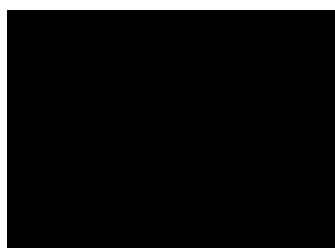




**FILGOTYNIB (JYSELECA®)
STOSOWANY W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW
Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW**

**ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**



Kraków, styczeń – marzec 2022

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa os. Mozarta 1/29, 31-232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy klinicznej	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. ul. Sienna 82 00-815 Warszawa		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	6
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU.....	10
STRESZCZENIE	11
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	40
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	40
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	40
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	41
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	42
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	43
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	46
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	47
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	48
2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	51
2.9. SYNTEZA DANYCH	52
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	55
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	63
4.1. WSTĘP	63
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	64
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ FILGOTYNIBU W POPULACJI DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZS	67
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ FILGOTYNIBU U PACJENTÓW Z RZS – BADANIA RANDOMIZOWANE.....	67
5.1.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ FILGOTYNIBU W PORÓWNANIU DO ADALIMUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZS, Z NIEZADOWALAJĄCĄ ODPOWIEDZIĄ NA MTX.....	68
5.1.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ FILGOTYNIBU U PACJENTÓW Z RZS, Z NIEZADOWALAJĄCĄ ODPOWIEDZIĄ NA MTX.....	71
5.1.1.2. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA FILGOTYNIBU U PACJENTÓW Z RZS Z NIEZADOWALAJĄCĄ ODPOWIEDZIĄ NA MTX.....	83
5.1.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ FILGOTYNIBU W PORÓWNANIU DO PLACEBO W LECZENIU PACJENTÓW Z RZS, LECZONYCH WCZEŚNIEJ BIOLOGICZNYMI DMARDs	94
5.1.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ FILGOTYNIBU U PACJENTÓW Z RZS, LECZONYCH WCZEŚNIEJ NA BIOLOGICZNYMI DMARDs	96
5.1.2.2. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA FILGOTYNIBU U PACJENTÓW Z RZS, LECZONYCH WCZEŚNIEJ NA BIOLOGICZNYMI DMARDs	105
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ FILGOTYNIBU W POŚREDNIM PORÓWNANIU DO KOMPparatorÓW W LECZENIU PACJENTÓW Z RZS – wyniki porównań pośrednich z dopasowaniem populacji	112
5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ FILGOTYNIBU W PORÓWNANIU DO KOMPparatorÓW W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZS, Z NIEZADOWALAJĄCĄ ODPOWIEDZIĄ NA MTX – wyniki porównań pośrednich z dopasowaniem populacji.....	112
5.2.2. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ FILGOTYNIBU W PORÓWNANIU DO KOMPparatorÓW W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZS, Z NIEZADOWALAJĄCĄ ODPOWIEDZIĄ NA bDMARDs – wyniki porównań pośrednich z dopasowaniem populacji.....	139
5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ FILGOTYNIBU W POŚREDNIM PORÓWNANIU DO KOMPparatorÓW W LECZENIU PACJENTÓW Z RZS	152

5.3.1.	ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ FILGOTYNIBU W PORÓWNANIU DO KOMPARATORÓW W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZS, Z NIEZADOWALAJĄCĄ ODPOWIEDZIĄ NA csDMARDs – wyniki meta-analiz sieciowych...	152
5.3.2.	ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ FILGOTYNIBU W PORÓWNANIU DO KOMPARATORÓW W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZS, Z NIEZADOWALAJĄCĄ ODPOWIEDZIĄ NA csDMARDs lub csDMARDs i bDMARDs (populacja mieszana) – wyniki meta-analiz sieciowych.....	170
5.3.3.	ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ FILGOTYNIBU STOSOWANEGO W MONOTERAPII W PORÓWNANIU KOMPARATORÓW W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZS – wyniki meta-analiz sieciowych	187
5.3.4.	ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ FILGOTYNIBU W PORÓWNANIU DO KOMPARATORÓW W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZS, LECZONYCH WCZEŚNIEJ bDMARDs – wyniki meta-analiz sieciowych.....	194
5.3.5.	ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA FILGOTYNIBU W PORÓWNANIU DO KOMPARATORÓW W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZS, LECZONYCH WCZEŚNIEJ csDMARDs i/lub bDMARDs – wyniki meta-analiz sieciowych	208
5.4.	ANALIZA EFEKTYWNOŚCI FILGOTYNIBU – OCENA DŁUGOFALOWEJ SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA .	223
6.	DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA FILGOTYNIBU.....	233
6.1.	PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA FILGOTYNIBU.....	234
7.	OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE.....	236
7.1.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ WTÓRNYCH.....	236
8.	DYSKUSJA	239
9.	OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ.....	251
10.	WNIOSKI KOŃCOWE	255
11.	BIBLIOGRAFIA.....	257
12.	SPIS TABEL	264
13.	SPIS SCHEMATÓW.....	274
14.	ANEKS	275
14.1.	PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	275
14.1.1.	STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH.....	276
14.1.2.	STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH.....	279
14.1.3.	WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)	280
14.2.	TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	285
14.3.	CHARAKTERYSTYKA PRODUKTÓW LECZNICZYCH.....	287
14.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH .	288
14.5.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z REFERENCJI UWZGLĘDNIONYCH W DODATKOWEJ OCENIE BEZPIECZEŃSTWA FILGOTYNIBU.....	301
14.5.1.	DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH	301
14.5.2.	DANE Z BADAŃ NIESPEŁNIAJĄCYCH KRYTERIÓW WŁĄCZENIA DO GŁÓWNEJ ANALIZY	314
14.6.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	318
14.7.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE.....	333
14.8.	OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT).....	340
14.9.	OCENA BADAŃ WIELORAMIENNYCH W SKALI NOS.....	342
14.10.	OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2	343
14.11.	OPIS SKALI I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	352
14.12.	TABELE POMOCNICZE.....	356

- 14.13. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU 361
- 14.14. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMIT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU 364

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology</i> ; Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne
ACR20/50/70	Kryteria odpowiedzi na leczenie według <i>American College of Rheumatology</i> , oznaczające poprawę objawów choroby o 20%/50%/70%
ACR-N	ang. <i>American College of Rheumatology N Percent Improvement</i> ; % poprawy wg ACR
AK	Analiza kliniczna
ALC	ang. <i>Absolute lymphocyte count</i> ; Bezwzględna liczba limfocytów
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AMSTAR	ang. <i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i> ; Skala do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych
ANC	ang. <i>Absolute neutrophil count</i> ; Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych [neutrofilów]
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
bd	Brak danych
bDMARD(s)	ang. <i>Biologic disease-modifying antirheumatic drug(s)</i> ; Biologiczny(e) lek(i) przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
BID	Dwa razy dziennie
BS	ang. <i>Biosimilar</i> ; Biopodobny
CD	ang. <i>Crohn's disease</i> ; Choroba Leśniowskiego-Crohna
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
CI	ang. <i>Confidence interval</i> ; Przedział ufności
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CrI	ang. <i>Credible interval</i> ; Przedział wiarygodności
CRP	ang. <i>C-reactive protein</i> ; Białko C-reaktywne
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; Wspólne Kryteria Terminologii dla Zdarzeń Niepożądanych
CYP	ang. <i>Cytochrome P450</i> ; Cytochrom P450
DAS28	ang. <i>Disease activity score in 28 joints</i> Wskaźnik aktywności choroby mierzony dla 28 stawów
DMARD(s)	ang. <i>Disease-modifying antirheumatic drug(s)</i> ; Lek(i) przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
DVT	ang. <i>Deep vein thrombosis</i> ; Zakrzepica żył głębokich
EAIR	ang. <i>Exposure-adjusted incidence rates</i> ; Współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica dataBASE</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
ESR	ang. <i>Erythrocyte sedimentation rate</i> ; Wskaźnik opadania erytrocytów [odczyn Biernackiego]
EQ-5D-5L	ang. <i>EuroQol-5 Dimension, 5 levels</i> ; 5-wymiarowy kwestionariusz do oceny jakości życia
EULAR	ang. <i>European League Against Rheumatism</i> ; Europejska Liga Przeciwno Reumatyzmowi
FACIT-F	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i> ; Ocena funkcjonalna terapii chorób przewlekłych – dla zmęczenia
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GGN	Górna granica normy
GKS	Glikokortykosteroidy
HAQ	ang. <i>Health Assessment Questionnaire</i> ; Kwestionariusz do oceny jakości życia
Hb	Hemoglobina
HBV	ang. <i>Hepatitis B virus</i> ; Wirus zapalenia wątroby typu B
HDL	ang. <i>High-density lipoprotein</i> ; Lipoproteiny wysokiej gęstości
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
hsCRP	ang. <i>C-reactive protein</i> ; Białko C-reaktywne, poziom białka c-reaktywnego – badanie o wysokiej czułości
IL-1	Interleukina-1
IL-6	Interleukina-6
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
IR	ang. <i>Incidence rate</i> ; Współczynnik częstości (współczynnik zapadalności)
IS	Istotny statystycznie [wynik istotny statystycznie]
ITT	ang. <i>Intention to treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
IV	Podanie dożylnie leku
IQR	ang. <i>Interquartile range</i> ; Rozstęp międzykwartyłowy
JAK	ang. <i>Janus-activated kinases</i> ; Kinazy Janusowe
LDL	ang. <i>Low-density lipoprotein</i> ; Lipoproteiny niskiej gęstości
LTE	ang. <i>Long-term extension</i> ; Długoterminowa (długofalowa) faza przedłużona
MACE	ang. <i>Major adverse cardiovascular events</i> ; Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe
MAIC	ang. <i>Matching-adjusted indirect comparison</i> ; Porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; Słownikiem Medyczny do Czynności Regulacyjnych
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
mg	Miligram
mITT	ang. <i>Modified intention to treat</i> ; Zmodyfikowana analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
ml	Mililitr
MTX	Metotreksat
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
NMSC	ang. <i>Non-Melanoma Skin Cancer</i> ; Nieczerniakowy rak skóry
NNH	ang. <i>Number needed to harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number needed to treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> ; Skala do oceny jakości badań nierandomizowanych z grupą kontrolną
NS	Nieistotny statystycznie [wynik nieistotny statystycznie]
OR Peto	ang. <i>Peto Odds ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PE	ang. <i>Pulmonary embolism</i> ; Zatorowość płucna
PGA	ang. <i>Physician's global assessment of disease activity</i> ; Ocena aktywności choroby wg lekarza
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
PP	ang. <i>Per protocol analysis</i> ; Analiza wyników w grupach zgodnie z protokołem badania
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> ; Komitet ds. oceny ryzyka w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
PsA	ang. <i>Psoriatic arthritis</i> ; Łuszczykowe zapalenie stawów
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> ; Okresowe raporty dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych
PYE	ang. <i>Patient-Years of Exposure</i> ; Pacjento-lata ekspozycji
RB	ang. <i>Relative benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized clinical trial</i> ; Badanie kliniczne z randomizacją
RF	ang. <i>Rheumatoid factor</i> ; Czynnik reumatoidalny

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
RLS	ang. <i>Real-world study</i> ; Badanie przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej
RMP	ang. <i>Risk Management Plan</i> ; Plan zarządzania ryzykiem
RR	ang. <i>Relative risk</i> ; Ryzyko względne
RZS	Reumatoidalne zapalenie stawów
SAE	ang. <i>Serious adverse event</i> ; Ciężkie zdarzenie niepożądane
SC	Podanie podskórne leku
SD	ang. <i>Standard deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SDAI	ang. <i>Simplified Disease Activity Index</i> ; Uproszczony indeks aktywności choroby
SE	ang. <i>Standard error</i> ; Błąd standardowy
SF-36	ang. <i>Short Form (36) Health Survey</i> ; Krótki 36-elementowy kwestionariusz do oceny jakości życia
SGA	ang. <i>Subject's global assessment of disease activity</i> ; Ocena aktywności choroby wg pacjenta
TB	ang. <i>Tuberculosis</i> ; Gruźlica
TEAE	ang. <i>Treatment emergent adverse event</i> ; Zdarzenie niepożądane zaistniałe w czasie leczenia
TIM	ang. <i>Targeted immune modulators</i> ; Celowane modulatory immunologiczne (grupy TIM zaliczono: inhibitory JAK, inhibitory TNF, inhibitory IL-6, rytuksymab, abatacept)
TNF	ang. <i>Tumor necrosis factor</i> ; Czynnik martwicy nowotworu
tsDMARD(s)	ang. <i>Targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug(s)</i> ; Celowane syntetyczne lek(i) przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
U	ang. <i>Unit</i> ; Jednostka
UC	ang. <i>Ulcerative colitis</i> ; Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> Wizualna skala analogowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WMD	ang. <i>Weighted mean difference</i> ; Średnia ważona różnica
WPAI-RA	ang. <i>Work Productivity and Activity Impairment-Rheumatoid Arthritis</i> ; Upośledzenie wydajności pracy i aktywności – reumatoidalne zapalenie stawów
ŻChZZ	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [87]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1389, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

Celem niniejszej Analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Jyseleca® (filgotynib, 200 mg, tabletki powlekane) stosowanego u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS):

- u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, w monoterapii lub terapii skojarzonej lub po niepowodzeniu terapii metotreksatem (MTX) w postaci doustnej lub podskórnej, u pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy lub
- z niepowodzeniem leczenia inhibitorem/-ami czynnika martwicy nowotworów (TNF) alfa lub tocilizumabem lub rytuksymabem lub inhibitorem/-ami kinaz Janusowych (JAK) (tj. lekiem [lekami] refundowanymi w ramach programu lekowego B.33)¹;

zgodnie z kryteriami włączenia/wykluczenia w proponowanym, zmodyfikowanym programie lekowym B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” [92].

