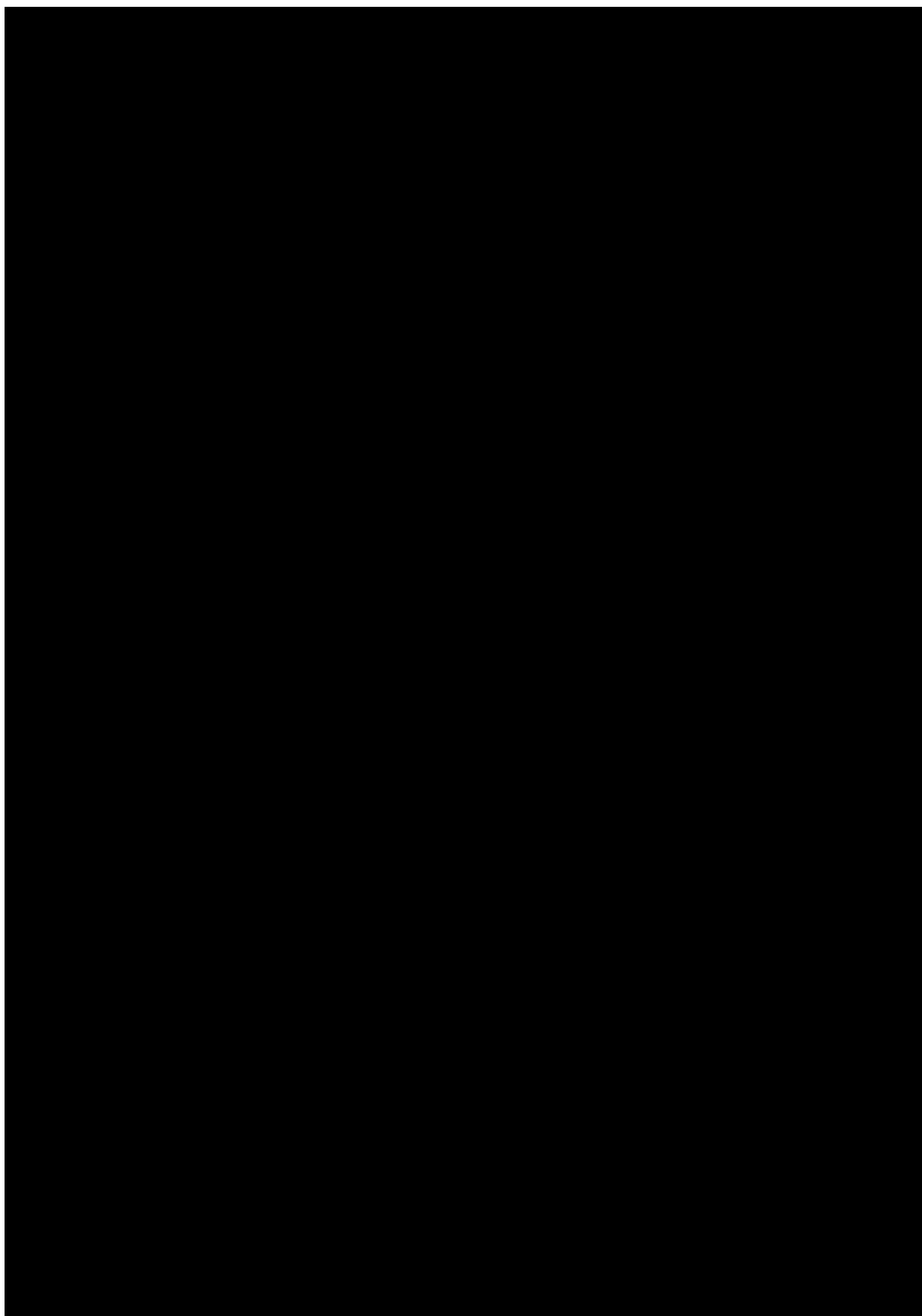
[Redacted text block]

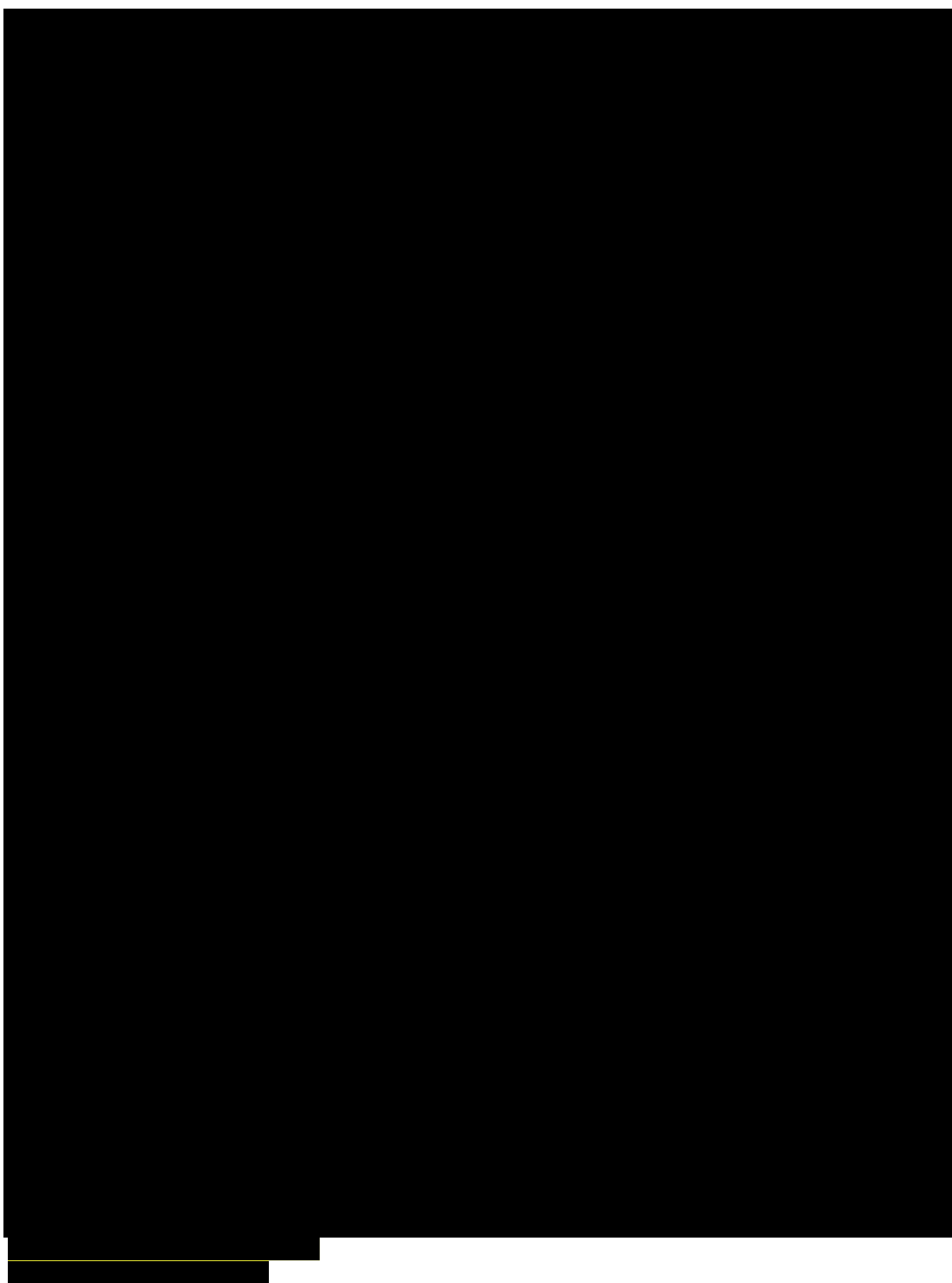
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



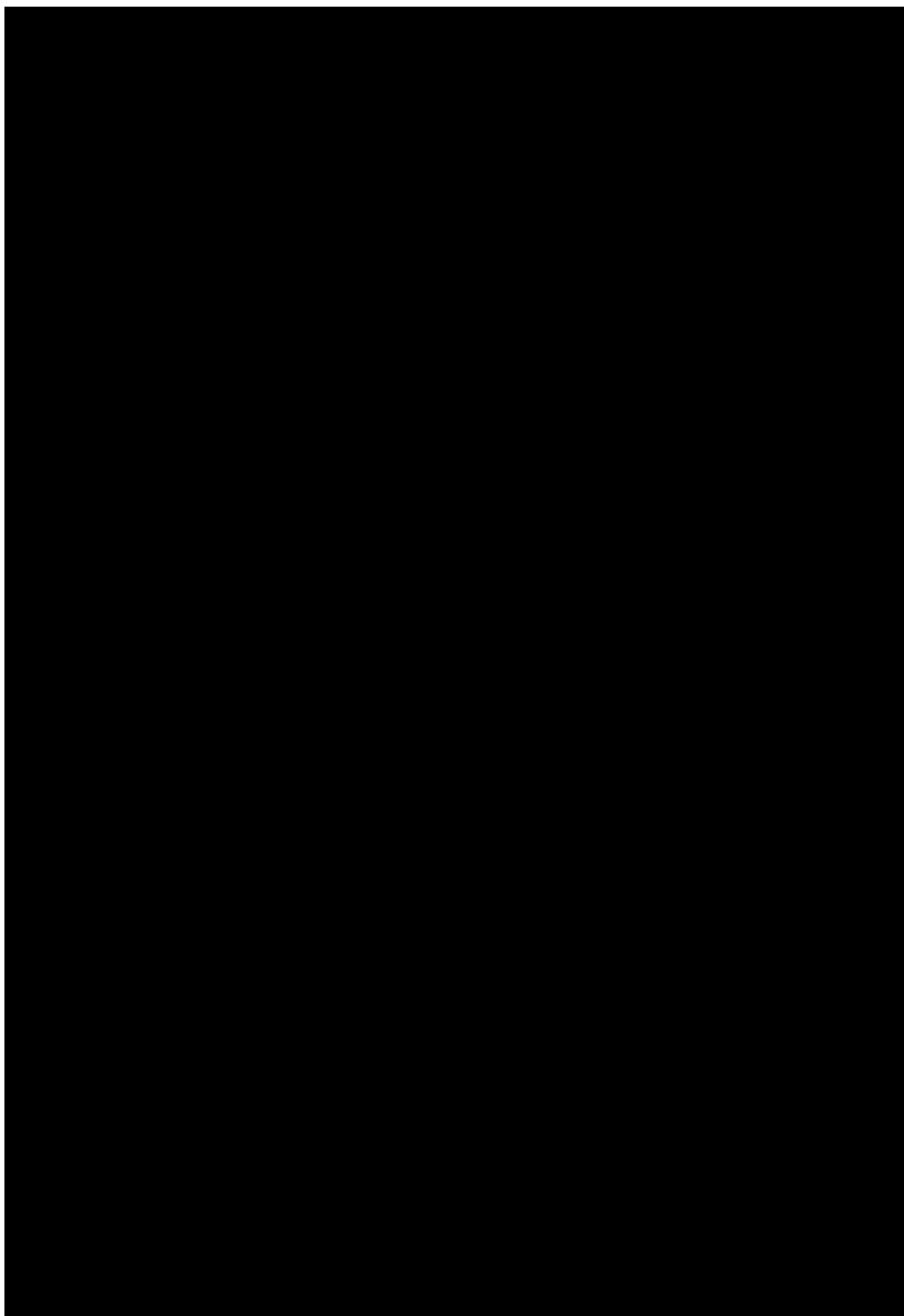


[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

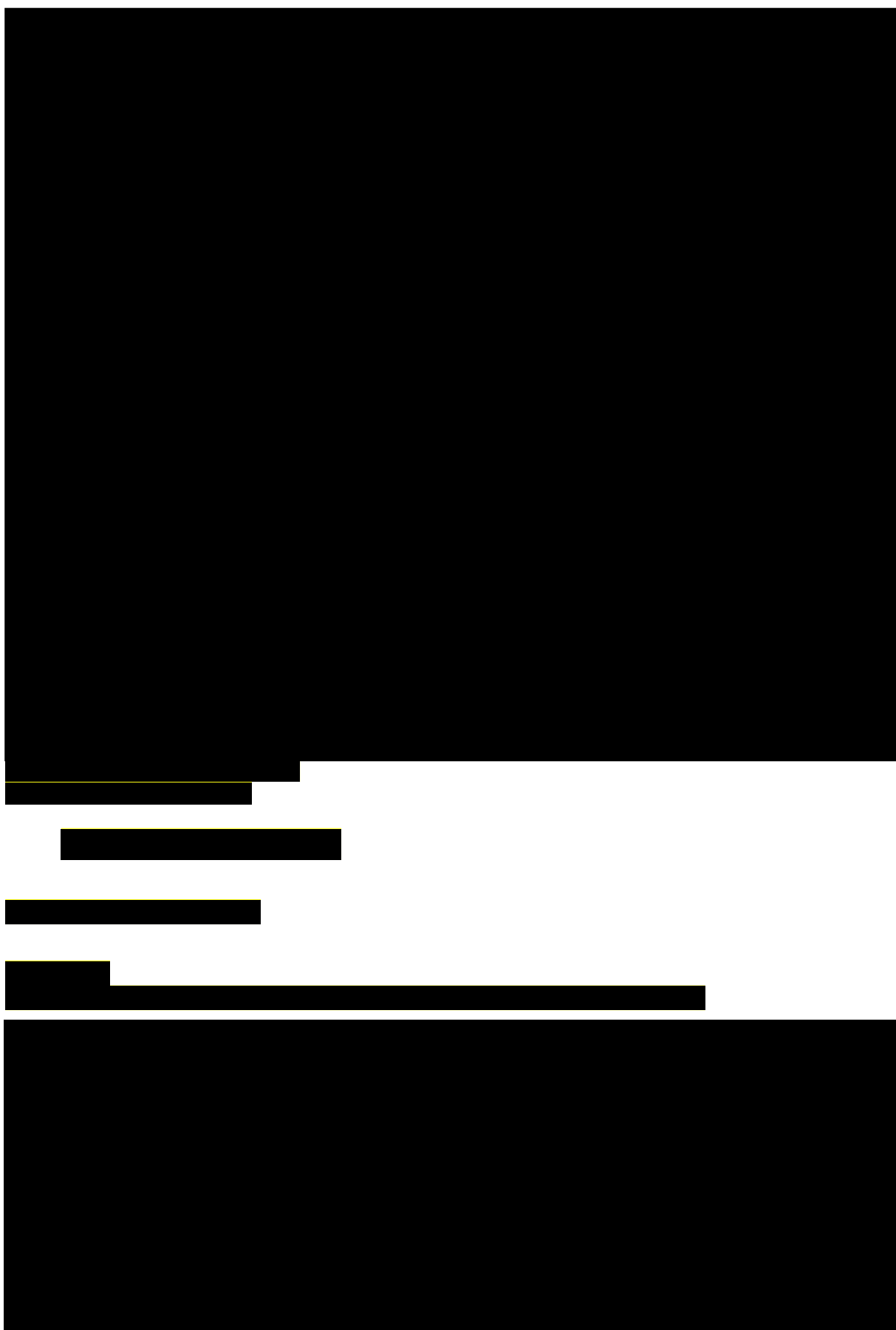
[REDACTED]