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [84], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [86] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [87],
- analizę przeprowadzono w oparciu o: randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanej opcji terapeutycznej oraz badania o niższej wiarygodności,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją), skali NOS (badania nierandomizowane z grupą kontrolną) oraz skali AMSTAR 2 (przeglądy systematyczne),
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect 3.

Biorąc pod uwagę refundowane i zarejestrowane wskazania, wytyczne praktyki klinicznej, mechanizm działania oraz opinie ankietyowanych ekspertów [89], za najodpowiedniejszy komparator do porównania z filgotynibem uznano:

- w subpopulacji po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnymi, syntetycznymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (csDMARDs):
 - inhibitory JAK: tofacytynib, baricytynib, upadacytynib (główne komparatory);
 - biologiczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (bDMARDs) w tym inhibitory czynnika martwicy nowotworów (TNF) – adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab, certolizumab pegol i inne bDMARDs – tocilizumab (dodatkowe komparatory);

¹ Dokładne kryteria brzmią: jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem lub rytuksymabem lub tofacytynibem lub baricytynibem, u których: wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie.

- w subpopulacji po niepowodzeniu leczenia csDMARDs oraz: celowanymi syntetycznymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (tsDMARDs) i/lub bDMARDs:
 - inhibitory JAK: tofacytynib, baricytynib, upadacytynib (główne komparatory);
 - bDMARDs (dodatkowe komparatory): w tym inhibitory TNF – adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab, certolizumab pegol i inne bDMARDs – tocilizumab, rytuksymab,stosowane zgodnie z dawkowaniem wskazanym w programie lekowym B.33 [101].

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i ostatecznie włączono do analizy:

- 1 randomizowane badanie kliniczne FINCH 1 [1]-[4], zawierające bezpośrednie porównanie filgotynibu z adalimumabem w populacji pacjentów z RZS, z niezadowalającą odpowiedzią na metotreksat (MTX);
- 1 randomizowane badanie kliniczne FINCH 2 [5]-[8], [9] zawierające bezpośrednie porównanie filgotynibu z placebo w populacji pacjentów z RZS, z niezadowalającą odpowiedzią na bDMARDs;
- 1 badanie nierandomizowane DARWIN 3 [10]-[12] dotyczące długoterminowej skuteczności filgotynibu w populacji pacjentów z niezadowalającą odpowiedzią na MTX;
- 2 porównania pośrednie z dopasowaniem populacji, dotyczące porównania filgotynibu z wybranymi komparatorami: Maple Health Group 2020 [13] (dostarczone przez Zamawiającego) oraz Gharaibeh i wsp. 2020 [14];
- 19 przeglądów systematycznych, w tym:
 - 12 przeglądów systematycznych z meta-analizą: Gordon i wsp. 2019 [15], [18], Gordon i wsp. 2020 [16], [18]; Gordon i wsp. 2020 [17], [18] (dostarczone przez Zamawiającego), Lee i Song 2020 [19], Lee i Song 2020 [20], Lee i Song 2020a [21], Lee i Song 2020b [23], Lee i Song 2020c [22], Best i wsp. 2021 [24], Olivera i wsp. 2020 [25], Alves i wsp. 2021 [26], Solipuram i wsp. 2021 [27];
 - 7 przeglądów systematycznych bez meta-analizy: Rocha i wsp. 2021 [28], Nash i wsp. 2021 [29], Kerschbaumer i wsp. 2020 [30], Cantini i wsp. 2020 [31], Kerschbaumer i wsp. 2020 [32], Jegatheeswaran i wsp. 2019 [33], Evangelatos i wsp. 2021 [34];
- 5 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Jyseleca® [35], streszczenie oraz pełny raport EPAR (Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające) dla produktu leczniczego Jyseleca® w RZS [36], Plan Zarządzania Ryzykiem dla filgotynibu [37], zestawienie raportów dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych do Lareb oraz Światową Organizację Zdrowia (WHO) [38] oraz zintegrowaną analizę danych z zakresu bezpieczeństwa z badań dla filgotynibu [39];
- 6 badań nieopublikowanych: [40], [41]-[42], [43], [44]-[45], [46], [47].

Z uwagi na mnogość punktów końcowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych w badaniach, **w streszczeniu** skupiono się na najważniejszych, stanowiących główne lub kluczowe dodatkowe punkty końcowe tj.:

- z zakresu skuteczności leczenia: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg kryteriów ACR (ang. *American College of Rheumatology*) 20/50/70, zmiana wyniku w HAQ-DI (kwestionariusz do oceny jakości życia – indeks niesprawności) o $\geq 0,22$, zmiana wyniku w SF-36 (kwestionariusz do oceny jakości - komponenta fizyczna), odsetek pacjentów, który uzyskał wartość DAS28-CRP (wskaźnik aktywności choroby mierzony dla 28 stawów – białko c-reaktywne) $\leq 3,2$ tj. niską aktywność choroby i $< 2,6$ tj. remisję choroby, zmiana wyniku FACIT-F (ocena funkcjonalnej terapii chorób przewlekłych – zmęczenie) względem wartości wyjściowych oraz zmiana wyniku w skali Sharpa zmodyfikowanej przez van der Heijde (mTSS);
- z zakresu bezpieczeństwa leczenia: zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii, zgony, ciężkie infekcje.

W zasadniczej części Analizy klinicznej przedstawiono dane dla wszystkich punktów końcowych ocenianych w badaniach pierwotnych i opracowaniach wtórnych.

WYNIKI:

1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania filgotynibu w bezpośrednim porównaniu do adalimumabu w populacji pacjentów z RZS z niezadowolającą odpowiedzią na MTX – badanie RCT

Badanie FINCH 1 [1]-[4] było podwójnie zaślepionym, randomizowanym, wielośrodkowym badaniem klinicznym III fazy, przeprowadzonym w układzie grup równoległych. Bazując na kryteriach włączenia, w badaniu uczestniczyli dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym RZS, o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, z niezadowolającą odpowiedzią na leczenie za pomocą MTX.

Pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 3:3:2:3 do grup:

- badanej I (N=477), w której chorzy stosowali filgotynib w dawce 200 mg/1x dobę, doustnie wraz z MTX,
- badanej II (N=480), w której chorzy stosowali filgotynib w dawce 100 mg/1x dobę, doustnie wraz z MTX,
- kontrolnej I (N=325), w której chorzy stosowali adalimumab 40 mg, co 2 tygodnie, podskórnie wraz z MTX,
- kontrolnej II (N=477), w której chorzy stosowali placebo wraz z MTX.

W czasie uczestnictwa dozwolone było także jednoczesne stosowanie stałych dawek niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub glikokortykosteroidów (GKS; w dawce ≤ 10 mg/dobę prednizonu lub ekwiwalentu). Okres leczenia i obserwacji wynosił 24 tygodnie, po których pacjenci stosujący placebo byli rerandomizowani (1:1) do grupy leczonej filgotynibem w dawce 200 mg/1x dobę lub 100 mg/1x dobę (+MTX) na kolejne 24 tygodnie [1].

W niniejszej Analizie klinicznej przedstawiono dane z grupy badanej I, w której filgotynib stosowano zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem, tj. 200 mg/1x dobę wraz z MTX, oraz z grupy kontrolnej leczonej adalimumabem z MTX (placebo nie stanowi komparatora w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii MTX). Na potrzeby analizy klinicznej **za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$), niezależnie od rodzaju testowanej hipotezy w badaniu/opracowaniu. Niemniej jednak należy zaznaczyć, że badanie FINCH 1 dla punktu końcowego DAS28(CRP) $\leq 3,2$ zostało zaprojektowane w celu testowania hipotezy, że filgotynib jest nie gorszy od adalimumabu, zatem uzyskane wyniki, wskazujące w przypadku niektórych punktów końcowych na istotną przewagę filgotynibu nad adalimumabem należy traktować z ostrożnością (z uwagi na brak wystarczającej mocy do wykazania istotności statystycznej).**

Przeprowadzona analiza wykazała, że filgotynib+MTX jest nie gorszy od adalimumabu+MTX.

W populacji pacjentów z RZS, po niepowodzeniu MTX stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1xdobę w porównaniu z adalimumabem, **wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania:**
 - odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 w okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni (na podstawie danych z referencji);
 - redukcji wyniku w DAS28-CRP $< 2,6$ w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni;
 - odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR50 po 12 tygodniach terapii;
 - odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR70 po 12 tygodniach terapii;
 - redukcji wartości DAS28-CRP do $< 2,6$ po 24 tygodniach terapii i po 52 tygodniach terapii;
 - redukcji wartości DAS28-CRP do $\leq 3,2$ po 24 tygodniach terapii i po 52 tygodniach terapii;
 - odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20 po 24 i 52 tygodniach terapii;
 - odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR50 po 24 i 52 tygodniach terapii;
 - odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR70 po 24 i 52 tygodniach terapii;
 - redukcji wartości DAS28-CRP do $< 2,6$ po 52 tygodniach terapii;
 - poprawy wyniku HAQ-DI $\geq 0,22$ w 52. tygodniu terapii.

• z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pod względem skuteczności ocenianej w skali/kwestionariuszu:

- HAQ-DI w okresie obserwacji wynoszącym 12 (ale wynik istotny statystycznie na podstawie wartości p z referencji), 24 i 52 tygodnie (ale wynik istotny statystycznie na podstawie wartości p z referencji);
- mTSS w okresie obserwacji wynoszącym 24 i 52 tygodnie;
- SF-36 (dla komponenty fizycznej) w okresie obserwacji wynoszącym 12, 24 i 52 tygodnie;
- FACIT-F w okresie obserwacji wynoszącym 12, 24 i 52 tygodnie;

Zestawienie wybranych, najważniejszych wyników z zakresu skuteczności dla filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii MTX – dychotomiczne punkty końcowe [1], [3], [4].

Punkt końcowy	Okres leczenia	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +MTX N=475	Grupa kontrolna Adalimumab +MTX N=325	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20, % [95% CI] (główny punkt końcowy)	12 tygodni	76,6% [72,7%; 80,5%], n=364	70,5% [65,3%; 75,6%], n=229	1,09 [1,00; 1,19]	=0,05* <0,05^	17 [9; 7811]
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20, n* (%), [95% CI]	24 tygodnie	371*; 78,1% [74,3; 81,9]	242*; 74,5% [69,6; 79,4]	RB=1,05 [0,97; 1,14]	>0,05	-
	52 tygodnie	372*; 78,3% [74,5; 82,1]	239*; 73,5% [68,6; 78,5]	4,8% [-1,5; 11,1] RB=1,06 [0,98; 1,16]	0,10 (eksploracyjnie)^ >0,05*	-
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR50, n* (%), [95% CI]	12 tygodni	224*; 47,2% [42,6; 51,8]	114*; 35,1% [29,7; 40,4]	RB=1,34 [1,13; 1,61]	<0,05*	9 [6; 20]
	24 tygodnie	275*; 57,9% [53,3; 62,4]	170*; 52,3% [46,7; 57,9]	RB=1,11 [0,97; 1,26]	>0,05*	-
	52 tygodnie	296*; 62,3% [57,9; 66,8]	192*; 59,1% [53,6; 64,6]	3,2% [-3,9; 10,4] RB=1,05 [0,94; 1,19]	0,32 (eksploracyjnie)^ >0,05*	-
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR70, n* (%), [95% CI]	12 tygodni	124*; 26,1% [22,1; 30,2]	46*; 14,2% [10,2; 18,1]	RB=1,84 [1,36; 2,51]	<0,05*	9 [6; 16]
	24 tygodnie	173*; 36,4% [32,0; 40,9]	98*; 30,2% [25,0; 35,3]	RB=1,21 [0,99; 1,48]	>0,05*	-
	52 tygodnie	210*; 44,2% [39,6; 48,8]	128*; 39,4% [33,9; 44,9]	4,8 [-2,4; 12,0] RB=1,12 [0,95; 1,33]	0,15 (eksploracyjnie)^ >0,05*	-
Pacjenci z redukcją wartości DAS28-CRP do $\leq 3,2$, n/N (%), [95% CI]§	12 tygodni	236/475, 49,7% [45,1; 54,3]	141/325, 43,4% [37,8; 48,9]	Średnia % różnica: 6,3 [-1,0; 13,6]^ (superiority) RB=1,15 [0,98; 1,34]	0,069^ (superiority) <0,001^ (non-inferiority) >0,05*	-
Pacjenci z redukcją wartości DAS28-CRP do $\leq 3,2$, n (%), [95% CI]	24 tygodnie	288*; 60,6% [56,1; 65,1]	164*; 50,5% [44,9; 56,1]	RB=1,17 [1,01; 1,35]	<0,05*	13 [7; 147]
	52 tygodnie	313*; 65,9% [61,5; 70,3]	191*; 58,8% [53,3; 64,3]	7,1% [0; 14,2] RB=1,12 [1,00; 1,26]	0,031 (eksploracyjnie)^ <0,05*	15 [8; 326]
Pacjenci z redukcją wartości DAS28-CRP do $< 2,6$, n/N (%), [95% CI]§	12 tygodni	162/475, 34,1% [29,7; 38,5]	77/325, 23,7% [18,9; 28,5]	Średnia % różnica: 10,4 [3,9; 17,0]^ (superiority) RB=1,44 [1,15; 1,82]	<0,001^ (non-inferiority) 0,001^ (superiority)	10 [7; 25]

Punkt końcowy	Okres leczenia	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobowe +MTX N=475	Grupa kontrolna Adalimumab +MTX N=325	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Pacjenci z poprawą wyniku HAQ-DI $\geq 0,22$, n (%); [95% CI]	52 tygodnie	348*; 75,8% [71,8; 79,8] N=459	222*; 70,3% [65,1; 75,5] N=316	RB=1,08 [0,99; 1,18]	>0,05*	-
Pacjenci z redukcją wartości DAS28-CRP do <2,6, n/N (%); [95% CI]	24 tygodnie	230*; 48,4% [43,8; 53,0]	116*; 35,7% [30,3; 41,1]	RB=1,89 [1,62; 2,22]	<0,05*	4 [3; 5]
	52 tygodnie	256*; 53,9% [49,3; 58,5]	150*; 46,2% [40,6; 51,7]	7,7% [0,4; 15,0] RB=1,17 [1,01; 1,35]	0,024 (eksploracyjnie)[^] <0,05*	13 [7; 147]

*Wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej, ^wartości podane w referencji (analiza eksploracyjna). \$kluczowe drugorzędowe punkty końcowe bez wielokrotnej adjustacji.

Zestawienie wybranych, najważniejszych wyników z zakresu skuteczności dla filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii MTX - ciągle punkty końcowe [1], [3], [4].

Punkt końcowy	Okres leczenia/ obserwacji	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobowe +MTX	Grupa kontrolna Adalimumab +MTX	Różnica LSM vs adalimumab [95% CI]^ /WMD [95% CI]*	Wartość P
Zmiana wyniku HAQ-DI, względem wartości wyjściowych, średnia (SD)\$	12 tygodni	-0,69 (0,61) N=457	-0,61 (0,56) N=311	-0,08 [-0,17; 0,01]	<0,05[^] >0,05*
Zmiana wyniku HAQ-DI, względem wartości wyjściowych, średnia (SD)	24 tygodnie	-0,82 (0,63) N=418	-0,78 (0,63) N=283	WMD=-0,04 [-0,14; 0,06]	>0,05*
	52 tygodnie	-0,93 (0,65) N=400	-0,85 (0,65) N=265	-0,09 [-0,17; -0,01] WMD=-0,08 [-0,18; 0,05]	0,036 (eksploracyjnie) [^] >0,05*
Zmiana wyniku mTSS, względem wartości wyjściowych, średnia (SD)	24 tygodnie	0,13 (0,9) N=405	0,16 (0,95) N=271	-0,03 [-0,15; 0,09]	>0,05*
	52 tygodnie	0,21 (1,434) N=417	0,58 (3,621) N=273	WMD=-0,37 [-0,76; 0,02]	>0,05*
Zmiana wyniku w SF-36 – dla komponenty fizycznej, względem wartości wyjściowych, średnia (SD)&	12 tygodni	9,2 (8,1) N=459	8,4 (7,9) N=310	0,8 [-0,36; 1,96]	>0,05*
Zmiana wyniku w SF-36 – dla komponenty fizycznej, względem wartości wyjściowych, średnia (SD)	24 tygodnie	10,4 (8,5) N=434	10,4 (8,5) N=283	WMD=0 [-1,27; 1,27]	>0,05*
	52 tygodnie	12,0 (8,7) N=399	12,4 (9,2) N=265	0,1 [-1,1; 1,3] WMD=-0,4 [-1,80; 1,00]	0,84 (eksploracyjnie) [^] >0,05*
Zmiana wyniku w FACIT-F, względem wartości wyjściowych, średnia (SD)&	12 tygodni	9,2 (9,8) N=452	8,8 (9,2) N=304	0,4 [-0,99; 1,79]	>0,05*
Zmiana wyniku w FACIT-F, względem wartości wyjściowych, średnia (SD)	24 tygodnie	10,5 (10,6) N=413	10,3 (9,7) N=273	WMD=0,2 [-1,37; 1,77]	>0,05*
	52 tygodnie	11,9 (10,2) N=384	11,7 (10,8) N=254	0,7 [-0,6; 2,0] WMD=0,2 [-1,46; 1,86]	0,28 (eksploracyjnie) [^] >0,05*

*wartości obliczone na podstawie danych z referencji; ^wartości podane w referencji. \$kluczowe drugorzędowe punkty końcowe bez testowania hierarchicznego. &kluczowe drugorzędowe punkty końcowe bez wielokrotnej adjustacji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie filgotynibu+MTX w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, w porównaniu z adalimumabem+MTX, wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:**

- jakichkolwiek TEAE (zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia);
- ciężkich TEAE;
- TEAE prowadzących do przerwania leczenia;
- zgonu;
- zdarzeń o charakterze infekcyjnym;

w 0-24 jak i w 0-52 tygodniu terapii.

Wybrane, kluczowe punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa stosowania filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Filgotynib 200 mg/ 1x dobę +MTX N=475 n (%)	Grupa kontrolna adalimumab +MTX N=325 n (%)	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
0-24 tydzień terapii					
Jakiegokolwiek TEAE	287 (60,4%)	186 (57,2%)	1,06 [0,94; 1,19]	>0,05	-
Ciężkie TEAE	21 (4,4%)	14 (4,3%)	1,03 [0,54; 1,97]	>0,05	-
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	15 (3,2%)	13 (4,0%)	0,79 [0,39; 1,61]	>0,05	-
Zgon	2 (0,4%)	0 (0%)	Peto OR=5,40 [0,32; 90,92]	>0,05	-
Zdarzenia o charakterze infekcyjnym	133 (28,0%)	88 (27,1%)	1,03 [0,82; 1,30]	>0,05	-
0-52 tydzień terapii					
Jakiegokolwiek TEAE	352 (74,1%)	239 (73,5%)	1,01 [0,93; 1,10]	>0,05	-
Ciężkie TEAE	35 (7,4%)	22 (6,8%)	1,09 [0,66; 1,81]	>0,05	-
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	26 (5,5%)	18 (5,5%)	0,99 [0,56; 1,76]	>0,05	-
Zgon	3 (0,6%)	1 (0,3%)	2,05 [0,30; 14,30]	>0,05	-
Zdarzenia o charakterze infekcyjnym	206 (43,4%)	129 (39,7%)	1,09 [0,92; 1,30]	>0,05	-

2. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania filgotynibu w bezpośrednim porównaniu do placebo, w populacji pacjentów z RZS leczonych wcześniej bDMARDs – badanie RCT

Badanie FINCH 2 [5]-[8] było podwójnie zaślepionym, randomizowanym, wielośrodkowym badaniem klinicznym III fazy, przeprowadzonym w układzie grup równoległych. Bazując na kryteriach włączenia, w badaniu uczestniczyli dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym RZS, o nasileniu od umiarkowanym do ciężkiego, pomimo stosowania csDMARDs i nieodpowiednią odpowiedzią lub nietolerancją 1 lub więcej wcześniej stosowanych bDMARDs.

Pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 1:1:1 do grup:

- badanej I (N=148), w której chorzy stosowali filgotynib w dawce 200 mg/1x dobę, doustnie,
- badanej II (N=153), w której chorzy stosowali filgotynib w dawce 100 mg/1x dobę, doustnie,

- kontrolnej (N=148), w której chorzy stosowali placebo.

W czasie uczestnictwa w badaniu pacjenci stosowali jednocześnie przyjmowane dotychczas csDMARDs, w stałych dawkach, dozwolone było także jednoczesne stosowanie stałych dawek niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub glikokortykosteroidów (GKS; w dawce ≤10 mg/dobę prednizonu lub ekwiwalentu). Okres leczenia i obserwacji wynosił 24 tygodnie [5].

Placebo nie stanowi komparatora w analizie klinicznej, jednakże było to jedyne dostępne badanie o najwyższej wiarygodności dotyczące zastosowania filgotynibu w tej subpopulacji pacjentów, stąd zostało włączone i opisane w ramach Analizy klinicznej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z RZS, po niepowodzeniu bDMARDs filgotynibu w dawce 200 mg/1xdobę w porównaniu z placebo, **wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie (p<0,05) większym prawdopodobieństwem uzyskania:**
 - odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 w okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni, co oznacza, że w badaniu osiągnięto główny punkt końcowy (główny cel badania);
 - odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50 i ACR70 w okresie leczenia wynoszącym 12 i 24 tygodnie;
 - redukcji wyniku w HAQ-DI o ≥0,22 w okresie obserwacji wynoszącym 12 i 24 tygodnie;
 - wartości DAS28-CRP ≤3,2 w okresie obserwacji wynoszącym 12 i 24 tygodnie;
 - wartości DAS28-CRP <2,6 w okresie obserwacji wynoszącym 12 i 24 tygodnie;
- **z istotnie statystycznie (p<0,05) większą poprawą wyniku w skali/kwestionariuszu:**
 - HAQ-DI w okresie obserwacji wynoszącym 12 i 24 tygodnie;
 - SF-36 (dla komponenty fizycznej) w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni;
 - FACIT-F w okresie obserwacji wynoszącym 12 i 24 tygodnie.

Wybrane, kluczowe punkty końcowe z zakresu skuteczności dla filgotynibu w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii bDMARDs – dychotomiczne punkty końcowe [5], [7], [8].

Punkt końcowy	Okres leczenia	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +csDMARDs N=147	Grupa kontrolna Placebo +csDMARDs N=148	Różnica vs placebo, % [95% CI]^ RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20, % [95% CI] (główny punkt końcowy)	12 tygodni	66,0% [58,0%; 74,0%], n=97*	31,1% [23,3%; 38,9%], n=46*	34,9% [23,5%; 46,3%]^ RB=1,44 [1,07; 1,95]	<0,001 ^ <0,05*	8 [5;37]
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20, n (%)	24 tygodnie	102*(69,4%)	51*(34,5%)	2,01 [1,59; 2,60]	<0,001 ^ <0,05*	3 [3; 5]
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR50, n (%)	12 tygodni	63* (42,9%)	22*(14,9%)	2,88 [1,90; 4,44]	<0,001 ^ <0,05*	4 [3; 6]
	24 tygodnie	67*(45,6%)	28*(18,9%)	2,41 [1,67; 3,53]	<0,001 ^ <0,05*	4 [3; 7]
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR70, n (%)	12 tygodni	32*(21,8%)	10*(6,8%)	3,22 [1,68; 6,27]	<0,001 ^ <0,05*	7 [5; 14]
	24 tygodnie	47*(32,0%)	12*(8,1%)	3,94 [2,22; 7,11]	<0,001 ^ <0,05*	5 [4; 7]
Pacjenci z redukcją wyniku HAQ-DI o ≥0,22, n/N (%)	12 tygodni	96*/144 (66,7%)	64*/144 (44,4%)	Średnia % różnica: 22,2% [10,3; 34,1] RB=1,50 [1,21;	<0,001 ^ <0,05*	5 [4; 10]

Punkt końcowy	Okres leczenia	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +csDMARDs N=147	Grupa kontrolna Placebo +csDMARDs N=148	Różnica vs placebo, % [95% CI]^ RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
				1,87]		
	24 tygodnie	99*/144 (68,8%)	51*/144 (35,4%)	Średnia % różnica: 33,3% [21,8; 44,9] RB=1,94 [1,53; 2,50]	<0,001 ^ <0,05*	4 [3; 5]
Pacjenci z redukcją wartości DAS28-CRP do ≤3,2, n/N (%)	12 tygodni	60*/147 (40,8%)	23*/148 (15,5%)	Średnia % różnica: 25,3% [14,7; 35,8] RR=2,63 [1,74; 4,02]	<0,001 ^ <0,05*	4 [3; 7]
	24 tygodnie	66*/136 (48,3%)	27*/128 (20,9%)	Średnia % różnica: 27,4% [16,3; 38,4] RR=2,30 [1,59; 3,38]	<0,001 ^ <0,05*	4 [3; 7]
Pacjenci z redukcją wartości DAS28-CRP do <2,6, n/N (%)	12 tygodni	33*/147 (22,4%)	12*/148 (8,1%)	Średnia % różnica: 14,3% [5,6; 23,1] RR=2,77 [1,51; 5,13]	<0,001 ^ <0,05*	7 [5; 16]
	24 tygodnie	42*/136 (30,6%)	16*/128 (12,2%)	Średnia % różnica: 18,5% [8,6; 28,3] RR=2,47 [1,49; 4,17]	<0,001 ^ <0,05*	6 [4; 12]

*Wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej, ^wartości podane w referencji.

Wybrane, kluczowe punkty końcowe z zakresu skuteczności dla filgotynibu w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii bDMARDs cięte punkty końcowe [5], [7], [8].