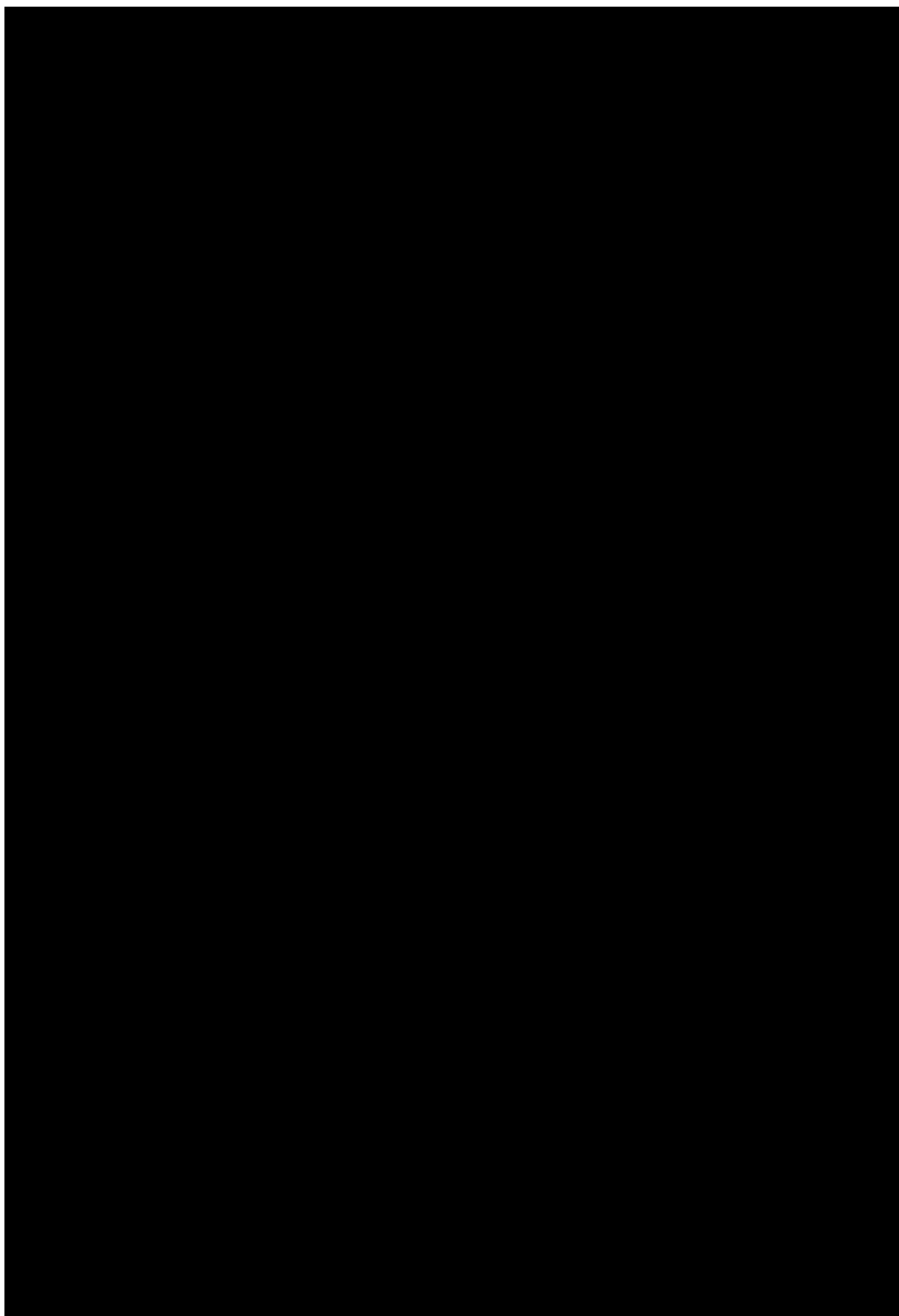
[REDACTED]

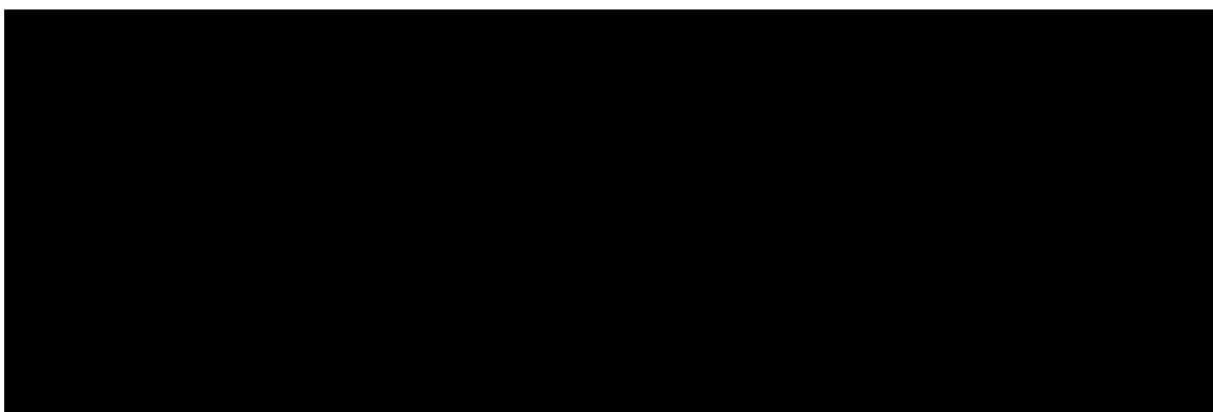
[REDACTED]

[REDACTED]





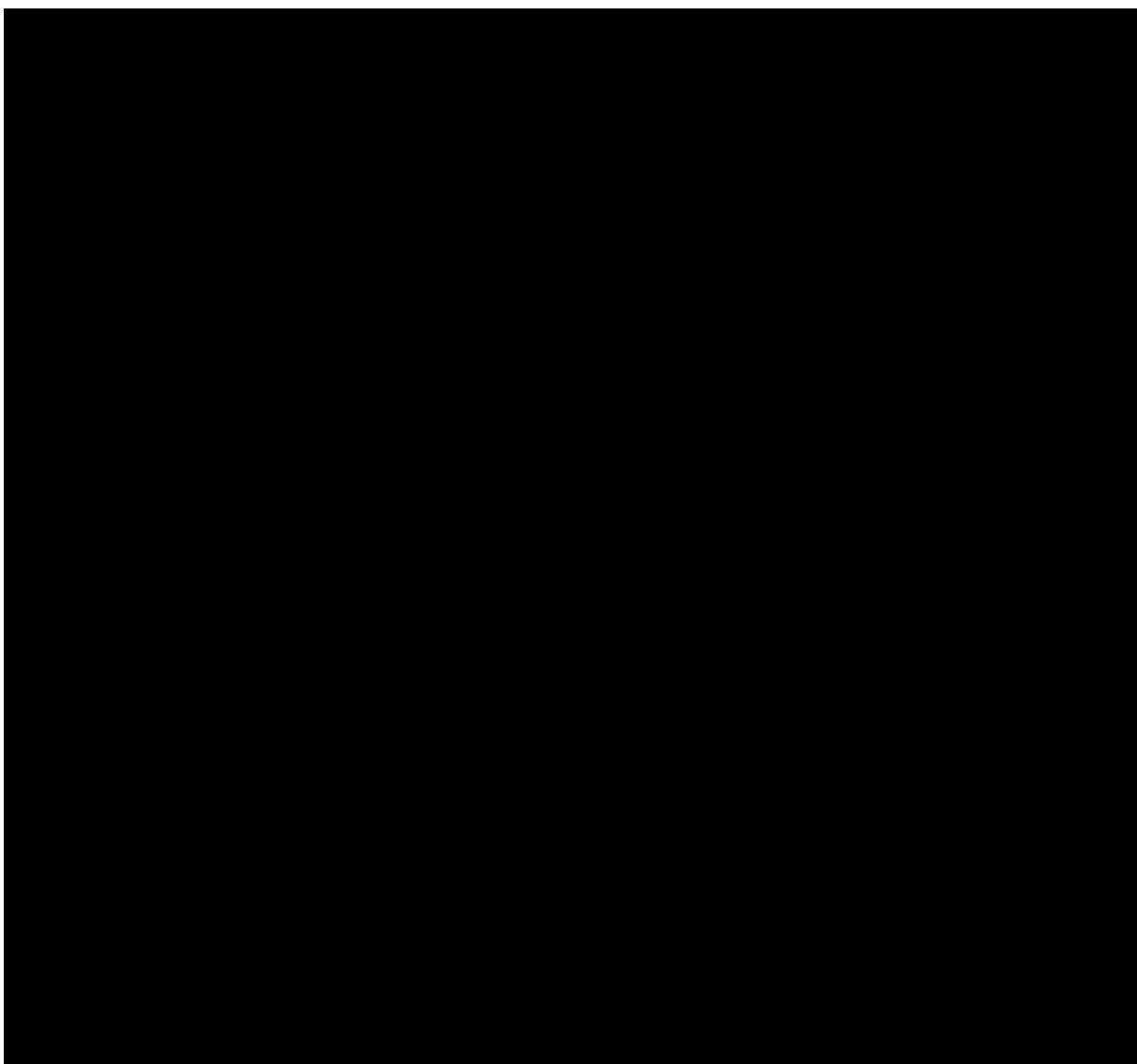


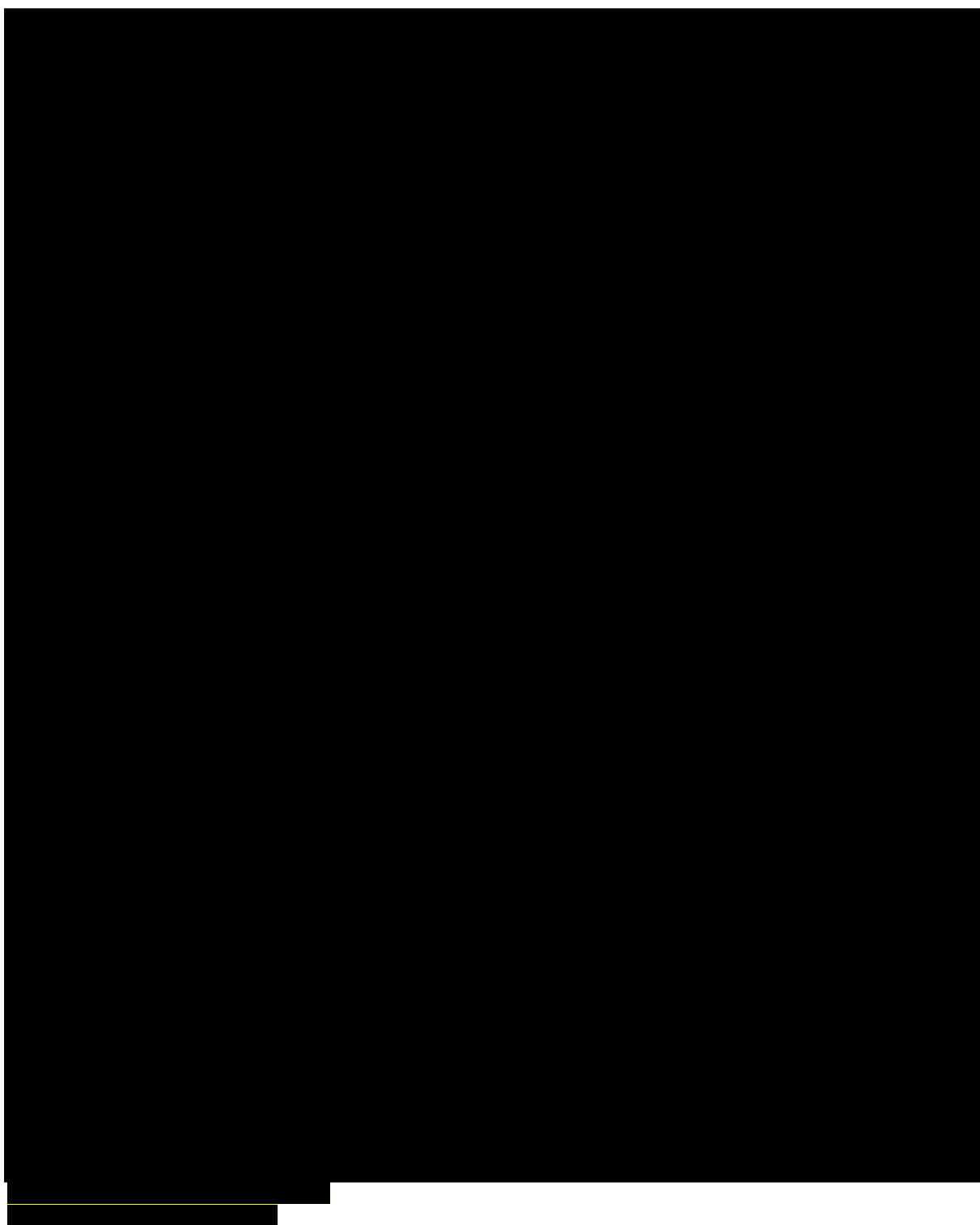


[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

15.7. Przegląd systematyczny dla TOC i.v.

15.7.1. Strategia wyszukiwania

Tabela 71.

Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez Pubmed

PICOS	#	Wyszukiwanie	Liczba trafień
Populacja	1	("Giant Cell" OR cranial OR temporal) AND (Arteritis OR Arteritides OR Aortitides OR "Aortic Arteritis" OR Aortitis)	10 970
	2	horton AND (disease OR "giant cell arteritis" OR syndrome OR arteritis)	4 180
	3	GCA	7 518
	4	#1 OR #2 OR #3	18 845
Interwencja	5	Tocilizumab [All Fields] OR Tocilizumab [Supplementary Concept] OR RoActemra [All Fields]	8 439
Metodyka	6	"Clinical Trial"[Publication Type:noexp] OR "clinical trial, phase i"[Publication Type] OR "clinical trial, phase ii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iv"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "multicenter study"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "Clinical Trials as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Double-Blind Method"[MeSH Terms] OR (("randomised"[Title/Abstract] OR "randomized"[Title/Abstract]) AND ("trial"[Title/Abstract] OR "trials"[Title/Abstract])) OR (("single"[Title/Abstract] OR "double"[Title/Abstract] OR "doubled"[Title/Abstract] OR "triple"[Title/Abstract] OR "tripled"[Title/Abstract] OR "treble"[Title/Abstract]) AND ("blind*" [Title/Abstract] OR "mask*" [Title/Abstract])) OR ("4 arm"[Title/Abstract] OR "four arm"[Title/Abstract])	1 957 333
Populacja Interwencja	7	#4 AND #5 AND #6	121

PICOS	#	Wyszukiwanie	Liczba trafień
Metodyka			
Ograniczenie czasowe	8	Od lipca 2024 – 8.05.2026 r.	25

Data wyszukiwania: 8.05.2026 r.