Punkt końcowy	Okres leczenia/ obserwacji	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +csDMARDs	Grupa kontrolna Placebo +csDMARDs	Średnia różnica LS vs placebo, LS [95% CI]^	Wartość p^
Zmiana wyniku HAQ-DI, względem wartości wyjściowych, średnia (SD)	12 tygodni	-0,55 (0,59) N=137	-0,23 (0,55) N=140	-0,32 [-0,45; -0,19]	<0,001
	24 tygodnie	-0,75 (0,62) N=123	-0,42 (0,60) N=92	-0,36 [-0,51; -0,21]	<0,001
Zmiana wyniku w SF-36 – dla komponenty fizycznej, względem wartości wyjściowych, średnia (SD)	12 tygodni	7,6 (7,68) N=141	3,6 (8,16) N=133	4,3 [2,5; 6,1]	<0,001
Zmiana wyniku w FACIT-F, względem wartości wyjściowych, średnia (SD)	12 tygodni	9,6 (11,24) N=140	4,5 (10,37) N=132	5,0 [SE=1,19]	<0,001
	24 tygodnie	11,6 (11,67) N=122	7,0 (10,23) N=90	4,6 (SE=1,28)	<0,001

^wartości podane w referencji. Średnia LS (ang. *least squares*) – średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów.

Wybrane, kluczowe punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa stosowania filgotynibu+csDMARDs w porównaniu z placebo+csDMARDs, w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu bDMARDs [5], [7], [8].

Punkt końcowy	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +csDMARDs N=147 n (%)	Grupa kontrolna Placebo +csDMARDs N=148 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
0-12 tydzień terapii					

Punkt końcowy	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobowe +csDMARDs N=147 n (%)	Grupa kontrolna Placebo +csDMARDs N=148 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
TEAE	82 (55,8%)	80 (54,1%)	1,03 [0,84; 1,27]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	4 (2,7%)	4 (2,7%)	1,01 [0,28; 3,61]	>0,05	-
Przerwanie terapii z powodu TEAE	4 (2,7%)	3 (2,0%)	1,34 [0,34; 5,29]	>0,05	-
Zgon	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Ciężka infekcja	1 (0,7%)	2 (1,4%)	0,53 [0,07; 3,81]	>0,05	-
0-24 tydzień terapii					
TEAE	102 (69,4%)	100 (67,6%)	1,03 [0,88; 1,20]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	6 (4,1%)	5 (3,4%)	1,21 [0,40; 3,66]	>0,05	-
Przerwanie terapii z powodu TEAE	5 (3,4%)	3 (2,0%)	1,68 [0,45; 6,27]	>0,05	-
Zgon	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Infekcja	53 (36,1%)	38 (25,7%)	1,40 [0,99; 1,99]	>0,05	-
Ciężka infekcja	1 (0,7%)	2 (1,4%)	0,53 [0,07; 3,81]	>0,05	-

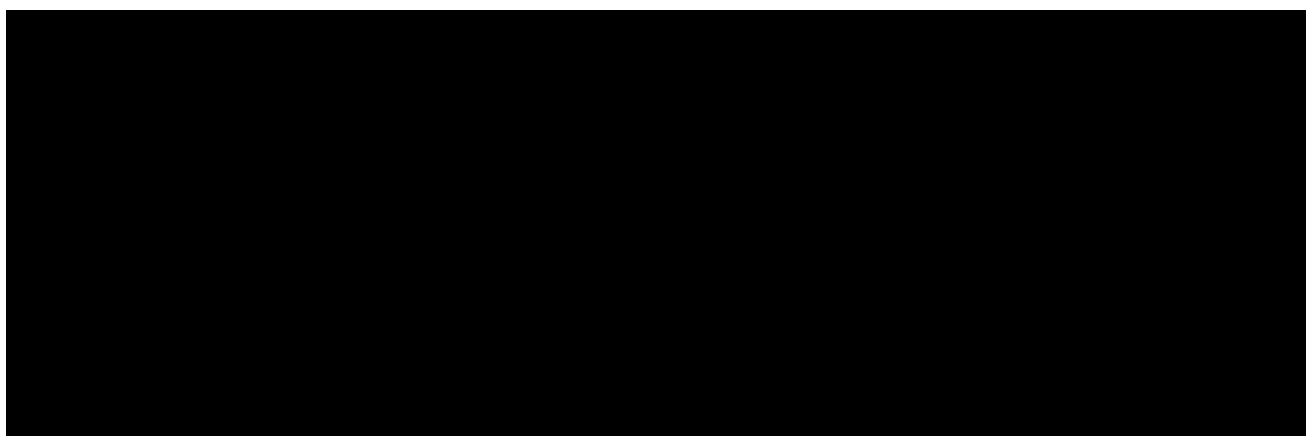
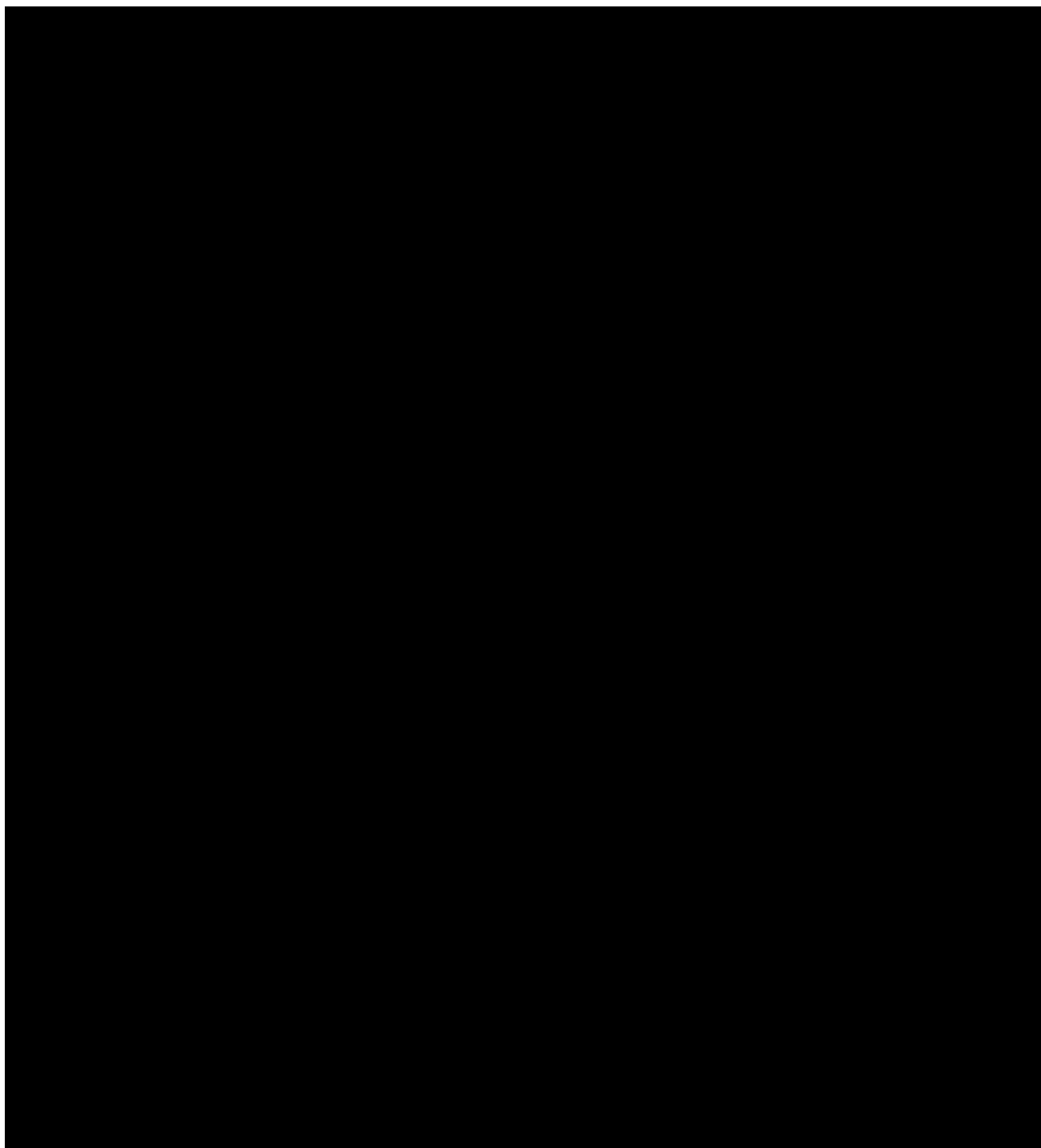
*Wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej,

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie filgotynibu (+csDMARDs) w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu bDMARDs, w porównaniu z placebo (+csDMARDs) wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:**

- TEAE;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- przerwania terapii z powodu TEAE;
- zgonów (nie odnotowano żadnego przypadku);
- infekcji i ciężkich infekcji;

w okresie obserwacji wynoszącym 12 i 24 tygodnie.

3. Skuteczność i bezpieczeństwo filgotynibu w porównaniu z głównymi komparatorami – porównania pośrednie z dopasowaniem populacji (MAIC)



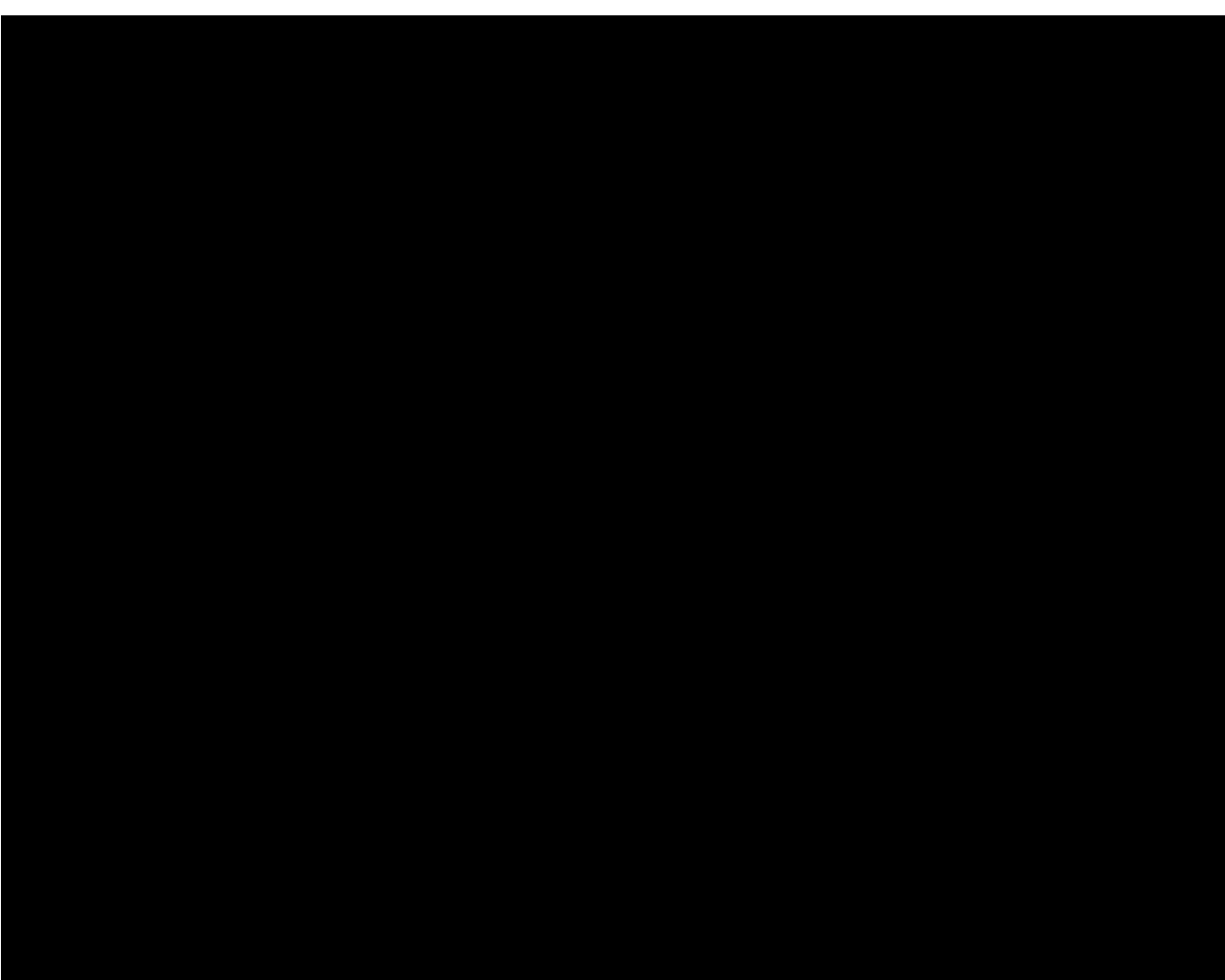
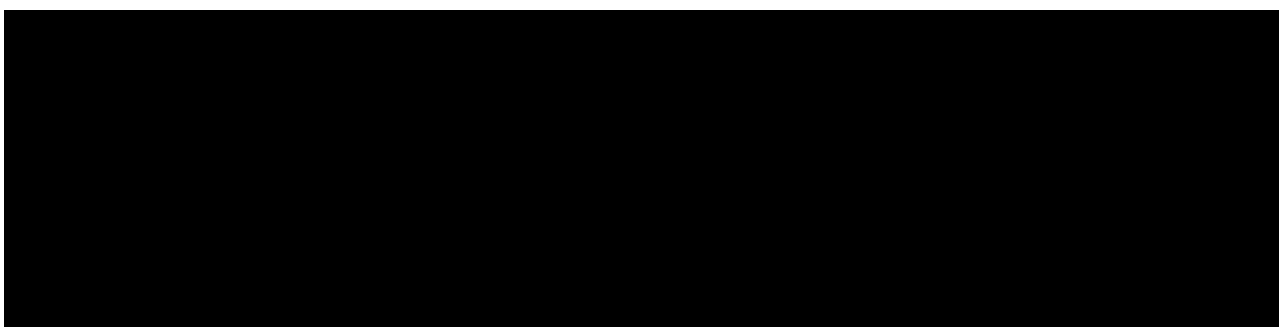
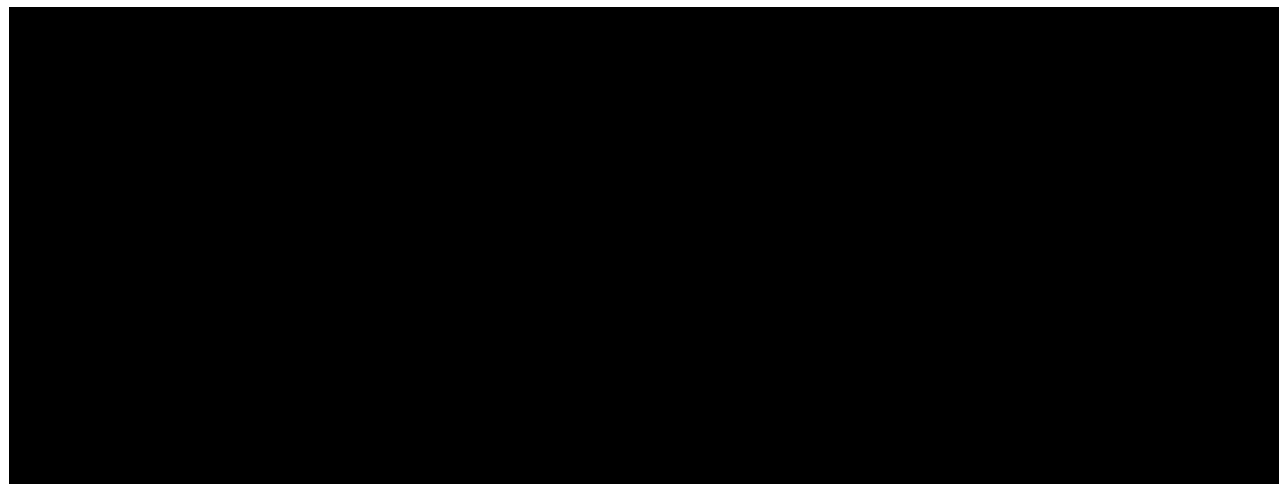
Po zastosowaniu korekty Bonferroniego wykazano istotną statystycznie ($p < 0,05$) przewagę filgotynibu nad tofacytynibem jedynie w zakresie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR70 po 52 tygodniach, redukcji DAS28-CRP do wartości $< 2,6$ po 24 i 52 tygodniach, oraz redukcji DAS28-CRP $\leq 3,2$ po 52 tygodniach, natomiast istotną przewagę tofacytynibu w zakresie poprawy HAQ-DI po 24 tygodniach.

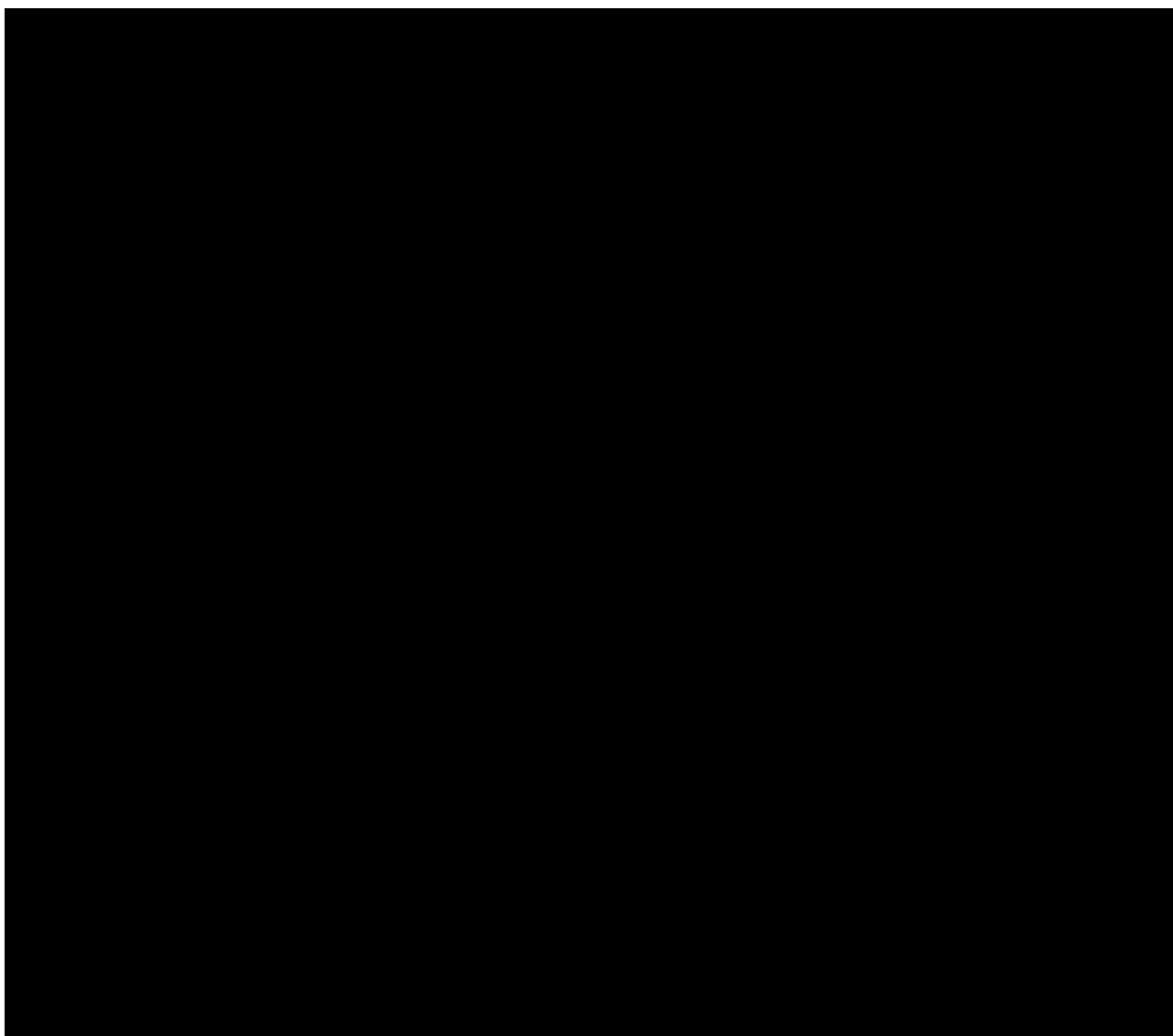
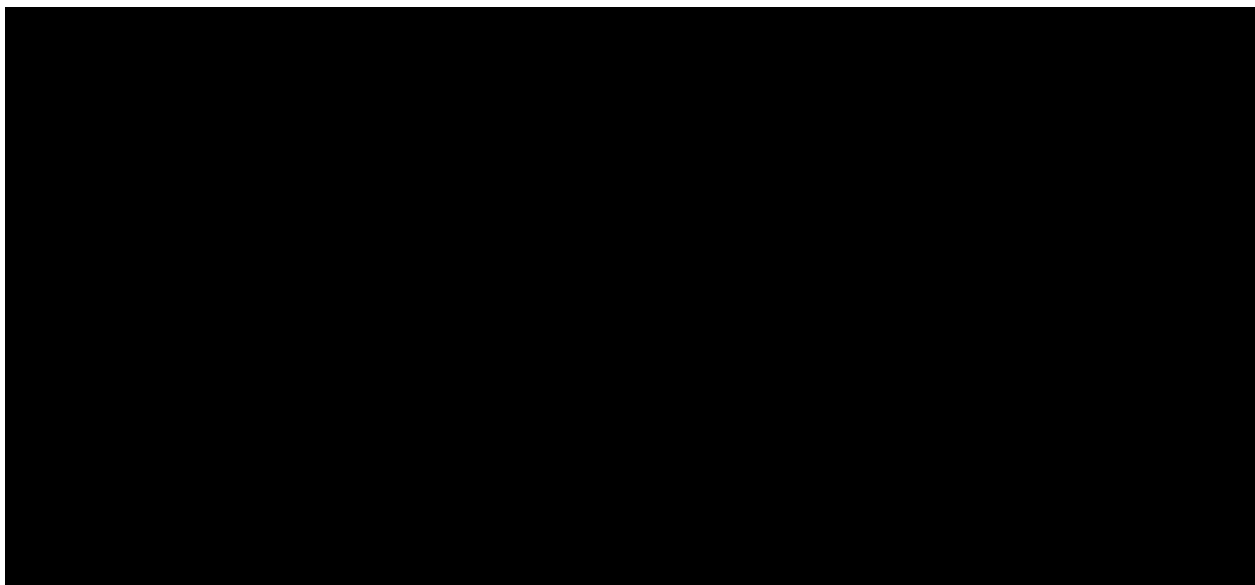
[Redacted text block]

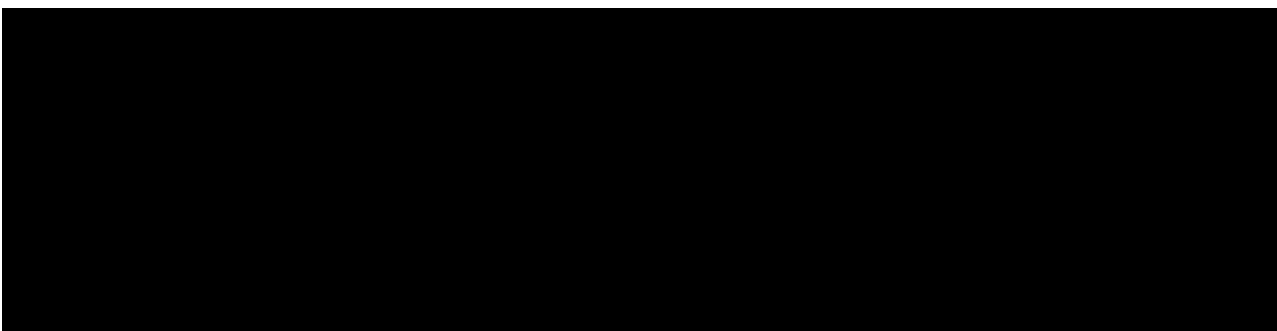
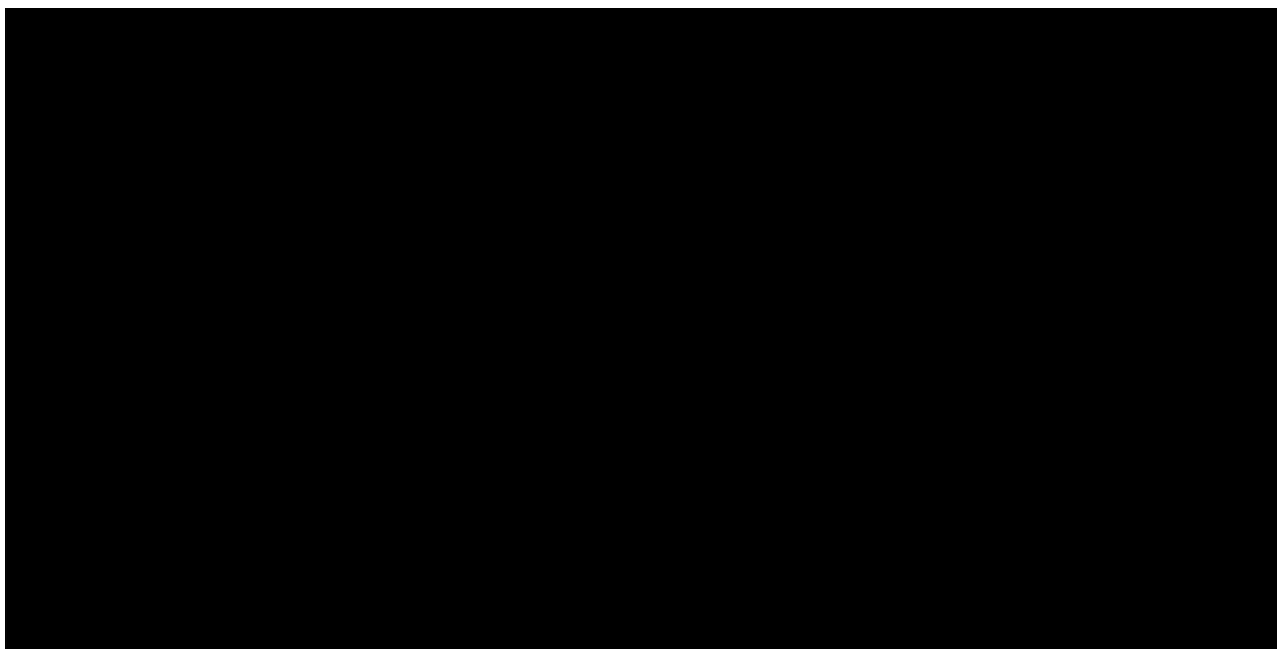
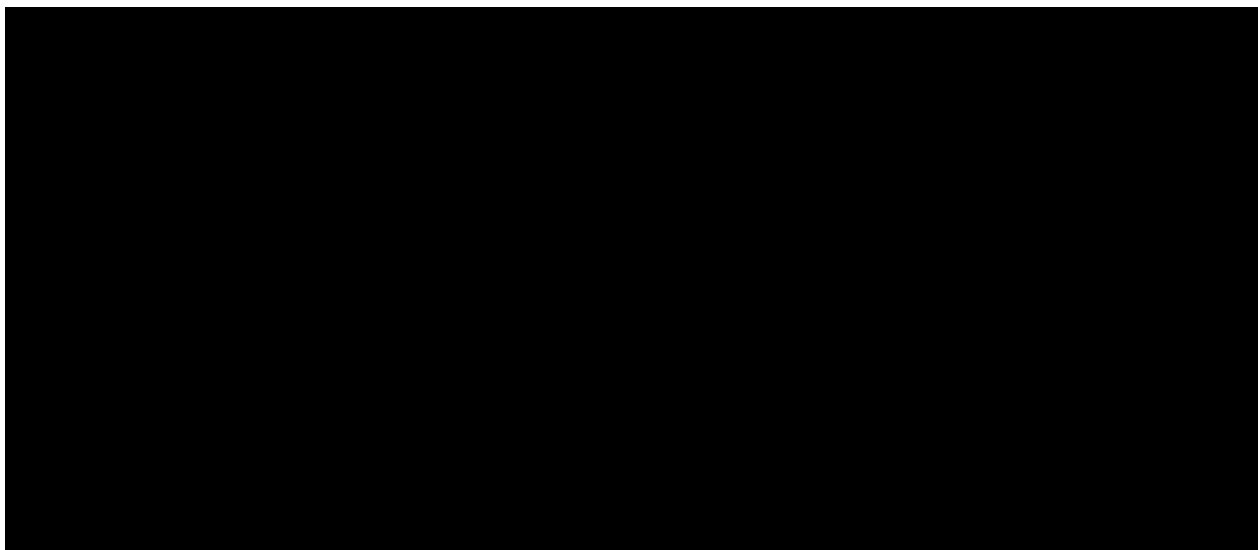
[Redacted text block]