Tabela 72.
Strategia wyszukiwania w bazie Embase przez Elsevier

PICOS	#	Wyszukiwanie	Liczba trafień
Populacja	1	('giant cell':ab,kw,ti OR cranial:ab,kw,ti OR temporal:ab,kw,ti) AND (arteritis:ab,kw,ti OR arteritides:ab,kw,ti OR aortitides:ab,kw,ti OR 'aortic arteritis':ab,kw,ti OR aortitis:ab,kw,ti)	14 113
	2	horton:ab,kw,ti AND (disease:ab,kw,ti OR 'giant cell arteritis':ab,kw,ti OR syndrome:ab,kw,ti OR arteritis:ab,kw,ti)	1 007
	3	gca:ab,kw,ti	10 587
	4	#1 OR #2 OR #3	19 372
Interwencja	5	roActemra:ab,kw,ti,tn OR tocilizumab:ab,kw,ti,tn OR 'exp tocilizumab'	18 724
Metodyka	6	'clinical trial'/exp OR 'clinical trial, phase i' OR 'clinical trial, phase ii' OR 'clinical trial, phase iii' OR 'clinical trial, phase iv' OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'multicenter study'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'clinical trial (topic)/exp OR 'phase 1 clinical trial (topic)/exp OR 'phase 2 clinical trial (topic)/exp OR 'phase 3 clinical trial (topic)/exp OR 'phase 4 clinical trial (topic)/exp OR 'controlled clinical trial (topic)/exp OR 'randomized controlled trial (topic)/exp OR 'early termination of clinical trial (topic)' OR 'multicenter study (topic)/exp OR (randomi?ed:ti,ab,kw AND adj7:ti,ab,kw AND trial*:ti,ab,kw) OR (controlled:ti,ab,kw AND adj3:ti,ab,kw AND trial*:ti,ab,kw) OR (clinical:ti,ab,kw AND adj2:ti,ab,kw AND trial*:ti,ab,kw) OR ((single:ti,ab,kw OR doubl*:ti,ab,kw OR tripl*:ti,ab,kw OR treb*:ti,ab,kw) AND (blind*:ti,ab,kw OR mask*:ti,ab,kw)) OR '4 arm':ti,ab,kw OR 'four arm':ti,ab,kw	3 374 686
Populacja, interwencja i metodyka	7	#4 AND #5 AND #6	401
	8	#7 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	275
Ograniczenie czasowe	9	07.2024 – 8.05.2026	44

Data wyszukiwania: 8.05.2026 r.

15.7.2. Kryteria PICOS

Tabela 73.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy na olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. populacja pediatryczna
Interwencja	<u>Tocilizumab</u> podawany dożylnie ¹⁴ zgodnie z dawkowaniem wskazanym w Programie lekowym B.75.	Inna niż wymieniona.
Komparatory	PLC	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: • remisja kliniczna; • zaostrzenie lub zmniejszenie objawów choroby; • stosowanie kortykosteroidów; • obniżenie poziomu parametrów stanu zapalnego (OB, CRP); • jakość życia chorych; • punkty końcowe zgłaszane przez chorych (np. zmęczenie); • profil bezpieczeństwa.	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Badania randomizowane z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Niezgodne z założonymi.
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

¹⁴ Zgodnie z treścią ChPL tocilizumab w leczeniu GCA stosuje się w dawce 162 mg, podskórnie raz w tygodniu w skojarzeniu z leczeniem glikokortykosteroidami w malejących dawkach. Tocilizumab może być stosowany w monoterapii po zakończeniu stosowania glikokortykosteroidów [ChPL RoActemra®]. Według treści Programu lekowego B.75 w Polsce w leczeniu GCA tocilizumab finansowany jest tylko w postaci dożylnej (dawkowanie inne niż wymienione w ChPL, zastosowanie poza wskazaniem rejestracyjnym). Tocilizumab w postaci dożylnej należy podawać we wlewie dożylnym co 4 tygodnie w dawce 8 mg/kg masy ciała. Ewentualne zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępu między podaniami leku powinno być prowadzone zgodnie z aktualnymi rekomendacjami [Program lekowy B.75].

15.7.3. Proces selekcji publikacji

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase) odnaleziono 43 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów ostatecznie do analizy nie włączono żadnej publikacji, spełniającej kryteria włączenia do analizy.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹⁵ (Rysunek 36) [PRISMA 2020]. Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1.

Rysunek 36.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



¹⁵ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

15.9. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 74.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Torun 2025</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Baza Cochrane , MEDLINE (Pubmed), Scopus i Web of Science. Włączono badania opublikowane przed czerwcem 2025 r. bez ograniczeń językowych. Dodatkowo odpowiednie artykuły, do których odwołano się w zebranej literaturze, zostały ręcznie przeszukane.	Celem systematycznego przeglądu literatury była analiza dostępnych danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa biologicznych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby o innych mechanizmach działania niż hamowanie czynnika martwicy nowotworu alfa i interleukiny 6, a także inhibitorów kinazy Janus u chorych z GCA.	Do przeglądu włączono m.in. badanie <i>SELECT-GCA</i> . W przeglądzie badano skuteczność i bezpieczeństwo wielu ukierunkowanych metod leczenia wykraczających poza hamowanie interleukiny-6 w GCA. Pojawiło się kilka obiecujących nowych terapii. Sukces badania klinicznego fazy 3 dla upadacytynibu stanowi najbardziej obiecujący postęp w tej dziedzinie. Wykazano, iż upadacytynib w dawce 15 mg/dobę wykazał przewagę nad placebo w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego (odsetek chorych, u których uzyskano utrzymującą się remisję w 52. tygodniu: 46,4% vs. 29,0%, p = 0,002). Upadacytynib w dawce 15 mg okazał się skuteczniejszy od placebo w analizie hierarchicznie określonych i kontrolowanych wielokrotnością kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, takich jak trwała całkowita remisja, czas do zaostrzenia choroby, skumulowana ekspozycja na glikokortykosteroidy oraz wyniki zgłaszane przez chorych. Wyniki bezpieczeństwa w 52.-tygodniowym okresie leczenia były podobne w grupie upadacytynibu i placebo. Chociaż ryzyko sercowo-naczyniowe stanowi potencjalne zagrożenie w przypadku inhibitorów JAK, w grupie upadacytynibu nie wystąpiły żadne poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe.
<i>Chay 2025</i>	Cook: 4/5 (brak ilościowej i/lub jakościowej syntezy wyników badań)	Baza Pubmed i Pubmed Central, EMBASE (przez Ovid), Google Scholar,	Celem przeglądu systematycznego była ocena skuteczności	Do przeglądu włączono 25 badań, w tym 6 dla GCA: 3 badania kohortowe, 2 opisy przypadku i jedno badanie RCT.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Science Direct i Cochrane Review. Włączono badania opublikowane w latach 2019-2024. Data przeszukania baz: b/d.	i bezpieczeństwa inhibitorów JAK (TOF, BAR, UPA oraz ruxsolutynibu) w leczeniu opornego lub nawracającego GCA i zapalenia tętnic Takayasu.	UPA analizowany był w dwóch badaniach dla GCA ujętych w niniejszej analizie, <i>SELECT-GCA</i> i <i>Loricera 2024</i>. Wskaźniki trwałej remisji i trwałej odpowiedzi całkowitej w badaniu <i>SELECT-GCA</i> były istotnie wyższe w grupie UPA w dawce 15 mg/dobę niż w grupie placebo. W przypadku dawki 7,5 mg/dobę UPA, nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w porównaniu do placebo. Skumulowana dawka GKS w grupie UPA w dawce 15 mg/dobę była niższa niż w grupie placebo, przy czym większa liczba chorych osiągnęła remisję bez stosowania GKS. Zaobserwowano również niższe ryzyko zaostżenia choroby, istotną redukcję zmęczenia zgłaszanego przez chorych, a także poprawę w zakresie jakości życia w porównaniu z grupą placebo. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały ból głowy, bóle stawów, nadciśnienie tętnicze i COVID-19. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia były częstsze w grupie placebo (19,6%) niż w grupie UPA w dawce 15 mg/dobę (14,8%). W porównaniu z placebo nie stwierdzono zwiększonego ryzyka poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, zakrzepicy zatorowej ani poważnych zakażeń. Jednak ryzyko zakażeń oportunistycznych, półpaśca, nowotworu skóry innego niż czerniak, zaburzeń czynności wątroby, niedokrwistości, limfopenii, podwyższenia aktywności kinazy kreatynowej i złamań kości było wyższe w grupie UPA w dawce 15 mg/dobę. Retrospektywne badanie <i>Loricera 2024</i> objęło 35 chorych leczonych inhibitorami JAK: 15 BAR, 10 TOF i 10 UPA. Remisję kliniczną zaobserwowano u 70% chorych, a całkowitą remisję u 65% chorych po 12 miesiącach, przy czym wyniki były porównywalne między interwencjami. Mediana OB spadła w porównaniu z wartością wyjściową w 1., 6., 12., 18. miesiącu i na ostatniej wizycie kontrolnej. Mediana dobowej dawki prednizonu zmniejszyła się z 16,2 mg do 5 mg podczas ostatniej wizyty kontrolnej, a 20% chorych zaprzestało stosowania GKS. Dobowa dawka prednizonu zmniejszyła się istotnie w 1., 6. i 12. miesiącu w każdej grupie, a w grupie

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				UPA pozostała istotnie niższa po 18 miesiącach. 20% chorych z grupy UPA przerwało leczenie z powodu nawrotu lub oporności choroby. U jednego chorego z grupy UPA wystąpił półpasiec rozsiany, a u innego rozpoznano glejaka wielopostaciowego 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

15.10. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 75.

Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma zastosowania)		Torun 2025	Chay 2025
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	Częściowo tak
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	b/d	b/d
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	b/d	b/d
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	TAK
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	NIE	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. risk of bias) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	NIE	TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma zastosowania)		Torun 2025	Chay 2025
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	n/d	n/d
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	n/d	n/d
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	NIE	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	NIE	TAK
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	NIE	n/d
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	Częściowo tak	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

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

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

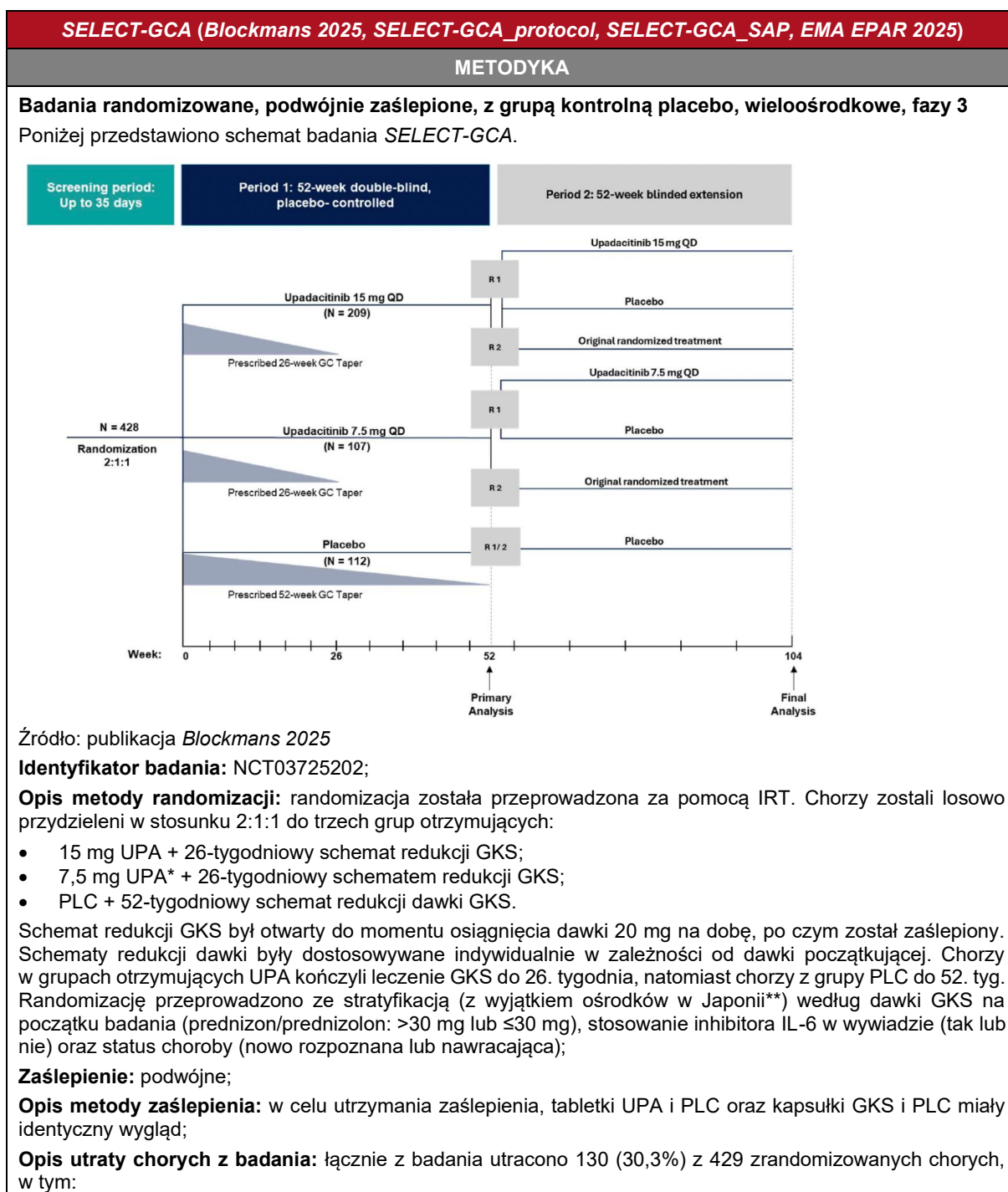
przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

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

15.11. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

15.11.1. Badania dla UPA

15.11.1.1. SELECT-GCA



SELECT-GCA (Blockmans 2025, SELECT-GCA_protocol, SELECT-GCA_SAP, EMA EPAR 2025)

- 1 (0,2%) chory został zrandomizowany, jednak nie otrzymał żadnej dawki badanego leku (brak informacji o przypisaniu do grupy badanej);
- w grupie 15 mg UPA utracono 54 (25,8%) z 209 chorych: 32 (15,3%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 8 (3,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz po 7 (3,3%) chorych z powodu braku skuteczności i z innych powodów;
- w grupie 7,5 mg UPA* utracono 34 (31,8%) z 107 chorych: 18 (16,8%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 7 (6,5%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (3,7%) chorych z powodu braku skuteczności oraz 5 (4,7%) chorych z innych powodów;
- w grupie PLC utracono 41 (36,6%) z 112 chorych: 23 (20,5%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 8 (7,1%) chorych z powodu braku skuteczności, 3 (2,7%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 (0,9%) chory z powodu wycofania zgody w związku z trudnościami logistycznymi związanymi z pandemią COVID-19 oraz 6 (5,4%) chorych z innych powodów.