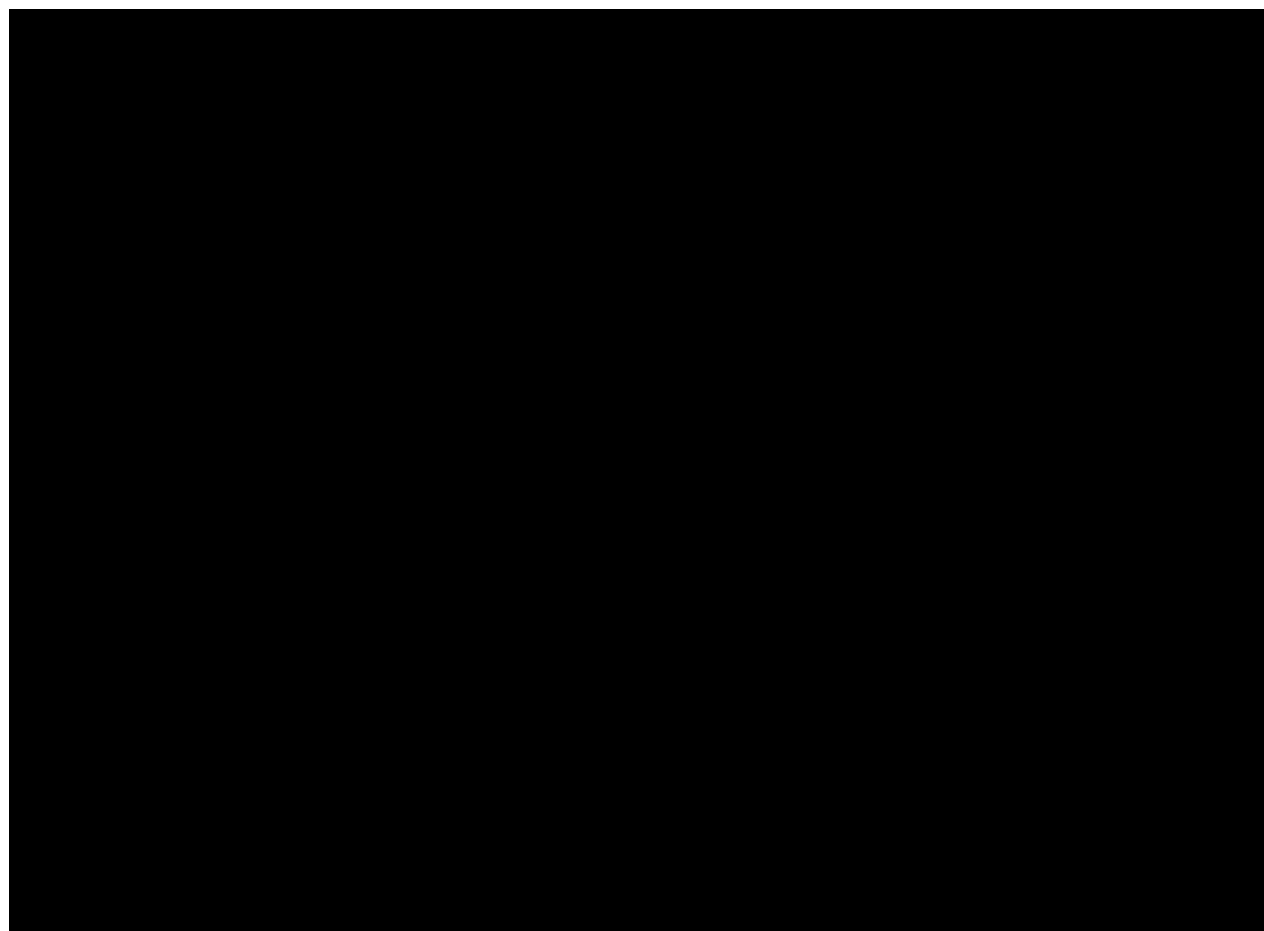
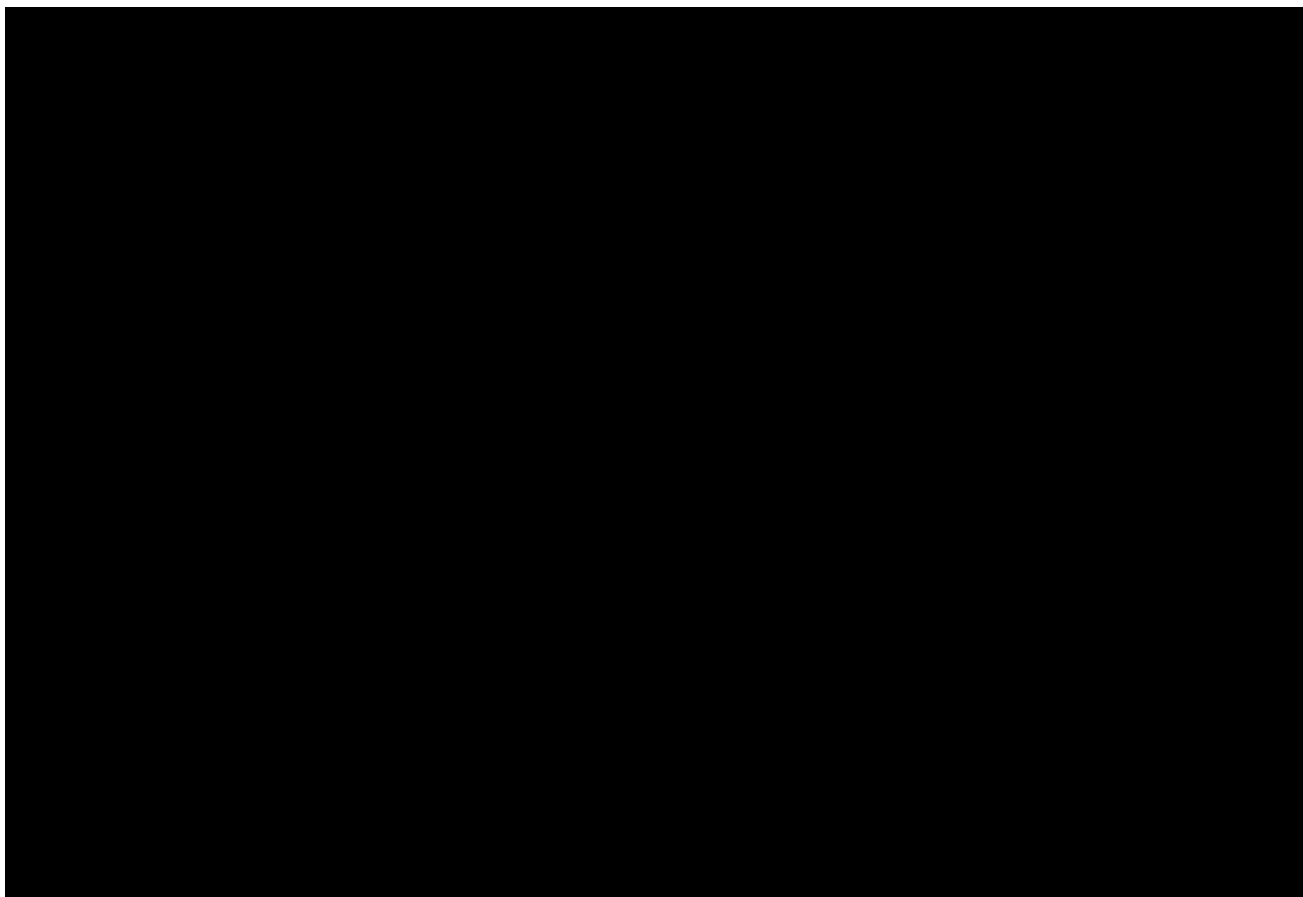
[Redacted text block]

[Redacted text block]









Gharaibeh i wsp. 2020 [14]

W opracowaniu Gharaibeh i wsp. 2020 [14] przeprowadzono porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (ang. *Matching-adjusted indirect comparison*; MAIC) filgotynibu stosowanego wraz z MTX względem tofacytynibu stosowanego wraz z MTX, w populacji dorosłych pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, z nieodpowiednią odpowiedzią na MTX.

Porównanie MAIC (zakotwiczone) zostało przeprowadzone na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania FINCH-1 [1]-[4], uwzględniającego porównanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę + MTX vs adalimumab 40 mg + MTX oraz opublikowanych danych z badania ORAL STRATEGY, w którym porównywano zastosowanie tofacytynibu 5 mg/2x dobę + MTX względem adalimumabu w dawce 40 mg + MTX.

Kluczowe, wybrane punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej filgotynibu+MTX i tofacytynibu+MTX, w odniesieniu do adalimumabu+MTX - porównanie MAIC [14].

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Filgotynib 200 mg/1x dobę+MTX vs adalimumab + MTX	Tofacytynib 5 mg/2x dobę+MTX vs adalimumab + MTX	Średnia różnica w różnicy (<i>mean difference in difference</i>)*	Wartość p*
% redukcja ryzyka (ang. <i>risk difference</i>) dla porównania vs adalimumab + MTX					
Odpowiedź na leczenie wg ACR20	12 tygodni	10,4%	1,6%	8,8%	0,065
	24 tygodnie	5,7%	2,2%	3,5%	0,446
	52 tygodnie	9,3%	2,6%	6,7%	0,161
Odpowiedź na leczenie wg ACR50	12 tygodni	16,9%	3,4%	13,5%	0,009
	24 tygodnie	6,8%	2,2%	4,6%	0,390
	52 tygodnie	4,8%	1,8%	3,0%	0,559
Odpowiedź na leczenie wg ACR70	12 tygodni	12,9%	4,6%	8,3%	0,042
	24 tygodnie	7,1%	4,3%	2,8%	0,553
	52 tygodnie	7,3%	3,1%	4,2%	0,403
DAS28 (CRP) <2,6	24 tygodnie	12,7%	2,6%	10,1%	0,045
	52 tygodnie	8,3%	-4,9%	13,2%	0,011

*wartość podana w referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że pacjenci z RZS stosujący filgotynib + MTX doświadczyli istotnie statystycznie większej poprawy w zakresie ACR50 i ACR70 w porównaniu do tofacytynibu + MTX, ze średnią różnicą w różnicy (ang. *difference in difference*) wynoszącą odpowiednio 13,5% ($p < 0,05$) i 8,3% ($p < 0,05$) oraz liczbową poprawą wyników ACR50 i ACR70 po 12, 24 i 52 tygodniach terapii.