Skala Jadad: 5/5;

RoB 2.0: niskie ryzyko błędów;

Wyniki dla populacji ITT: do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono chorych, którzy zostali zrandomizowani i otrzymali co najmniej jedną dawkę leku badanego lub placebo (N=429);

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: AbbVie;

Liczba ośrodków: 100 ośrodków w 24 krajach;

Okres obserwacji: 12 mies. (DCO: 6.02.2024 r.); *EMA EPAR 2025:* dane długookresowe do 104 tyg.

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej 0,05; do analizy skategoryzowanych punktów końcowych związanych z remisją zastosowano test Cochran-Mantela-Haenszela z imputacją brakujących danych (w tym wielokrotną imputacją). Punkty końcowe o charakterze ciągłym analizowano za pomocą modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów, z wyjątkiem skumulowanego narażenia na GKS, które oceniono testem van Elteren. Czas do pierwszego zaostrzenia GCA analizowano metodą Kaplana-Meiera. Punkty końcowe oparte na liczbie zdarzeń porównywano między grupami UPA a PLC za pomocą modeli regresji Poissona.

Szczegółowy opis analizy statystycznej umieszczono w Rozdziale 3.9.2

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 50 r.ż.;
- nowo*** rozpoznane lub nawracające^s zapalenie tętnicy olbrzymiokomórkowej potwierdzone biopsją tętnicy skroniowej lub badaniami obrazowymi (USG, PET, TK, MRI lub angiografia);
- aktywna choroba^{ss} w czasie 8 tygodni przed wizytą początkową;
- wynik OB ≥ 50 mm/godz. lub stężenie CRP $\geq 1,0$ mg/dl w wywiadzie;
- obecność co najmniej jednego z poniższych objawów:
 - niezaprzeczalne objawy czaszkowe GCA, tj. pojawienie się nowego miejscowego bólu głowy, tklivość skóry owłosionej głowy, tklivość tętnicy skroniowej lub zmniejszenie jej tętna, utrata widzenia związana z niedokrwieniem lub niewyjaśniony ból w jamie ustnej albo szczęce podczas żucia,
 - niezaprzeczalne objawy PMR, tj. ból obręczy barkowej i/lub biodrowej związany z zapalnym porannym zesztywnieniem;
- stabilne klinicznie (w opinii badacza) GCA pozwalające na stopniowe zmniejszanie dawki GKS.

Kryteria wykluczenia:

- wcześniejsza ekspozycja na inhibitory JAK;
- nawrót choroby podczas leczenia inhibitorem IL-6.

Dane demograficzne

Parametr		15 mg UPA	7,5 mg UPA	PLC
Liczba chorych		209	107	112
Mężczyźni, n (%)		53 (25,4)	27 (25,2)	35 (31,3)
Wiek [lata]	Średnia (SD)	70,8 (7,3)	71,1 (7,6)	71,6 (7,3)
	<65 r.ż.	42 (20,1)	19 (17,8)	17 (15,2)

SELECT-GCA (Blockmans 2025, SELECT-GCA_protocol, SELECT-GCA_SAP, EMA EPAR 2025)				
	≥65 i <75 r.ż.	102 (48,8)	49 (45,8)	59 (52,7)
	≥75 r.ż.	65 (31,1)	39 (36,4)	36 (32,1)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		69,0 (15,9)	67,9 (15,7)	71,1 (16,0)
BMI [kg/m ²]	Średnia (SD)	25,3 (4,6)/ N=206	25,2 (5,1)/ N=106	25,8 (4,3)
	Wynik <25	108 (52,4)/ N=206	53 (50,0)/ N=106	53 (47,3)
	Wynik ≥25 i <30	70 (34,0)/ N=206	39 (36,8)/ N=106	41 (36,6)
	Wynik ≥30	28 (13,6)/ N=206	14 (13,2)/ N=106	18 (16,1)
Region geograficzny, n (%)	Ameryka Północna	9 (4,3)	12 (11,2)	10 (8,9)
	Europa Zachodnia	135 (64,6)	63 (58,9)	62 (55,4)
	Europa Wschodnia	16 (7,7)	5 (4,7)	9 (8,0)
	Azja ^{\$\$\$}	10 (4,8)	6 (5,6)	7 (6,3)
	Oceania	39 (18,7)	21 (19,6)	24 (21,4)
Rasa, n (%)	Azjaci	10 (4,8)	6 (5,6)	6 (5,4)
	Czarna lub Afroamerykanie	0 (0,0)	1 (0,9)	2 (1,8)
	Rdzeni mieszkańcy Hawajów lub innych wysp Pacyfiku	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
	Biała	199 (95,2)	99 (92,5)	103 (92,0)
	Wielorasowość	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
Status choroby, n (%)	Nowo rozpoznane GCA	148 (70,8)	75 (70,1)	76 (67,9)
	Nawracające GCA	61 (29,2)	32 (29,9)	36 (32,1)
Czas trwania nowo rozpoznanego GCA, średnia (SD) [dni]		39,5 (28,1)	35,7 (11,1)	38,2 (14,8)
Czas trwania nawracającego GCA, średnia (SD) [dni]		664,9 (687,5)	999,2 (1 179,0)	665,7 (816,3)
Dawka GKS, średnia (SD) [mg]		34,6 (12,7)	34,5 (12,5)	34,6 (11,9)
OB, średnia (SD) [mm/godz.]		19,5 (17,5)	19,9 (21,1)	21,7 (25,5)
Stężenie CRP, mediana (zakres) [mg/dl]		0,24 (0,02; 10,10)	0,27 (0,02; 5,82)	0,23 (0,02; 5,83)
Stosowanie inhibitora IL-6 w wywiadzie [^] , n (%)		9 (4,3)	7 (6,5)	7 (6,3 ^{&})
Utrata wzroku związana z niedokrwieniem ^{^^} , n (%)		20 (9,6)	14 (13,1)	22 (19,6)
PMR w wywiadzie, n (%)		109 (52,2)	54 (50,5)	69 (61,6)
Jednoznaczne objawy PMR w wywiadzie bez objawów czaszkowych GCA, n (%)		15 (7,2)	7 (6,5)	18 (16,1)
Podstawa rozpoznania GCA ^{^^^} , n (%)	Dodatni wynik biopsji skroniowej w wywiadzie	86 (41,1)	48 (44,9)	44 (39,6 ^{&&})/ N=111
	Objawy zapalenia dużych naczyń w badaniach obrazowych	159 (76,1)	83 (77,6)	81 (73,0)/ N=111

SELECT-GCA (Blockmans 2025, SELECT-GCA_protocol, SELECT-GCA_SAP, EMA EPAR 2025)					
Wynik w skali FACIT-F, średnia (SD)			36,0 (11,2)/ N=200	35,6 (11,3)/ N=103	37,5 (11,7)/ N=108
Wynik w skali SF-36 PCS, średnia (SD)			44,3 (9,3)/ N=201	44,3 (10,2)/ N=103	45,0 (10,0)/ N=108
Czynniki ryzyka CV na początku badania, n (%)	Ogółem		176 (84,2)	86 (80,4)	87 (77,7)
	Zdarzenia CV w wywiadzie		62 (29,7)	34 (31,8)	26 (23,2)
	Nadciśnienie tętnicze w wywiadzie		112 (53,6)	55 (51,4)	50 (44,6)
	Cukrzyca		24 (11,5)	10 (9,3)	8 (7,1)
	Stosowanie nikotyny /palenie tytoniu	Obecnie	32 (15,3)	7 (6,5)	13 (11,6)
		W przeszłości	63 (30,1)	32 (29,9)	33 (29,5)
		Nigdy	111 (53,1)	68 (63,6)	66 (58,9)
		Brak danych	3 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Obniżone stężenie HDL-C <40 mg/dl		1 (0,5)/ N=204	0 (0,0)/ N=103	0 (0,0)/ N=110	
INTERWENCJA					
Interwencja badana: <u>15 mg UPA p.o.</u> (1 tabletka) lub <u>7,5 mg UPA p.o.*</u> (1 tabletka) raz dziennie od wizyty początkowej (dzień 1.), o zbliżonej porze każdego dnia, z jedzeniem lub bez.					
Interwencja kontrolna: PLC p.o. (1 tabletka) raz dziennie od wizyty początkowej (dzień 1.), o zbliżonej porze każdego dnia, z jedzeniem lub bez.					
Leczenie wspomagające: chorzy otrzymywali prednizon w dawkach:					
• ≥40 mg/dzień przed włączeniem do badania; • 20-60 mg/dzień w momencie rozpoczęcia badania.					
PUNKTY KOŃCOWE					
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:					
• remisja GCA; • zaostrzenie GCA; • stosowanie GKS; • punkty końcowe zgłaszane przez chorych; • profil bezpieczeństwa.					
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:					
• zgodnie z informacjami wskazanymi w rozdziale <i>Zasady ekstrakcji</i>; • wyniki dla grupy stosującej UPA w dawce 7,5 mg; • wyniki przedstawione łącznie dla grupy UPA i PLC.					
KOMENTARZ					
*w niniejszej analizie nie uwzględniono grupy stosującej UPA w dawce 7,5 mg z powodu niezgodności z dawkowaniem w ChPL					
**w Japonii planowano włączyć minimum 8 chorych, bez zastosowania stratyfikacji, jednak ze zbieraniem danych dotyczących powyższych trzech parametrów stratyfikacji					
*** nowo rozpoznana choroba była definiowana jako GCA rozpoznane w czasie 8 tyg. przed wizytą początkową					
\$ nawracająca choroba była definiowana jako nawrót GCA u chorych, u których co najmniej jedna próba redukcji dawki GKS nie doprowadziła do odpowiedzi na leczenie					
\$\$aktywne GCA definiowano jako występowanie jednoznacznych objawów czaszkowych tej choroby, polimialgii reumatycznej lub obu tych stanów, wraz z OB >30 mm/godz., stężeniem CRP ≥1 mg/dl lub obu wskaźników					
\$\$\$większość chorych z Azji to Japończycy (15 mg UPA: n=10; 7,5 mg UPA: n=5; PLC: n=5)					
^chorzy którzy stosowali inhibitor IL-6 w wywiadzie oraz doświadczyli zaostrzenia choroby podczas leczenia zostali wykluczeni z badania					
^^pomiar wykonano przed ustaleniem wartości początkowej					

SELECT-GCA (Blockmans 2025, SELECT-GCA_protocol, SELECT-GCA_SAP, EMA EPAR 2025)

^^ogólny rozkład zastosowanych metod obrazowania u chorych, u których rozpoznanie postawiono na podstawie angiografii lub metod obrazowania przekrojowego przedstawiał się następująco we wszystkich grupach: 54,5% USG, 48,6% PET, 18,3% TK, 13,6% MRI oraz 3,4% angiografia

[&]w publikacji podano odsetek 6,2%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

^{&&}w publikacji podano odsetek 39,3%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

Skróty: CRP – białko C-reaktywne; CV – sercowo-naczyniowe; FACIT-F – Skala Oceny Funkcjonowania w Terapii Chorób Przewlekłych – Zmęczenie; GKS – glikokortykosteroidy; HDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; IL – interleukina; IRT – interaktywny system odpowiedzi; JAK – kinaza Janusowa; MRI – rezonans magnetyczny; OB – szybkość opadania erytrocytów; p.o. – doustnie; PET – pozytonowa tomografia emisyjna; PLC – placebo; PMR – polimialgia reumatyczna; SF-36 – kwestionariusz oceny stanu zdrowia; TK – tomografia komputerowa; USG – ultrasonografia

15.11.1.2. Loricera 2024

Loricera 2024 (Loricera 2024)

METODYKA

Badanie retrospektywne, obserwacyjne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, RWE

W ramach badania przeprowadzono również systematyczny przegląd literatury, którego celem było zidentyfikowanie innych przypadków leczenia inhibitorami JAK.

Przydział chorych do grupy: do badania włączono 35 chorych z nawracającym GCA leczonych inhibitorami JAK (BAR*, TOF*, UPA) od stycznia 2017 r. do grudnia 2022 r. Chorych z grupy BAR* porównywano z chorymi, którzy otrzymywali BAR* w ramach badania pilotażowego odnalezonego podczas przeprowadzonego SLR;

Skala NOS:

Dobór próby: ****/****;

Porównywalność: **/**;

Punkt końcowy: ***/***;

Opis utraty chorych z badania: wszyscy chorzy włączeni do badania ukończyli je;

Klasyfikacja AOTMiT: IVC;

Sponsor: brak finansowania;

Liczba ośrodków: 14 ośrodków (13 w Hiszpanii oraz 1 w USA);

Okres obserwacji: mediana (IQR): 11 (6; 15,5) mies.;

Analiza statystyczna: wszystkie dane poddano analizie opisowej. Dane ciągłe zestawiono za pomocą średnich, median, SD, zakresów oraz IQR. Dane katégoryczne przedstawiono jako liczby i odpowiadające im odsetki.

Szczegółowy opis analizy statystycznej umieszczono w Rozdziale 3.9.3;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- rozpoznanie nawracającego GCA, wg klasyfikacji ACR z 1990 r. i/lub pozytywny wynik biopsji tętnicy skroniowej lub obrazowanie sugerujące zapalenie naczyń (tj. USG tętnic skroniowych, angiografię TK, MRI i angiografię MRI oraz PET dużych naczyń);
- leczenie inhibitorami JAK według uznania reumatologa w przypadku nawrotu choroby pomimo stosowania glikokortykoidów (np. prednizonu lub metyloprednizonu) i innych leków immunosupresyjnych, w tym konwencjonalnych syntetycznych (np. MTX) i biologicznych (np. tocilizumabu);
- zastosowanie okresu wymywania leku odpowiadającemu okresowi półtrwania eliminacji leku biologicznego z organizmu przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem JAK;
- nie ustalono kryteriów wyboru rodzaju lub dawki inhibitorów JAK ani schematu stopniowego zmniejszania dawki glikokortykoidów po rozpoczęciu terapii inhibitorami JAK.

Kryteria wykluczenia:

- b/d.

Loricera 2024 (Loricera 2024)				
Dane demograficzne				
Parametr		UPA	TOF	BAR
Liczba chorych		10	10	15
Mężczyźni, n (%)		4 (40,0)	0 (0,0)	1 (6,7)
Wiek, średnia (SD) [lata]		73,0 (8,2)	67,6 (6,3)	75,6 (7,6)
Czas od rozpoznania GCA do zastosowania inhibitora JAK, mediana (IQR) [miesiące]		39 (22,5; 75,0)	12 (10,2; 45,0)	32 (12; 48)
Podstawa rozpoznania GCA, n (%)	Kryteria ACR 1990	8 (80,0)	6 (60,0)	7 (46,7)
	Kryteria użyte w badaniu GiACTA**	7 (70,0)	8 (80,0)	13 (86,7)
Postać GCA, n (%)	Czaszkowa	5 (50,0)	4 (40,0)	6 (40,0)***
	Pozaczaszkowa	2 (20,0)	2 (20,0)	3 (20,0)^
	Mieszana	3 (30,0)	4 (40,0)	6 (40,0)***
Dodatni wynik biopsji tętnicy skroniowej, n (%)		5 (71,4)/ N=7	4 (57,1)/ N=7	6 (60,0)/ N=10
Pozytywne wyniki badań obrazowych, n (%)	Ogółem	7 (70,0)	6 (60,0)	11 (73,3)
	USG	2 (50,0)/ N=4	1 (50,0)/ N=2	4 (44,4)/ N=9
	PET	3 (50,0)/ N=6	6 (85,7)/ N=7	7 (77,8)/ N=9
	MRI z angiografią	1 (25,0)/ N=4	1 (33,3)/ N=3	1 (50,0)/ N=2
	CTA	2 (25,0)/ N=8	1 (50,0)/ N=2	1 (33,3)/ N=3
Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, n (%)	Nadciśnienie krwi	9 (90,0)	6 (60,0)	11 (73,3)
	Dyslipidemia	5 (50,0)	2 (20,0)	9 (60,0)
	Cukrzyca	2 (20,0)	3 (30,0)	4 (26,7)
	Palenie papierosów obecnie lub w wywiadzie	4 (40,0)	0 (0,0)	4 (26,7)
Objawy ogólnoustrojowe, n (%)	PMR	4 (40,0)	4 (40,0)	4 (26,7)
	Zespół ogólnych objawów chorobowych	1 (10,0)	2 (20,0)	7 (46,7)
	Oslabienie	3 (30,0)	5 (50,0)	8 (53,3)^^
Objawy czaszkowe i niedokrwienne, n (%)	Ból głowy	3 (30,0)	5 (50,0)	7 (46,7)
	Chromanie żuchwy	3 (30,0)	2 (20,0)	1 (6,7)
	Objawy wzrokowe	1 (10,0)	1 (10,0)	3 (20,0)
	Udar	0 (0,0)	1 (10,0)^^^	1 (6,7)
Zaangażowanie dużych naczyń, n (%)		4 (40,0)	6 (60,0)	10 (66,7)
Wyniki laboratoryjne	OB, mediana (IQR) [mm/godz.]	7 (2; 10)	34 (28; 48)	39 (10,5; 60,5)

Loricera 2024 (Loricera 2024)				
	CRP, mediana (IQR) [mg/dl]	0,7 (0,3; 1,8)	0,9 (0,6; 2)	1 (0,4; 3,5)
	Hb, średnia (SD) [g/dl]	13,6 (2,0)	12,5 (1,4)	12,4 (1,7)
Stosowanie syntetycznych leków immunosupresyjnych w wywiadzie, n (%)	Metotreksat	6 (60,0)	7 (70,0)	9 (60,0)
	Leflunomid	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)
	Leki przeciwmalaryczne	1 (10,0)	2 (20,0)	0 (0,0)
Stosowanie leków biologicznych w wywiadzie, n (%)	Tocilizumab	9 (90,0)	9 (90,0)	8 (53,3)
	Sarilumab	1 (10,0)	0 (0,0)	2 (13,3)
	Adalimumab	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (6,7)
	Abatacept	2 (20,0)	4 (40,0)	2 (13,3)
	Ustekinumab	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)
Stosowanie GKS w momencie rozpoczęcia terapii inhibitorem JAK	Prednizon, n (%)	8 (80,0)	10 (100,0)	14 (93,3)
	Dawka prednizonu, mediana (IQR) [mg/dzień]	13,1 (5,6; 22,5)	20 (16,2; 30)	10 (6,2; 22,5)
INTERWENCJA				
Chorzy stosowali inhibitory JAK według decyzji prowadzącego reumatologa w przypadku nawrotu choroby mimo stosowania GKS oraz innych leków immunosupresyjnych, w tym klasycznych syntetycznych i biologicznych. Pomiedzy zakończeniem terapii biologicznej a rozpoczęciem leczenia inhibitorami JAK zastosowano okres karencji odpowiadający okresowi półtrwania eliminacji danego leku biologicznego. Ze względu na retrospektywny charakter badania, dane kliniczne pochodziły od niezależnych reumatologów, nie ustalono z góry kryteriów wyboru rodzaju ani dawki inhibitorów JAK, ani schematu redukcji dawki GKS po rozpoczęciu terapii inhibitorami JAK. Na decyzję badaczy mogły wpływać czynniki tj. preferencje chorego, doświadczenie i ocena kliniczna, zgoda ubezpieczyciela, koszty terapii oraz kwestie bezpieczeństwa. Interwencja badana: UPA w dawce 15 mg/dobę; Leczenie wspomagające: inhibitory JAK były stosowane głównie jako monoterapia i nie łączono ich z innymi lekami immunosupresyjnymi poza GKS. Jedynie jeden chory otrzymywał BAR w skojarzeniu z MTX w dawce 10 mg/tydz. oraz prednizon w dawce 5 mg/dzień. W momencie rozpoczęcia leczenia inhibitorami JAK, 31 chorych równocześnie stosowało GKS, natomiast trzech chorych leczono wyłącznie inhibitorami JAK, bez dodatkowych leków przeciwzapalnych. Dobór terapii wspomagającej nie był standaryzowany i zależał od indywidualnych decyzji klinicznych lekarza. Interwencja kontrolna: TOF* w dawce 5 mg dwa razy dziennie lub BAR* w dawce 2-4 mg/dzień.				
PUNKTY KOŃCOWE				
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • remisja kliniczna; • całkowita remisja; • wskaźnik sedymentacji erytrocytów; • stężenie CRP; • stosowana dawka GKS; • przerwanie leczenia; • profil bezpieczeństwa. Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie: • zgodnie z informacjami wskazanymi w rozdziale <i>Zasady ekstrakcji</i>; • wyniki dla grup stosujących TOF lub BAR.				
KOMENTARZE				
*w niniejszej analizie uwzględniono jedynie grupę chorych stosujących UPA **kryteria użyte w badaniu <i>GiACTA</i> były bardziej rygorystyczne niż klasyczne kryteria ACR z 1990 r., obejmowały: wiek ≥50 lat, nowe bóle głowy, nieprawidłowości w tętnicy skroniowej (np. tkiwość, zmniejszone				

Loricera 2024 (Loricera 2024)

tętno), podwyższone OB lub CRP oraz potwierdzenie zapalenie tętnic w biopsji lub obrazowaniu (np. USG, PET, MRI, CTA) [Stone 2017]

***w publikacji podano odsetek 17%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

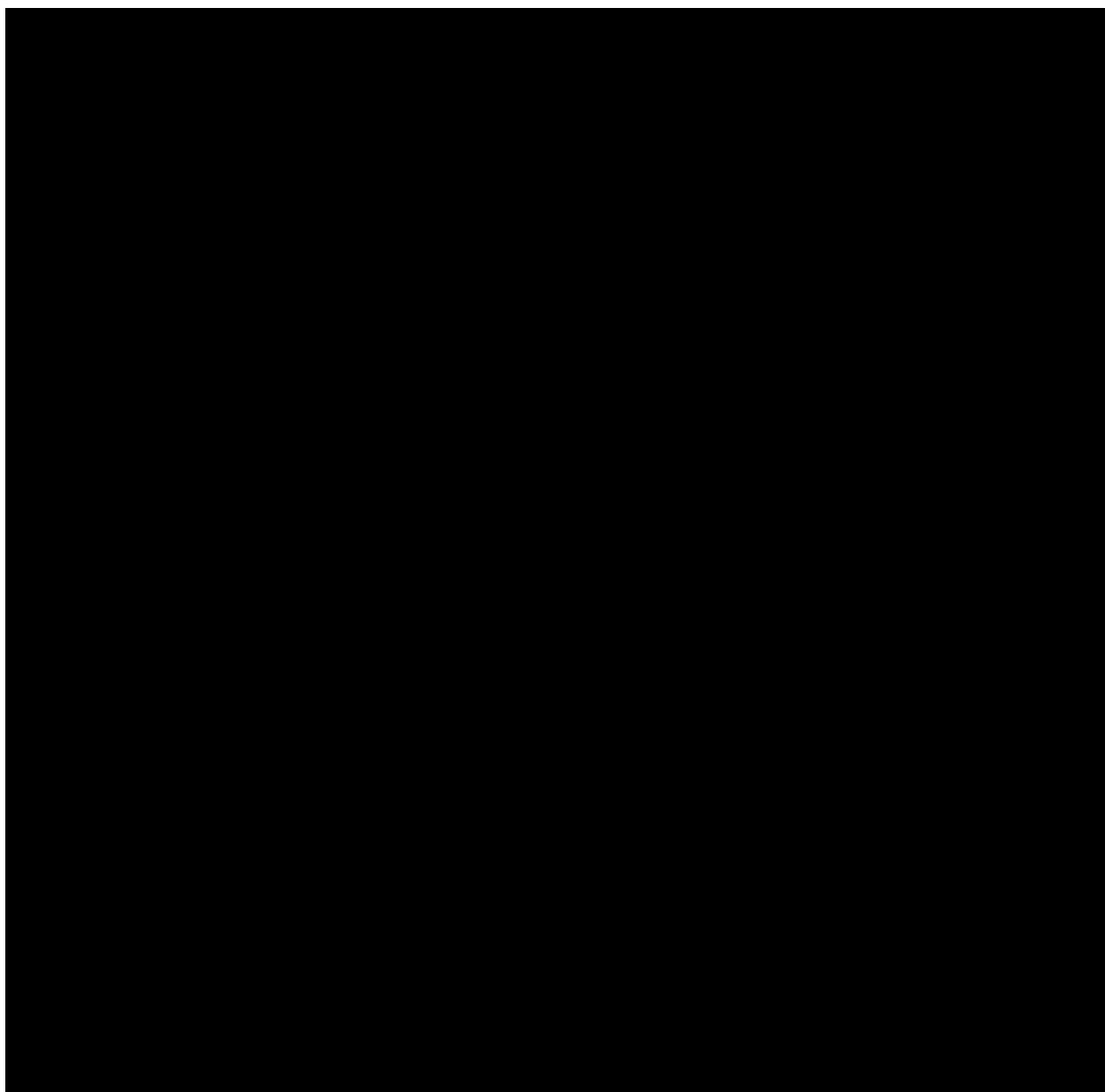
^w publikacji podano odsetek 9%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

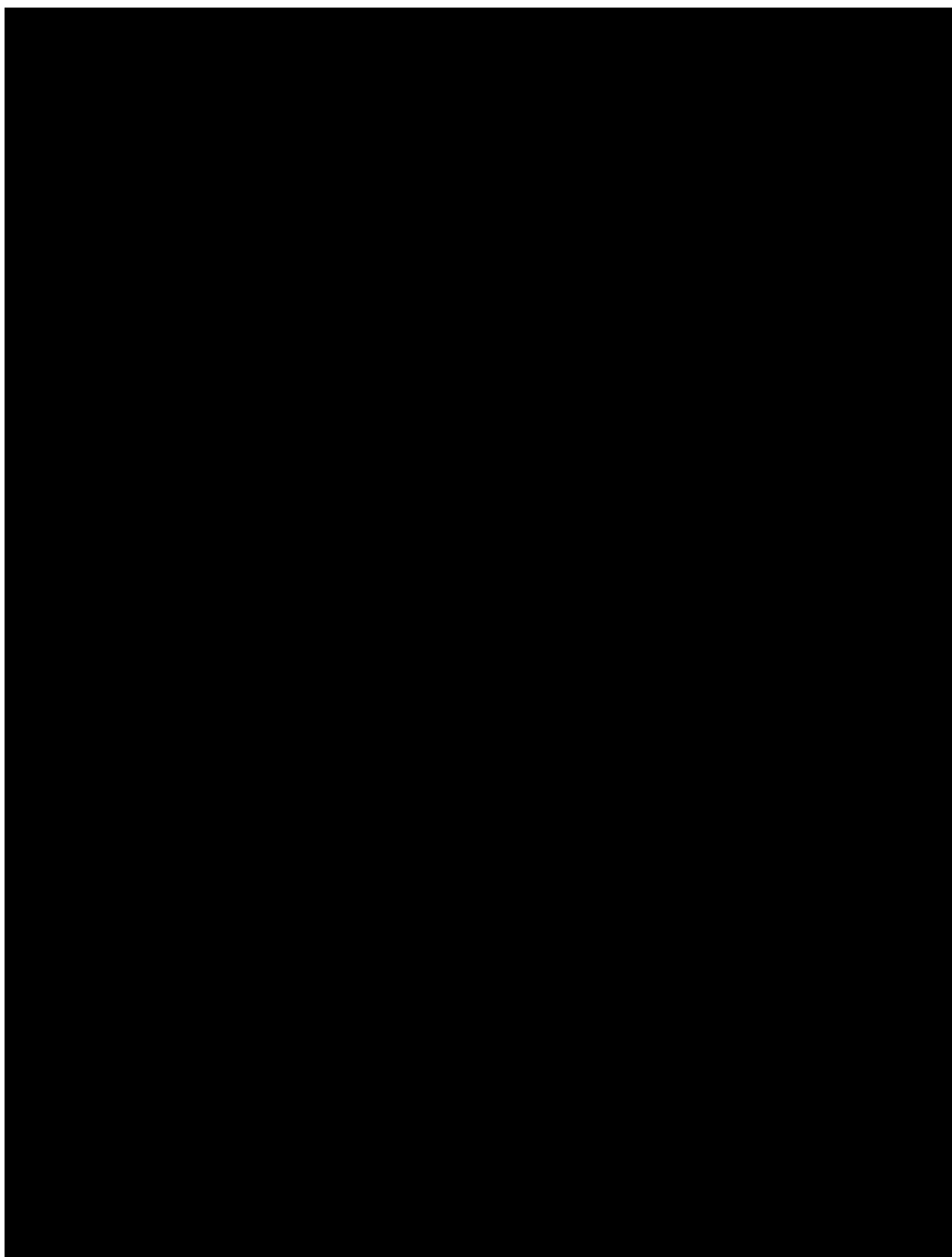
^^w publikacji podano odsetek 23%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