Po 24 tygodniach terapii, pacjenci stosujący filgotynib + MTX doświadczyli istotnie statystycznie większej poprawy w zakresie remisji klinicznej wg DAS28 (CRP) w porównaniu do tofacytynibu + MTX, ze średnią różnicą w różnicy wynoszącą 10,1% ($p < 0,05$), jak również poprawę liczbową innych parametrów z zakresu skuteczności (SDAI, CDAI, remisji wg Boolean). Po 52 tygodniach pacjenci stosujący filgotynib + MTX doświadczyli istotnie większej poprawy w zakresie remisji klinicznej według DAS28 (CRP) w porównaniu z tofacytynibem + MTX ze średnią różnicą w różnicy wynoszącą 13,2% ($p < 0,05$) oraz liczbową poprawę w zakresie pozostałych wyników z zakresu skuteczności (SDAI, CDAI, remisji wg Boolean).

4. Skuteczność i bezpieczeństwo filgotynibu w porównaniu z komparatorami – wyniki meta-analiz sieciowych

Nie odnaleziono badań pierwotnych uwzględniających porównania filgotynibu z komparatorami innymi niż adalimumab, w związku z czym w analizie uwzględniono i opisano przeglądy systematyczne z meta-analizami sieciowymi:

- Gordon i wsp. 2019 [15], [18], Gordon i wsp. 2020 [16], [18]; Gordon i wsp. 2020 [17], [18] - dostarczonych przez Zamawiającego;
- Lee i Song 2020 [19], Lee i Song 2020 [20], Lee i Song 2020a [21], Lee i Song 2020b [23], Lee i Song 2020c [22], Best i wsp. 2021 [24] – zidentyfikowanych w czasie przeszukania medycznych baz danych.

Opracowania te powstały relatywnie niedawno i opierają się na kluczowych badaniach dotyczących zastosowania filgotynibu i komparatorów w rozpatrywanych wskazaniach, stąd uznano je za wystarczająco aktualne.

Subpopulacja pacjentów po niepowodzeniu MTX [csDMARDs]

Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów– odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20 – pacjenci po niepowodzeniu terapii MTX [csDMARDs].

Porównanie: filgotynib 200 mg+MTX vs	Lee i Song 2020b [23]	
	Pacjenci z nieodpowiednią odpowiedzią na MTX [csDMARDs] po 24 tygodniach	
	Model efektów stałych	Model efektów losowych
Komparatory główne - inhibitory JAK		
Baricytynib 4 mg+MTX	IS na korzyść baricytynibu	NS
Upadacytynib 15 mg + MTX	IS na korzyść upadacytynibu	NS
Tofacytynib 5 mg + MTX	NS	NS
Komparatory dodatkowe		
Adalimumab+MTX	NS	NS

NS – wynik nieistotny statystycznie ($p>0,05$) dla porównania filgotynibu z komparatorem, IS – wynik istotny statystycznie ($p<0,05$) dla porównania filgotynibu z komparatorem.

W analizie z zastosowaniem modelu efektów losowych brakiem nie wykazano istotnych statystycznie ($p<0,05$) różnic w zakresie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20 w porównaniu z:

- tofacytynibem;
- baricytynibem;
- upadacytynibem;
- adalimumabem.

Natomiast w przypadku modelu efektów stałych wykazano istotną statystycznie przewagę baricytynibu i upadacytynibu nad filgotynibem.

Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów– odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR50 – pacjenci po niepowodzeniu terapii MTX [csDMARDs].

Porównanie: filgotynib 200 mg+MTX vs	Lee i Song 2020b [23]	
	Pacjenci z nieodpowiednią odpowiedzią na MTX [csDMARDs] po 24 tygodniach	
	Model efektów stałych	Model efektów losowych
Komparatory główne - inhibitory JAK		
Baricytynib 4 mg+MTX	NS	-
Upadacytynib 15 mg + MTX	NS	-
Tofacytynib 5 mg + MTX	NS	-
Komparatory dodatkowe		
Adalimumab+MTX	NS	-

NS – wynik nieistotny statystycznie ($p>0,05$) dla porównania filgotynibu z komparatorem, IS – wynik istotny statystycznie ($p<0,05$) dla porównania filgotynibu z komparatorem.

W populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR50 w porównaniu z:

- tofacytynibem;
- baricytynibem;
- upadacytynibem;
- adalimumabem.

Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR70 – pacjenci po niepowodzeniu terapii MTX [csDMARDs].

Porównanie: filgotynib 200 mg+MTX vs	Lee i Song 2020b [23]	
	Pacjenci z nieodpowiednią odpowiedzią na MTX [csDMARDs] po 24 tygodniach	
	Model efektów stałych	Model efektów losowych
Komparatory główne - inhibitory JAK		
Baricytynib 4 mg+MTX	NS	-
Upadacytynib 15 mg + MTX	NS	-
Tofacytynib 5 mg + MTX	NS	-
Komparatory dodatkowe		
Adalimumab+MTX	NS	-

NS – wynik nieistotny statystycznie ($p > 0,05$) dla porównania filgotynibu z komparatorem, IS – wynik istotny statystycznie ($p < 0,05$) dla porównania filgotynibu z komparatorem.

W populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR70 w porównaniu z:

- tofacytynibem;
- baricytynibem;
- upadacytynibem;
- adalimumabem.

Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20/50/70 – pacjenci po niepowodzeniu terapii MTX [csDMARDs].

Porównanie: filgotynib 200 mg+MTX [csDMARD] vs	Gordon i wsp. 2020 [16], [18]	
	Pacjenci z nieodpowiednią odpowiedzią na MTX [csDMARDs] – model efektów losowych	
	Po 12 tygodniach	Po 24 tygodniach
Komparatory główne - inhibitory JAK		
Baricytynib 4 mg+csDMARD	NS	NS
Upadacytynib 15 mg +csDMARD	NS	NS
Tofacytynib 5 mg +csDMARD	NS	NS
Komparatory dodatkowe		
Adalimumab 40 mg+csDMARD	NS	NS
Adalimumab (BS) 40 mg+csDMARDs	NS	NS
Certolizumab 200 mg+csDMARDs	NS	NS
Certolizumab 400 mg+csDMARDs	NS	NS
Golimumab 50 mg+ +csDMARD	NS	NS
Etanercept 50 mg/1x tydz. +csDMARDs	NS	NS
Etanercept 25 mg/2x tydz. +csDMARDs	NS	NS
Infliksymab 3 mg/kg+csDMARDs	NS	NS
Rytuksymab 1000 mg+csDMARD*	-	NS

BS – biopodobny; *w subpopulacji po niepowodzeniu csDMARD rytuksymab nie stanowi komparatora dla filgotynibu.

W zakresie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR po 12 i 24 tygodniach, filgotynib stosowany w dawce 200 mg był porównywalnie skuteczny do głównych komparatorów – tj. inhibitorów JAK (baricytynibu, tofacytynibu, upadacytynibu) oraz dodatkowych komparatorów (adalimumabu, certolizumabu, etanerceptu, golimumabu, rytuksymabu).

Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów – remisja choroby wg DAS28 – pacjenci po niepowodzeniu terapii MTX [csDMARDs].

Porównanie: filgotynib 200 mg+MTX [csDMARD] vs	Best i wsp. 2021 [24]	
	Pacjenci niestosujący TIM/populacja mieszana – terapia skojarzona z cDMARDs	
	12 tygodni	24 tygodnie
Komparatory główne		
Baricytynib 4 mg+MTX [csDMARD]	NS	NS
Upadacytynib 15 mg + MTX	NS	NS
Tofacytynib 5 mg + MTX [csDMARD]	NS	IS na korzyść filgotynibu
Komparatory dodatkowe		
Adalimumab+MTX [csDMARD]	IS na korzyść filgotynibu	IS na korzyść filgotynibu
Golimumab+[csDMARD]	NS	NS
Infliksymab+[csDMARD]	NS	IS na korzyść filgotynibu
Tocilizumab (S.C.)+[csDMARD]	NS	NS
Tocilizumab (I.V.)+[csDMARD]	IS na korzyść tocilizumabu	IS na korzyść tocilizumabu
Certolizumab+ csDMARD	-	NS
Rytuksymab+csDMARD	-	NS

NS – wynik nieistotny statystycznie ($p>0,05$) dla porównania filgotynibu z komparatorem, IS – wynik istotny statystycznie ($p<0,05$) dla porównania filgotynibu z komparatorem; TIM - celowane modulatory immunologiczne (grupy TIM zaliczono: inhibitory JAK, inhibitory TNF, inhibitory IL-6, rytuksymab, abatacept), S.C. – podanie podskórne, IV – podanie dożylnie.

W populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p<0,05$) różnic w zakresie odsetka pacjentów z remisją choroby we kryteriów DAS28 w porównaniu z:

- tofacytynibem po 12 tygodniach;
- baricytynibem po 12 i 24 tygodniach;
- upadacytynibem po 12 i 24 tygodniach;
- golimumabem po 12 i 24 tygodniach;
- infliksymabem po 12 tygodniach;
- tocilizumabem (SC) po 12 i 24 tygodniach;
- certolizumabem po 24 tygodniach;
- rytuksymabem po 24 tygodniach.

Odnotowano natomiast istotną statystycznie przewagę filgotynibu nad:

- tofacytynibem po 24 tygodniach;
- infliksymabem po 24 tygodniach;
- adalimumabem po 12 i 24 tygodniach.

Tocilizumab (IV) był istotnie statystycznie skuteczniejszy od filgotynibu w zakresie remisji choroby we kryteriów DAS28 po 12 i 24 tygodniach terapii.

Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów – remisja choroby wg kryteriów DAS28-CRP (tj. wynik <2,6) – pacjenci po niepowodzeniu terapii MTX [csDMARDs].

Porównanie: filgotynib 200 mg+MTX [csDMARD] vs	Gordon i wsp. 2020 [16], [18]	
	Pacjenci z nieodpowiednią odpowiedzią na MTX [csDMARDs] – model efektów stałych	
	Po 12 tygodniach	Po 24 tygodniach
Komparatory główne - inhibitory JAK		
Baricytynib 4 mg+csDMARD	NS	NS
Upadacytynib 15 mg +csDMARD	NS	NS
Tofacytynib 5 mg +csDMARD	NS	NS
Komparatory dodatkowe		
Adalimumab 40 mg+csDMARD	IS na korzyść filgotynibu	IS na korzyść filgotynibu
Certolizumab 400	NS	NS

Porównanie: filgotynib 200 mg+MTX [csDMARD] vs	Gordon i wsp. 2020 [16], [18]	
	Pacjenci z nieodpowiednią odpowiedzią na MTX [csDMARDs] – model efektów stałych	
	Po 12 tygodniach	Po 24 tygodniach
mg+csDMARDs		
Golimumab 50 mg+ +csDMARD	NS	NS
Etanercept 50 mg/1x tydz. +csDMARDs	IS na korzyść filgotynibu	-

BS – biopodobny

W odniesieniu do remisji choroby wg kryteriów DAS28-CRP po 12 i 24 tygodniach, filgotynib stosowany w dawce 200 mg był porównywalnie skuteczny do głównych komparatorów – tj. inhibitorów JAK (baricytynibu, tofacytynibu, upadacytynibu) oraz adalimumabu i certolizumabu, natomiast istotnie statystycznie lepszy od adalimumabu (po 12 i 24 tygodniach) oraz etanerceptu po 12 tygodniach.

Porównanie bezpieczeństwa filgotynibu względem komparatorów – ciężkie zdarzenia niepożądane – pacjenci po niepowodzeniu terapii MTX [csDMARDs].

Porównanie: filgotynib 200 mg+MTX vs	Lee i Song 2020b [23]	
	Pacjenci z nieodpowiednią odpowiedzią na MTX [csDMARDs] po 24 tygodniach	
	Model efektów stałych	Model efektów losowych
Komparatory główne - inhibitory JAK		
Baricytynib 4 mg+MTX	NS	NS
Upadacytynib 15 mg + MTX	NS	NS
Tofacytynib 5 mg + MTX	NS	NS
Komparatory dodatkowe		
Adalimumab 40 mg+MTX	NS	NS

NS – wynik nieistotny statystycznie ($p>0,05$) dla porównania filgotynibu z komparatorem, IS – wynik istotny statystycznie ($p<0,05$) dla porównania filgotynibu z komparatorem.

W populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p<0,05$) różnic w zakresie ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu z:

- tofacytynibem;
- baricytynibem;
- upadacytynibem;
- adalimumabem.

Porównanie bezpieczeństwa filgotynibu i komparatorów – pacjenci po niepowodzeniu terapii MTX [csDMARDs].