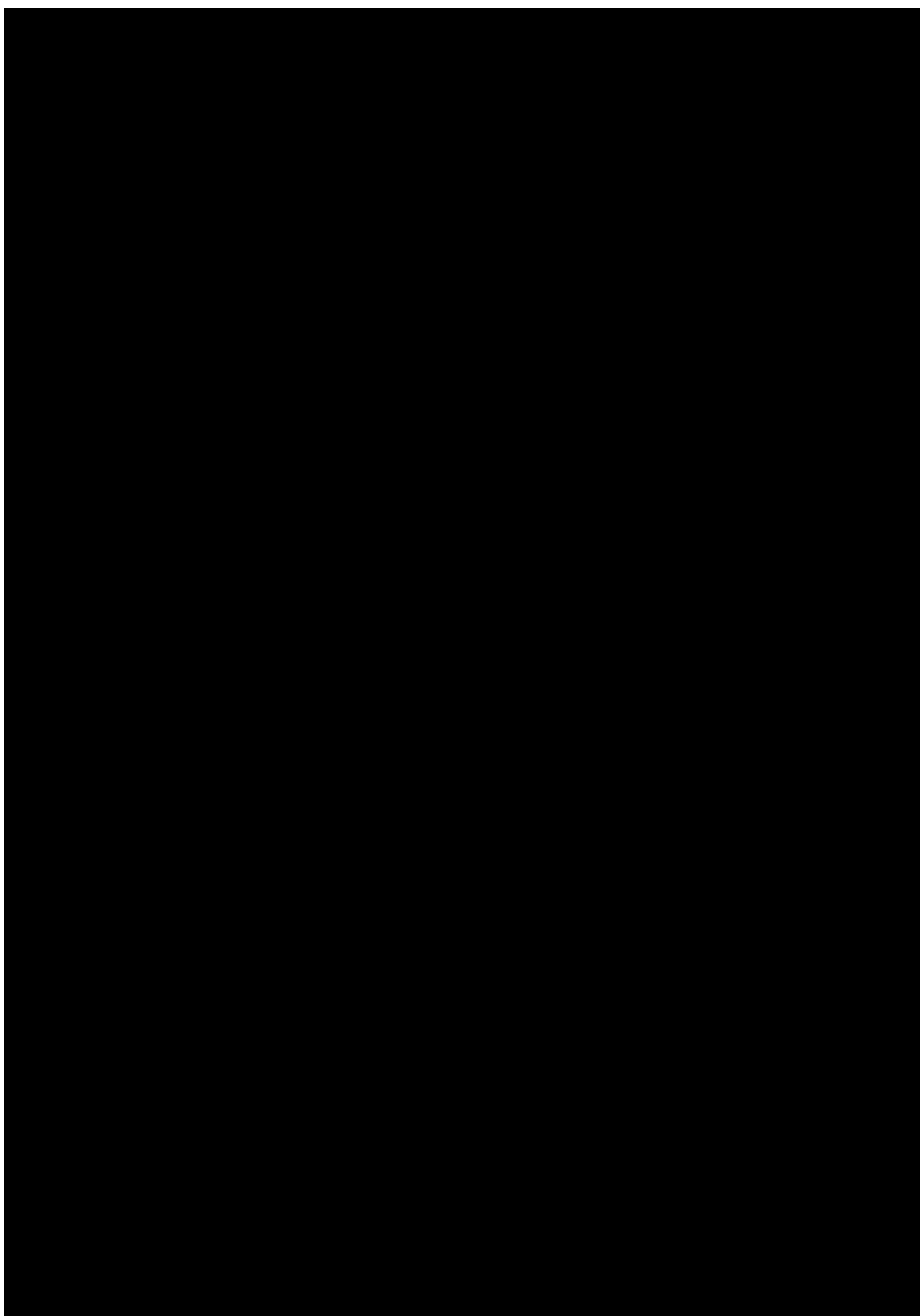
^^^w publikacji podano odsetek 0%, prawdopodobną przyczyną rozbieżności nie jest znana

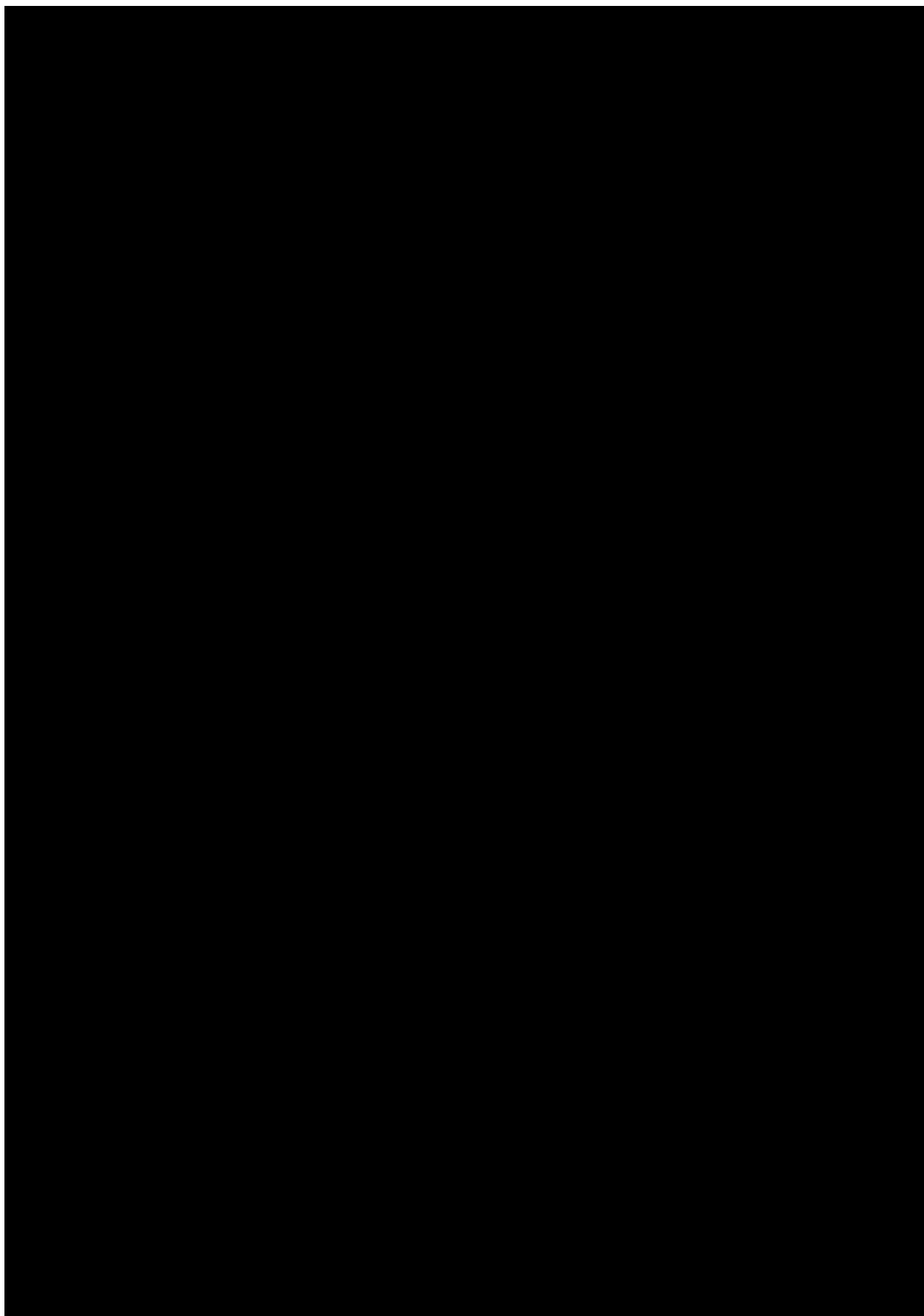
Skróty: ACR – Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne; BAR – barycytynib; CTA – tomografia komputerowa z angiografią; Hb – hemoglobina; MTX – metotreksat; RWE – rzeczywista praktyka kliniczna; SLR – systematyczny przegląd literatury; TOF – tofacytynib

15.11.2.Badanie dla TOC









15.12. Ocena jakości informacji

15.12.1. Badanie dla UPA

Tabela 76.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: tak, prawdopodobnie tak, nie, prawdopodobnie nie, b/d, n/d)	SELECT-GCA
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)		
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?	TAK
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?	TAK
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?	NIE
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i>)		
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?	NIE
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?	NIE
2.3	Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak lub b/d Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?	n/d
2.4	Jeśli w 2.3 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?	n/d
2.5	Jeśli w 2.4 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak lub b/d Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?	n/d
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?	TAK
2.7	Jeśli w 2.6 odpowiedź Nie lub Prawdopodobnie nie lub b/d Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?	n/d

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: tak, prawdopodobnie tak, nie, prawdopodobnie nie, b/d, n/d)	SELECT-GCA
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i>)		
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?	TAK
3.2	<i>Jeśli w 3.1 odpowiedź Nie lub Prawdopodobnie nie lub b/d</i> Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?	n/d
3.3	<i>Jeśli w 3.2 odpowiedź Nie lub Prawdopodobnie nie</i> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	n/d
3.4	<i>Jeśli w 3.3 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i>)		
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?	NIE
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?	Prawdopodobnie nie
4.3	<i>Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź Nie lub Prawdopodobnie nie lub b/d</i> Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?	NIE
4.4	<i>Jeśli w 4.3 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d
4.5	<i>Jeśli w 4.4 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany ze stronicznym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)		
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezaślepienych danych końcowych?	TAK
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?	NIE
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?	NIE
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Ogólna ocena RoB		Niskie ryzyko

*przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana (domena przypisania do interwencji czy przestrzegania interwencji) w zależności od celów przeglądu. Domena oceniająca efekt przestrzegania interwencji

(ang. *adhering*) powinna zostać wybrana do oceny jedynie w przypadku zidentyfikowania co najmniej 1 z następujących błędów:

- zastosowanie interwencji niezgodnej z protokołem;
- niepowodzenie w zastosowaniu przypisanej interwencji mogące mieć wpływ na wyniki;
- nieprzestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych).

Kryteria do ogólnej oceny RoB:

Niskie ryzyko → niskie we wszystkich analizowanych domenach

Umiarkowane ryzyko → umiarkowane przynajmniej w jednej z ocenianych domen

Wysokie ryzyko → wysokie przynajmniej w jednej domenie lub umiarkowane w wielu domenach, co znacząco obniża poziom ufności badania

15.12.2. Badanie dla TOC

Tabela 77.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: tak, prawdopodobnie tak, nie, prawdopodobnie nie, b/d, n/d)	
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)		
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?	TAK
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?	TAK
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?	NIE
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i>)		
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?	NIE
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?	NIE
2.3	Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak lub b/d Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?	n/d
2.4	Jeśli w 2.3 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?	n/d
2.5	Jeśli w 2.4 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak lub b/d Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?	n/d
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?	TAK
2.7	Jeśli w 2.6 odpowiedź Nie lub Prawdopodobnie nie lub b/d Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: tak, prawdopodobnie tak, nie, prawdopodobnie nie, b/d, n/d)	
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i>)		
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?	TAK
3.2	<i>Jeśli w 3.1 odpowiedź Nie lub Prawdopodobnie nie lub b/d</i> Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?	n/d
3.3	<i>Jeśli w 3.2 odpowiedź Nie lub Prawdopodobnie nie</i> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	n/d
3.4	<i>Jeśli w 3.3 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i>)		
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?	NIE
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?	NIE
4.3	<i>Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź Nie lub Prawdopodobnie nie lub b/d</i> Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?	NIE
4.4	<i>Jeśli w 4.3 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d
4.5	<i>Jeśli w 4.4 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)		
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezaślepienych danych końcowych?	TAK
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?	NIE
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?	Prawdopodobnie nie
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Ogólna ocena RoB		Niskie ryzyko

*przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana (domena przypisania do interwencji czy przestrzegania interwencji) w zależności od celów przeglądu. Domena oceniająca efekt przestrzegania interwencji (ang. *adhering*) powinna zostać wybrana do oceny jedynie w przypadku zidentyfikowania co najmniej 1 z następujących błędów:

- zastosowanie interwencji niezgodnej z protokołem;

- niepowodzenie w zastosowaniu przypisanej interwencji mogące mieć wpływ na wyniki;
- nieprzestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych).

Kryteria do ogólnej oceny RoB:

Niskie ryzyko → niskie we wszystkich analizowanych domenach

Umiarkowane ryzyko → umiarkowane przynajmniej w jednej z ocenianych domen

Wysokie ryzyko → wysokie przynajmniej w jednej domenie lub umiarkowane w wielu domenach, co znacząco obniża poziom ufności badania

15.13. Skale oceny jakości badań

Tabela 78.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 79.
Skala AMSTAR 2

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

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

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

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

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

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

Tabela 80.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

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

Tabela 81.
Ocena jakości stosowana do badań jednoramiennych wg skali IHE

Pytanie	Odpowiedź**
Cel badania	
1. Czy hipoteza/cel badania był jasno określony? (Odpowiedź „częściowo tak”: hipoteza zawiera 1 lub 2 informacje z 3 wymaganych: populacja, interwencja, oceniany efekt)	Tak Częściowo tak Nie
Metodyka badania	
2. Czy badanie zostało przeprowadzono prospektywnie?	Tak Niejasne Nie
3. Czy przypadki były zbierane w więcej niż jednym ośrodku?	Tak Niejasne Nie
4. Czy chorzy byli rekrutowani kolejno (lub wszyscy chorzy kwalifikujący się do badania byli włączani)?	Tak Niejasne Nie
Populacja	
5. Czy opisano charakterystykę chorych objętych badaniem (tj. najbardziej istotne informacje, np. liczba chorych, wiek, pochodzenie etniczne, nasilenie choroby, choroby towarzyszące)? (Odpowiedź „częściowo tak”: opisano niektóre/wybrane dane demograficzne)	Tak Częściowo tak Nie
6. Czy kryteria włączenia i wykluczenia były jasno określone? (Odpowiedź „częściowo tak”: raportowano kryteria włączenia lub kryteria wykluczenia)	Tak Częściowo tak Nie
7. Czy chorzy byli włączani do badania na podobnym etapie choroby?	Tak Niejasne Nie
Interwencja i leczenie wspomagające	
8. Czy badana interwencja była jasno opisana (tj. dawkowanie, metoda podania)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie opisano wszystkich informacji na temat podania interwencji [np. sposób podania])	Tak Częściowo tak Nie

Pytanie	Odpowiedź**
9. Czy dodatkowe interwencje (leczenie wspomagające) były jasno opisane (tj. dawkowanie, metoda podania)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie opisano wszystkich informacji na temat podania interwencji [np. sposób podania])	Tak Częściowo tak Nie
Pomiary punktów końcowych	
10. Czy istotne metody pomiarów punktów końcowych były ustalone <i>a priori</i>? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie wszystkie istotne punkty końcowe zostały opisane w części badania dot. metodyki)	Tak Częściowo tak Nie
11. Czy osoby oceniające punkty końcowe były zaślepione na interwencję, którą otrzymywali chorzy?	Tak Niejasne Nie
12. Czy istotne punkty końcowe były zmierzone odpowiednimi metodami obiektywnymi/subiektywnymi#? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie wszystkie istotne punkty końcowe mierzone odpowiednimi metodami)	Tak Częściowo tak Nie
13. Czy istotne punkty końcowe zostały zmierzone przed i po zastosowaniu interwencji?	Tak Niejasne Nie
Analiza statystyczna	
14. Czy do oceny istotnych punktów końcowych użyto odpowiednich testów statystycznych (np. testy parametryczne dla danych o rozkładzie normalnym lub testy nieparametryczne przy braku rozkładu normalnego)?	Tak Niejasne Nie
Wyniki i wnioski	
15. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, aby wystąpiły ważne zdarzenia i punkty końcowe?	Tak Niejasne Nie
16. Czy raportowano utratę chorych z okresu obserwacji? (Odpowiedź „tak”: liczba chorych utraconych z okresu obserwacji jest jasno określona lub raportowano wyniki dla wszystkich włączonych chorych lub liczbę chorych utraconych z okresu obserwacji można obliczyć w oparciu o liczby chorych włączonych do badania i uwzględnionych w ostatecznej analizie)	Tak Niejasne Nie
17. Czy przedstawiono szacunki dot. przypadkowej zmienności w analizie danych dot. istotnych punktów końcowych (np. SE, SD, CI, zakres, IQR)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie dla wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono miary rozrzutu)	Tak Częściowo tak Nie
18. Czy raportowano zdarzenia niepożądane? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie przedstawiono wyników dla wszystkich istotnych zdarzeń niepożądanych)	Tak Częściowo tak Nie
19. Czy wnioski były poparte wynikami badania?	Tak Niejasne Nie
Konflikty interesów i źródła wsparcia	
20. Czy raportowano konflikty interesów i źródła wsparcia (np. finansowego) dla badania? (Odpowiedź „częściowo tak”: przedstawiono informację o konflikcie interesów lub o źródłach wsparcia)	Tak Częściowo tak Nie
Suma	
Badania eksperymentalne^^	20 pkt.
Badania obserwacyjne^^	18 pkt.

*oceniający może zdecydować o usunięciu pozycji, które nie mają zastosowania w analizowanym przypadku

**odpowiedź „tak” – 1 pkt; odpowiedź „częściowo tak” – 0,5 pkt.; odpowiedź „niejasne” – 0 pkt.; odpowiedź „nie” – 0 pkt. (punktacja przyjęta przez analityków)

^^wybór domen odpowiednich dla badań w zależności od ich metodyki został dobrany przez analityków (kolorem jasnoszarym wskazano domeny oceniane wyłącznie w badaniach eksperymentalnych)

#np. testy będące złotym standardem lub standaryzowane testy kliniczne dla metod obiektywnych oraz samodzielnie wypełniane kwestionariusze lub standaryzowane formularze dla metod subiektywnych

Tabela 82.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Ekspozycja”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
Dobór próby			
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	tak, poprzez niezależną walidację	*	 (max. ****)
	tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych		
	brak opisu		
2) Reprezentatywność populacji badanej	seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*	
	możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	chorzy ze szpitala		
	brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	brak opisu		
Porównywalność			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	 (max. **)
	w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	 (max. ***)
	ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	brak opisu		
	tak	*	

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE

Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Ekspozycja”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

Pytanie	Odpowiedź	Suma
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	nie	
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*
	opis pacjentów z brakiem odpowiedzi	
	różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia	

Tabela 83.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE

Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

Pytanie	Odpowiedź	Suma
Dobór próby		
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	*
	w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*
	określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)	
	nie określono metody doboru kohorty	
2) Dobór kohorty bez narażenia	z tego samego środowiska co narażona kohorta	*
	z innego środowiska (z innej populacji)	
	nie określono metody doboru kohorty bez narażenia	
3) Stwierdzenie narażenia	dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*
	ustrukturyzowany wywiad	*
	raportowane przez chorego w formie pisemnej	
	nie określono	
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	tak	*
	nie	
Porównywalność		
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*
	w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach “Dobór próby” i “Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	niezależna ocena z zaślepieniem	*	 (max. ***)
	łączenie zapisów	*	
	raportowane przez chorego		
	nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	
	małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	< ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	nie określono		

Tabela 84.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: TAK, PT (prawdopodobnie tak), NIE, PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)				
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?			
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?			
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?			
Ocena RoB				
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i>)				
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?			

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: TAK, PT (prawdopodobnie tak), NIE, PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?			
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?			
2.4	<i>Jeśli w 2.3 odpowiedź T lub PT</i> Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?			
2.5	<i>Jeśli w 2.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?			
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?			
2.7	<i>Jeśli w 2.6 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?			
Ocena RoB				
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przestrzegania interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of adhering to intervention, 'per protocol' effect]</i>)				
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?			
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?			
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy istotne interwencje poza protokołem były zrównoważone w grupach?			
2.4	Czy wystąpiły błędy we wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na wynik?			
2.5	Czy doszło do nieprzestrzegania przypisanego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki?			
2.6	<i>Jeśli w 2,3 odpowiedź N, PN lub b/d lub jeśli w 2.4 albo 2.5 T, PT lub b/d</i> Czy przeprowadzono odpowiednią analizę w celu oszacowania efektu stosowania się do interwencji?			
Ocena RoB				
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i>)				
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?			

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: TAK, PT (prawdopodobnie tak), NIE, PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3
3.2	<i>Jeśli w 3.1 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?			
3.3	<i>Jeśli w 3.2 odpowiedź N lub PN</i> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?			
3.4	<i>Jeśli w 3.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?			
Ocena RoB				
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i>)				
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?			
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?			
4.3	<i>Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?			
4.4	<i>Jeśli w 4.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?			
4.5	<i>Jeśli w 4.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?			
Ocena RoB				
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)				
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezasłепionych danych końcowych?			
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?			
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?			
Ocena RoB				
Ogólna ocena RoB				

Źródło: publikacja Stern 2019

*przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana (domena przypisania do interwencji czy przestrzegania interwencji) w zależności od celów przeglądu. Domena oceniająca efekt przestrzegania interwencji

(ang. *adhering*) powinna zostać wybrana do oceny jedynie w przypadku zidentyfikowania co najmniej 1 z następujących błędów:

- zastosowanie interwencji niezgodnej z protokołem;
- niepowodzenie w zastosowaniu przypisanej interwencji mogące mieć wpływ na wyniki;
- nieprzestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych).

Tabela 85.

Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

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

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

³ Kontrolowana próba kliniczna;

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

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

15.14. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 86.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			

Tabela 87.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		

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

Tabela 88.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; - metodyki badań	Rozdział 3.4, 3.5
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Rozdział 3.6.1
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdział 4 - 9, 15.1, 15.2
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.6.2, 3.6.3
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Rozdział 15.4 - 15.7, 3.4, 3.5
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Rozdział 3.4.3, 3.5.2
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Rozdział 1.1
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Rozdział 1.1
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Rozdział 1.1
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Rozdział 1.1
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Rozdział 1.1

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Rozdział 1.1
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Rozdział 1.1
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Rozdział 1.1
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Rozdział 4 - 9, 15.1, 15.2
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Rozdział 11

16. Spis tabel

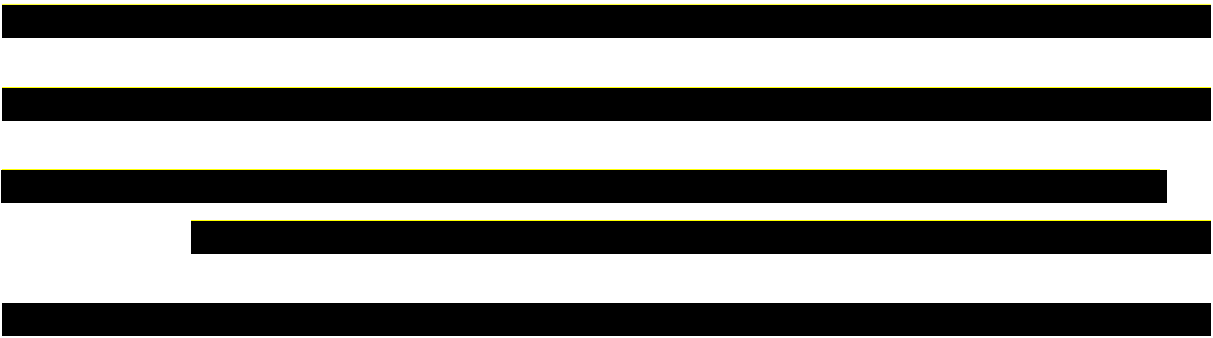
Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	26
	
Tabela 4. Charakterystyka badań dla UPA włączonych do analizy	46
	
Tabela 7. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	52
	
Tabela 12. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	63
Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2.0)	73
Tabela 14. Remisja GCA – badanie <i>SELECT-GCA</i> [^]	77
Tabela 15. Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia – badanie <i>SELECT-GCA</i>	78
Tabela 16. Odsetek chorych z ≥ 1 zaostrzeniem – badanie <i>SELECT-GCA</i> [^]	80

Tabela 17. Liczba zaostrzeń GCA – badanie <i>SELECT-GCA</i>	80
Tabela 18. Skumulowana ekspozycja na GKS – badanie <i>SELECT-GCA</i>	81
Tabela 19. Działania niepożądane związane z GKS – badanie <i>SELECT-GCA</i>	82
Tabela 20. Zmiana wyniku oceny zmęczenia – badanie <i>SELECT-GCA</i>	82
Tabela 21. Jakość życia – badanie <i>SELECT-GCA</i>	83
Tabela 22. Satysfakcja z leczenia – badanie <i>SELECT-GCA</i>	84
Tabela 23. Remisja GCA – badanie <i>Loricera 2024</i>	86
Tabela 24. Przerwanie leczenia – badanie <i>Loricera 2024</i>	89
Tabela 25. Częstość występowania zgonów – badanie <i>SELECT-GCA</i>	91
Tabela 26. Ciężkie TEAE – badanie <i>SELECT-GCA</i>	92
Tabela 27. TEAE szczególnego zainteresowania [^] – badanie <i>SELECT-GCA</i>	94
Tabela 28. Najczęstsze TEAE (występujące u >10% chorych w dowolnej grupie) opisane zgodnie z klasyfikacją MedDRA – badanie <i>SELECT-GCA</i>	98
Tabela 29. Profil bezpieczeństwa UPA ogółem – dane długoterminowe z badania <i>SELECT-GCA</i> *	103
Tabela 30. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania – dane długoterminowe z badania <i>SELECT-GCA</i>	106
Tabela 31. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie badania <i>Loricera 2024</i>	108



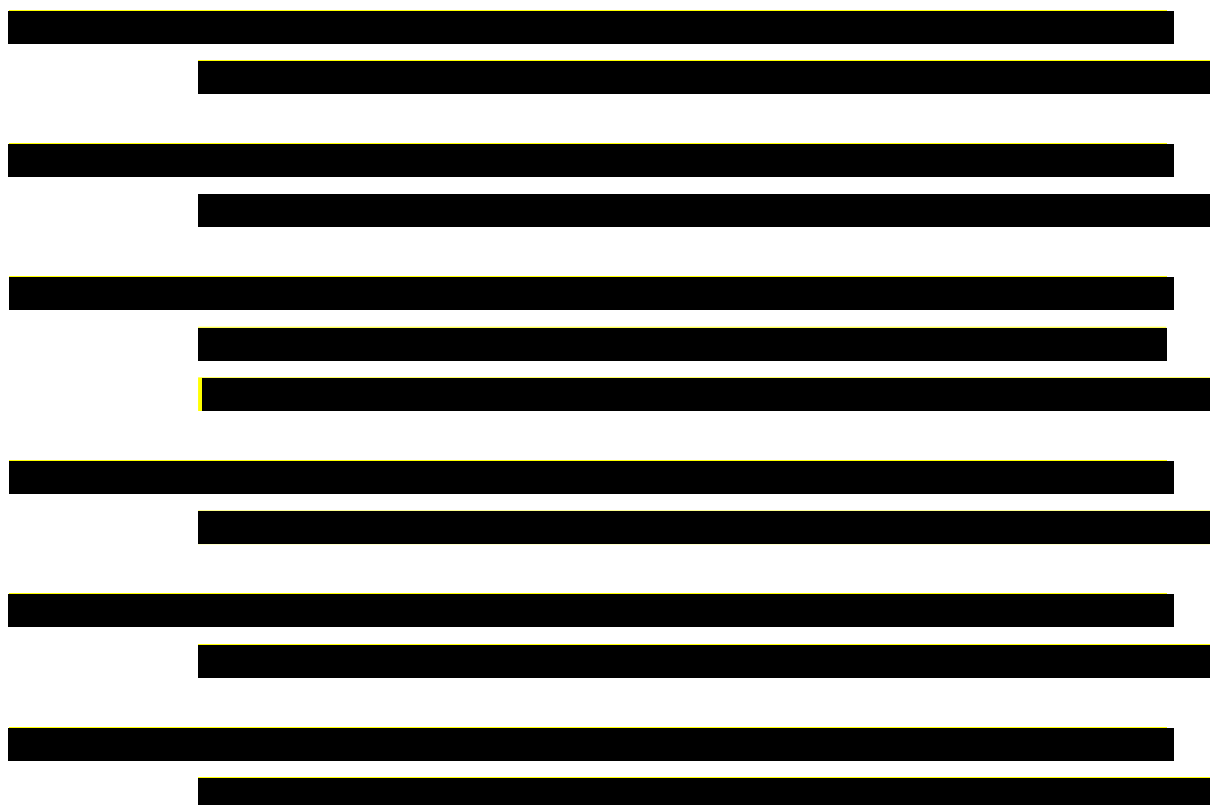
Tabela 44. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych upadacytynibem	143
Tabela 45. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazach ADRReports, WHO i AEMS u chorych leczonych upadacytynibem	146
Tabela 46. Podsumowanie wyników skuteczności UPA z badań włączonych do analizy...	154
Tabela 47. Podsumowanie wyników bezpieczeństwa UPA z badań włączonych do analizy	159
Tabela 48. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez Pubmed.....	178
Tabela 49. Strategia wyszukiwania w bazie Embase przez Elsevier.....	178
Tabela 50. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library.....	179
Tabela 51. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	179

Tabela 70. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	199
Tabela 71. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez Pubmed.....	200
Tabela 72. Strategia wyszukiwania w bazie Embase przez Elsevier.....	201

Tabela 73. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	202
Tabela 74. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	205
Tabela 75. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	207
Tabela 76. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2.0)	220
Tabela 77. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2.0)	222
Tabela 78. Kryteria Cook	224
Tabela 79. Skala AMSTAR 2	224
Tabela 80. Ocena jakości danych wg skali Jadad	226
Tabela 81. Ocena jakości stosowana do badań jednoramiennych wg skali IHE	226
Tabela 82. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych	228
Tabela 83. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych	229
Tabela 84. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2.0)	230
Tabela 85. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	233
Tabela 86. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	234
Tabela 87. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	234
Tabela 88. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	235

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	30
Rysunek 2. Schemat badania <i>SELECT-GCA</i>	43
	
Rysunek 4. Schemat procedury testowania hierarchicznego punktów końcowych w ramach badania <i>SELECT-GCA</i>	67
Rysunek 5. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia GCA do tyg. 52. – badanie <i>SELECT-GCA*</i>	79
Rysunek 6 Mediana wskaźnika sedymentacji erytrocytów – badanie <i>Loricera 2024</i>	87
Rysunek 7 Mediana stężenia białka C-reaktywnego – badanie <i>Loricera 2024</i>	88
Rysunek 8. Mediana dawki prednizonu – badanie <i>Loricera 2024</i>	89



[illegible]

Rysunek 27. Wskaźniki utrzymującej się remisji w tygodniu 52. – wyniki w podgrupach, badanie <i>SELECT-GCA*</i>	171
Rysunek 28. Analiza punktu przełomowego (ang. <i>tipping point</i>) dla skumulowanej ekspozycji na GKS w 52. tyg. – badanie <i>SELECT-GCA</i>	172
Rysunek 29. Analiza punktu przełomowego (ang. <i>tipping point</i>) dla odsetka chorych doświadczających ≥ 1 zaostrzenia choroby w 52. tyg. – badanie <i>SELECT-GCA</i>	173
Rysunek 30. Analiza punktu przełomowego (ang. <i>tipping point</i>) dla zmiany wyniku SF-36 PCS względem wartości początkowej w 52. tyg. – badanie <i>SELECT-GCA</i> ...	173
Rysunek 31. Analiza punktu przełomowego (ang. <i>tipping point</i>) dla zmiany wyniku FACIT-F względem wartości początkowych w 52. tyg. – badanie <i>SELECT-GCA</i>	174
Rysunek 32. Wskaźniki liczby zdarzeń skorygowane o ekspozycję dla TEAE szczególnego zainteresowania – badanie <i>SELECT-GCA</i>	175
Rysunek 33. Wskaźniki częstości występowania TEAE szczególnego zainteresowania, skorygowane o ekspozycję na lek – badanie <i>SELECT-GCA</i>	176
Rysunek 34. Remisja kliniczna – porównanie UPA vs inne inhibitory JAK w badaniu RWE	177
Rysunek 35. Całkowita remisja – porównanie UPA vs inne inhibitory JAK w badaniu RWE	177
Rysunek 36. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji	203

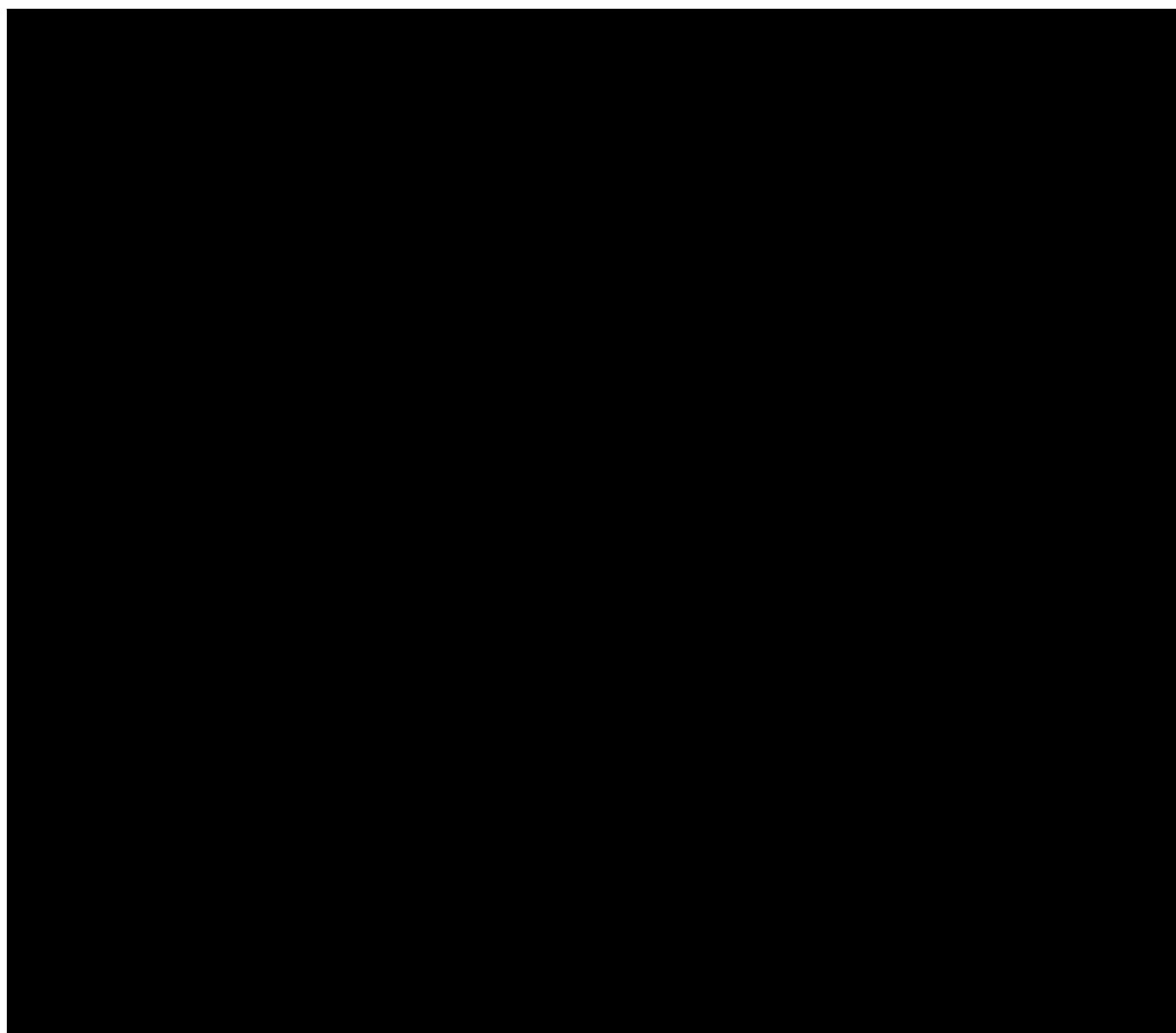
18. Bibliografia

18.1. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego wg PRISMA

18.1.1. SLR dla upadacytynibu

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Badania pierwotne i wtórne włączone do analizy	
Chay 2025	Chay T., Patel T., Dumar N. i in., A Systematic Review of the Use of Janus Kinase Inhibitors in Large Vessel Vasculitis, Cureus 2025, 17(8): e91235-e91235
Loricera 2024	Loricera J., Tofade T., Prieto-Peña D., i in., Effectiveness of janus kinase inhibitors in relapsing giant cell arteritis in real-world clinical practice and review of the literature, Arthritis Research & Therapy t. 26 nr 1 (2024)
SELECT-GCA (Blockmans 2025)	Blockmans D., Penn S.K., Setty A.R., i in., A Phase 3 Trial of Upadacitinib for Giant-Cell Arteritis, New England Journal of Medicine (2025)
SELECT-GCA _protocol	AbbVie, Protocol for: Blockmans D, Penn SK, Setty AR, et al. A phase 3 trial of upadacitinib for giant-cell arteritis. N Engl J Med. 2018
SELECT-GCA_SAP	AbbVie, Statistical Analysis Plan for Study M16-852 A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects with Giant Cell Arteritis: SELECT-GCA, 2024, v.2.0, 1-70
Torun 2025	Torun, E. i in., The Emerging Targeted Treatments for Giant Cell Arteritis: Beyond Interleukin-6 Inhibition-A Systematic Literature Review. Medical Research Archives, [online] 13(8), 2025
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports 2026	European database of suspected adverse drug reaction reports, https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages (data dostępu: 08.05.2026 r.)
AEMS 2026	FDA Adverse Event Monitoring System Public Dashboard for Drugs and Biologics, https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/33a0f68e-845c-48e2-bc81-8141c6aaf772/state/analysis (data dostępu: 08.05.2026 r.)
ChPL Rinvoq®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 08.05.2026 r.)
EMA EPAR 2025	EMA, Assessment report Rinvoq® International non-proprietary name: upadacytynib, Procedure No. EMEA/H/C/004760/II/0056, https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-ii-0056-epar-assessment-report-variation_en.pdf (data dostępu: 08.05.2026 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
FDA 2025	Food and Drug Administration, HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Rinvoq® (upadacitinib) extended-release tablets, for oral use, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/211675s025lbl.pdf (data dostępu: 08.05.2026 r.)
WHO UMC 2026	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, https://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 08.05.2026 r.)



18.2. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego wg PRISMA

18.2.1. SLR dla upadacytyribu

Odwołanie	Powód wykluczenia	Uzasadnienie	Opis bibliograficzny
Liang 2026	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Liang I, Caterson H, Sammel A. Advances in management of giant cell arteritis. Intern Med J. 2026 Feb;56(2):171-183. doi: 10.1111/imj.70315. Epub 2026 Jan 21.
Yazici 2026	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Yazici Y., Treatment of systemic vasculitis. Curr Opin Rheumatol. 2026 Jan 1;38(1):6-11
Cohen 2026	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Cohen S., Winthrop K., Advances in the use of Janus kinase inhibitors. Curr Opin Rheumatol. 2026 May 1;38(3):176-181
Alibaz-Oner 2026	Niewłaściwa metodyka	Przegląd wykonano w ramach przygotowania zaleceń klinicznych	Alibaz-Oner F., Kara M., Esatoglu S., i in., Turkish Society for Rheumatology recommendations for the diagnosis, follow-up and management of giant cell arteritis. Clin Exp Rheumatol. 2026 Apr;44(4):647-662

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

18.3. Pozostałe referencje bibliograficzne

Odwołanie	Opis bibliograficzny
ab. konf. Modi 2025	Modi H., McKenna S.J., Commane J. i in., ABS0188 SYSTEMATIC REVIEW OF EFFICACY AND SAFETY OF PHARMACOLOGICAL TREATMENTS FOR GIANT CELL ARTERITIS, Annals of the Rheumatic Diseases 2025; 84(Supp. 1): 2329-2331
ab. konf. Secada-Gómez 2025	Secada-Gómez C., Loricera J., Martín-Gutiérrez i in., ABS0467 INTRAVENOUS VERSUS SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF TOCILIZUMAB IN AORTITIS ASSOCIATED WITH GIANT CELL ARTERITIS: MULTICENTER OPEN-LABEL STUDY OF 196 PATIENTS., Annals of the Rheumatic Diseases Volume 84, Supplement 1, June 2025, Pages 2337-2338, https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003496725040828 (data dostępu: 11.05.2026 r.)
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
AOTMiT 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Porównania pośrednie w analizach klinicznych ocenianych przez AOTMiT – przegląd i opis zastosowanych metod, 2019

Odwołanie	Opis bibliograficzny
APD Rinvoq®	MAHTA, Rinvoq® (upadacytyrib) w leczeniu dorosłych chorych z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic – analiza problemu decyzyjnego Rinvoq®, Warszawa 2026
Atkinson 2004	Atkinson M.J., Sinha A., Hass S.L. i in., Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease, Health and Quality of Life Outcomes 2004, 2:12
ChPL RoActemra®	Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra®
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
Carvajal Alegria 2023	Carvajal Alegria G., Nicolas M. and van Sleen Y (2023) Biomarkers in the era of targeted therapy in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: is it possible to replace acute-phase reactants?, Front. Immunol. 14:1202160.
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Curtis 2025	Curtis J., Kruzikas D., Romero A., Real-World Analysis of Patient Characteristics, Adverse Events, and Economic Burden Among Patients with Giant Cell Arteritis Treated with Glucocorticoids, Rheumatol Ther 2025
Dejaco 2023	Dejaco C., Ramiro S., Touma Z. i in., What is a response in randomised controlled trials in giant cell arteritis?, Ann Rheum Dis 2023;82:897–900.
Hettel 2023	Hettel E., Yamall M., Murray K., REMAINING UNMET NEEDS FOR THE TREATMENT AND MANAGEMENT OF GIANT CELL ARTERITIS, Ann Rheum Dis 2023, Volume 82, Issue Suppl 1
Higgins 2024	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated 2024). Cochrane, 2024. https://training.cochrane.org/handbook/current (data dostępu: 11.05.2026 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
Jani 2004	Jani A.B., Myrianthopoulos L. Vijayakumar S. The application of number needed to treat (NNT) to clinical problems in radiotherapy. Cancer investigation, 2004, 22 (2): 262-270.
Jani 2005	Jani A.B., Kao J., Heimann R. i in. Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: A utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys, 2005,61(3): 687-694
NICE 2024	NICE. Developing NICE guidelines: the manual. NICE process and methods [PMG20]. Published: 31 October 2014, Last updated: 29 May 2024 https://www.nice.org.uk/process/pmg20 (data dostępu: 11.05.2026 r.)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r.
Opinia RP 115_2024	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia Rady Przejrzystości nr 115/2024 z dnia 29 lipca 2024 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną tocilizumab we wskazaniu pozarejestacyjnym: leczenie pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA), w ramach programu lekowego B.75. „Leczenie pacjentów z układowymi zapaleniami naczyń (ICD-10: M31.3, M31.5, M31.6, M31.7, M31.8)”, 2024
Phillippo 2016	Phillippo D.M., Ades A.E., Dias S. i in., NICE DSU TSD 18: Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Submissions To NICE. Available

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	at: https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/population-adjusted (last accessed 3rd February 2023), 2016
Phillippo 2018	Phillippo D.M., Ades A.E., Dias S. i in., Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal. Med Decis Making.;38(2):200–11, 2018
Ponte 2015	Ponte C., Rodrigues A., O'Neill L., Luqmani R., Giant cell arteritis: Current treatment and management. World J Clin Cases. 2015 Jun 16;3(6):484-94
PRISMA 2020	PRISMA Statement, PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources, https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram , (data dostępu: 11.05.2026 r.)
Raport AOTMiT 2024	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Tocilizumab w ramach programu lekowego B.75 w leczeniu pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA) we wskazaniach: odmiennych niż wskazane w ChPL Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, 2024, 1-46
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozwadowska 2006	Rozwadowska M., Rozwadowska M. M., El-Essa A., Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (zapalenie tętnicy skroniowej). Opis 2 przypadków, Choroby Serca i Naczyń 2006, tom 3, nr 4, 211–216
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, BMJ 2017;358:j4008
Sterne 2019	Sterne J.A.C., Savović J., Page M.J., i in., RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2019; 366: l4898 https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool (data dostępu: 11.05.2026 r.)
Strand 2019	Strand V., Dimonaco S., Tuckwell K. i in., Health-related quality of life in patients with giant cell arteritis treated with tocilizumab in a phase 3 randomised controlled trial, Arthritis Research & Therapy 2019; 21:64
UpToDate 2025	Salvarani C., Muratore F., Treatment of giant cell arteritis, https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-giant-cell-arteritis (data dostępu 11.05.2026 r.)
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Ware 1992	Ware J.E. Sherbourne C.D., The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection, Med Care. 1992; 30(6):473-83
Wells 2000	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2000 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu: 11.05.2026 r.)
Żychowska 2020	Żychowska M., Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic – obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie, Forum Dermatologicum 2020, tom 6, nr 2, 59-62