Gordon i wsp. 2019 [15]		
Pacjenci z nieodpowiednią odpowiedzią na MTX [csDMARDs] po 24 tygodniach, zgodnie z wynikami uzyskanymi w preferowanym modelu		
Ciężkie infekcje	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	Ciężkie zdarzenia niepożądane
<p>Brak istotnych różnic w ryzyku ciężkich infekcji pomiędzy zastosowaniem filgotynibu czy komparatorów (tj. adalimumabu, baricytynibu, certolizumabu, etanerceptu, golimumabu, rytuksymabu, tocilizumabu, tofacytynibu, stosowanych wraz z csDMARDs) względem samych csDMARDs</p> <p>Średnie szacunki z analizy sugerują, że filgotynib w dawce 200 mg jest związany z liczbowo większym prawdopodobieństwem wystąpienia poważnej infekcji w porównaniu z csDMARDs, ale z liczbowo mniejszym prawdopodobieństwem w porównaniu ze wszystkimi komparatorami z wyjątkiem adalimumabu BS (40 mg co 2 tygodnie) + csDMARDs, baricytynibu 4mg +</p>	<p>Wyniki wskazują na brak istotnej różnicy w prawdopodobieństwie przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych między większością terapii a csDMARDs. Jedynymi wyjątkami są adalimumab BS (40 mg) + csDMARD ze znacznie zmniejszoną szansą na przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz tocilizumab (8 mg/kg co 4 tygodnie) + csDMARD ze znacznie większym prawdopodobieństwem w porównaniu do samych csDMARDs.</p> <p>Średnie szacunki pokazują, że filgotynib stosowany w dawce 200 mg jest związany z mniejszym prawdopodobieństwem przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych niż csDMARDs.</p>	<p>Wyniki wskazują na brak znaczącej różnicy w szansach na wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych między jakąkolwiek terapią a csDMARDs, z wyjątkiem adalimumabu BS (40mg co 2 tygodnie) + csDMARDs z niższym prawdopodobieństwem wystąpienia ciężkich zdarzeń i tocilizumabu (8mg/kg co 4 tygodnie) + csDMARDs z wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia ciężkich zdarzeń niż same csDMARDs.</p> <p>Średnie szacunki dla filgotynibu w dawce 200 mg są bliskie zeru, co sugeruje brak wyraźnej różnicy w prawdopodobieństwie wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu z csDMARDs.</p>

Gordon i wsp. 2019 [15]		
Pacjenci z nieodpowiednią odpowiedzią na MTX [csDMARDs] po 24 tygodniach, zgodnie z wynikami uzyskanymi w preferowanym modelu		
Ciężkie infekcje	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	Ciężkie zdarzenia niepożądane
csDMARDs, etanerceptu BS (50 mg) + csDMARDs, monoterapii etanerceptem (25 mg 2x tydz.), rytuksymabu (1000mg) + csDMARDs.		

Subpopulacja pacjentów po niepowodzeniu csDMARDs i bDMARDs (populacja mieszana)

Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20 – pacjenci po niepowodzeniu terapii csDMARDs i csDMARDs oraz bDMARDs (populacja mieszana).

Porównanie: filgotynib 200 mg+MTX vs	Lee i Song 2020a [21]		Lee i Song 2020c [22]	
	Pacjenci z nieodpowiednią odpowiedzią na MTX [csDMARDs] lub csDMARDs i bDMARDs		Pacjenci z aktywnym RZS (większość wcześniej leczona) po 24 tygodniach	
	Model efektów stałych	Model efektów losowych	Model efektów stałych	Model efektów losowych
Komparatory główne - inhibitory JAK				
Baricytynib 4 mg+MTX	-	-	-	-
Upadacytynib 15 mg + MTX	-	-	-	-
Tofacytynib 5 mg + MTX	NS	NS	-	-
Komparatory dodatkowe				
Adalimumab+MTX	IS na korzyść filgotynibu	NS	NS	NS

NS – wynik nieistotny statystycznie ($p>0,05$) dla porównania filgotynibu z komparatorem, IS – wynik istotny statystycznie ($p<0,05$) dla porównania filgotynibu z komparatorem.

W populacji pacjentów z RZS (populacja mieszana) stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p<0,05$) różnic w szansy na uzyskanie odpowiedzi ACR20 w porównaniu z tofacytynibem i adalimumabem.

Porównanie bezpieczeństwa filgotynibu względem komparatorów – ciężkie zdarzenia niepożądane – pacjenci po niepowodzeniu terapii csDMARDs i csDMARDs oraz bDMARDs (populacja mieszana).

Porównanie: filgotynib 200 mg+MTX vs	Lee i Song 2020a [21]		Lee i Song 2020c [22]	
	Pacjenci z nieodpowiednią odpowiedzią na MTX [csDMARDs] lub csDMARDs i bDMARDs		Pacjenci z aktywnym RZS (większość wcześniej leczona) po 24 tygodniach	
	Model efektów stałych	Model efektów stałych	Model efektów losowych	Model efektów losowych
Komparatory główne - inhibitory JAK				
Baricytynib 4 mg+MTX	-	-	-	-
Upadacytynib 15 mg + MTX	-	-	-	-
Tofacytynib 5 mg + MTX	NS	NS	-	-
Komparatory dodatkowe				
Adalimumab 40 mg+MTX	NS	NS	NS	NS

NS – wynik nieistotny statystycznie ($p>0,05$) dla porównania filgotynibu z komparatorem, IS – wynik istotny statystycznie ($p<0,05$) dla porównania filgotynibu z komparatorem.

W populacji pacjentów z RZS (populacja mieszana) stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p<0,05$) różnic w ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu z tofacytynibem i adalimumabem.

Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów – remisja choroby wg kryteriów DAS28 – pacjenci po niepowodzeniu terapii bDMARDs/TIM.

Porównanie: filgotynib 200 mg+MTX [csDMARD] vs	Best i wsp. 2021 [24]	
	Pacjenci leczeni wcześniej TIM	
	12 tygodni	24 tygodnie
Komparatory główne		
Baricytynib 4 mg+MTX [csDMARD]	NS	NS
Upadacytynib 15 mg + MTX	-	-
Tofacytynib 5 mg + MTX [csDMARD]	NS	-
Komparatory dodatkowe		
Adalimumab+MTX [csDMARD]	-	-
Golimumab+[csDMARD]	-	-
Inflixymab+[csDMARD]	-	-
Tocilizumab (S.C.)+[csDMARD]	-	-
Tocilizumab (I.V.)+[csDMARD]	IS na korzyść tocilizumabu	IS na korzyść tocilizumabu
Certolizumab+ csDMARD	-	-
Rytuksymab+csDMARD	-	NS

NS – wynik nieistotny statystycznie ($p>0,05$) dla porównania filgotynibu z komparatorem, IS – wynik istotny statystycznie ($p<0,05$) dla porównania filgotynibu z komparatorem.

W populacji pacjentów z RZS (po niepowodzeniu bDMARDs/TIM) stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p<0,05$) różnic w zakresie szansy uzyskania remisji choroby wg DAS28 w porównaniu z:

- baricytynibem po 12 i 24 tygodniach;
- tofacytynibem po 12 tygodniach;
- rytuksymabem po 24 tygodniach.

Odnotowano natomiast istotnie statystycznie wyższą szansę na uzyskanie remisji wg DAS28, po 12 i 24 tygodnia w wyniku zastosowania tocilizumabu (IV) w porównaniu z filgotynibem.

Porównanie bezpieczeństwa filgotynibu względem komparatorów – ciężkie infekcje – pacjenci po niepowodzeniu terapii csDMARDs i csDMARDs oraz bDMARDs (populacja mieszana).

Porównanie: filgotynib 200 mg+MTX vs	Lee i Song 2020a [21]	
	Pacjenci z nieodpowiednią odpowiedzią na MTX [csDMARDs] lub csDMARDs i bDMARDs	
	Model efektów stałych	Model efektów losowych
Komparatory główne - inhibitory JAK		
Baricytynib 4 mg+MTX	-	-
Upadacytynib 15 mg + MTX	-	-
Tofacytynib 5 mg + MTX	-	NS
Komparatory dodatkowe		
Adalimumab 40 mg+MTX	-	NS

NS – wynik nieistotny statystycznie ($p>0,05$) dla porównania filgotynibu z komparatorem, IS – wynik istotny statystycznie ($p<0,05$) dla porównania filgotynibu z komparatorem.

W populacji pacjentów z RZS (populacja mieszana, po niepowodzeniu jedynie csDMARDs lub csDMARDs i bDMARDs) stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p<0,05$) różnic w zakresie ciężkich infekcji w porównaniu tofacytynibem i adalimumabem.

Porównanie bezpieczeństwa filgotynibu względem komparatorów – utrata z badania – pacjenci po niepowodzeniu terapii csDMARDs i csDMARDs oraz bDMARDs (populacja mieszana).

Porównanie: filgotynib 200 mg+MTX vs	Lee i Song 2020a [21]	
	Pacjenci z nieodpowiednią odpowiedzią na MTX [csDMARDs] lub csDMARDs i bDMARDs	
	Model efektów stałych	Model efektów losowych
Komparatory główne - inhibitory JAK		
Baricytynib 4 mg+MTX	-	-
Upadacytynib 15 mg + MTX	-	-
Tofacytynib 5 mg + MTX	-	NS
Komparatory dodatkowe		

Porównanie: filgotynib 200 mg+MTX vs	Lee i Song 2020a [21]	
	Pacjenci z nieodpowiednią odpowiedzią na MTX [csDMARDs] lub csDMARDs i bDMARDs	
	Model efektów stałych	Model efektów losowych
Adalimumab 40 mg+MTX	-	NS

NS – wynik nieistotny statystycznie ($p>0,05$) dla porównania filgotynibu z komparatorem, IS – wynik istotny statystycznie ($p<0,05$) dla porównania filgotynibu z komparatorem.

Stosowanie w mieszanej populacji pacjentów z RZS, filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p<0,05$) różnic w zakresie ryzyka utraty z badania w porównaniu tofacytynibem i adalimumabem.

Filgotynib w monoterapii vs komparatory

Porównanie bezpieczeństwa filgotynibu w monoterapii względem komparatorów stosowanych w monoterapii – utrata z badania – pacjenci głównie po niepowodzeniu terapii MTX [csDMARDs].

Porównanie: filgotynib 200 mg vs	Lee i Song 2020 [20]			
	ACR20		ACR50	ACR50
	Model efektów stałych	Model efektów losowych	Model efektów stałych	Model efektów stałych
Komparatory główne - inhibitory JAK				
Baricytynib 4 mg	IS na korzyść filgotynibu	NS	IS na korzyść filgotynibu	IS na korzyść filgotynibu
Upadacytynib 15 mg	NS	NS	NS	NS
Tofacytynib 5 mg	NS	NS	NS	NS

NS – wynik nieistotny statystycznie ($p>0,05$) dla porównania filgotynibu z komparatorem; IS – wynik istotny statystycznie ($p<0,05$) dla porównania filgotynibu z komparatorem.

Przeprowadzona analiza (model efektów stałych i losowych) wykazała, że w populacji pacjentów z RZS i niewystarczającą odpowiedzią głównie na MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p<0,05$) różnic w zakresie szansy na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20, ACR50 i ACR70 w porównaniu z upadacytynibem i tofacytynibem. Odnotowano natomiast istotnie statystycznie wyższe szanse na uzyskanie odpowiedzi ACR20 w wyniku stosowania filgotynibu w porównaniu z baricytynibem.

Porównanie bezpieczeństwa filgotynibu w monoterapii względem komparatorów stosowanych w monoterapii – ciężkie zdarzenie niepożądane – pacjenci głównie po niepowodzeniu terapii MTX [csDMARDs].

Porównanie: filgotynib 200 mg vs	Lee i Song 2020 [20]		
	Ciężkie zdarzenia niepożądane		Przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych
	Model efektów stałych	Model efektów losowych	Model efektów stałych
Baricytynib 4 mg	NS	NS	NS
Upadacytynib 15 mg	NS	NS	NS
Tofacytynib 5 mg	NS	NS	NS

NS – wynik nieistotny statystycznie ($p>0,05$) dla porównania filgotynibu z komparatorem, IS – wynik istotny statystycznie ($p<0,05$) dla porównania filgotynibu z komparatorem.

Przeprowadzona analiza (model efektów stałych i losowych) wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, z niewystarczającą odpowiedzią głównie na MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p<0,05$) różnic w zakresie wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych i przerwaniu terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, w porównaniu z tofacytynibem, baricytynibem i upadacytynibem.

Filgotynib vs komparatory – populacja po niepowodzeniu bDMARDs

Porównanie bezpieczeństwa filgotynibu względem komparatorów – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20 – pacjenci po niepowodzeniu terapii bDMARDs.

Porównanie: filgotynib 200 mg vs	Lee i Song 2020 [19]			
	ACR20		ACR50	ACR50
	Model efektów stałych	Model efektów losowych	Model efektów stałych	Model efektów stałych
Komparatory główne - inhibitory JAK				
Baricytynib 4 mg	NS	NS	NS	NS
Upadacytynib 15 mg	NS	NS	NS	NS
Tofacytynib 5 mg	NS	NS	NS	NS

NS – wynik nieistotny statystycznie ($p > 0,05$) dla porównania filgotynibu z komparatorem, IS – wynik istotny statystycznie ($p < 0,05$) dla porównania filgotynibu z komparatorem.

Przeprowadzona analiza (model efektów stałych i losowych) wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, z niewystarczającą odpowiedzią na bDMARDs, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20, ACR50, ACR70 w porównaniu z tofacytynibem, baricytynibem i upadacytynibem.

Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20/50/70 – pacjenci po niepowodzeniu terapii bDMARDs.

Porównanie: filgotynib 200 mg+MTX [csDMARD] vs	Gordon i wsp. 2020 [17], [18]	
	Pacjenci z nieodpowiednią odpowiedzią na bDMARDs – model efektów stałych	
	Po 12 tygodniach	Po 24 tygodniach
Komparatory główne - inhibitory JAK		
Baricytynib 4 mg +csDMARD	NS	NS
Upadacytynib 15 mg +csDMARD	NS	-
Tofacytynib 5 mg +csDMARD	NS	-
Komparatory dodatkowe		
Golimumab 50 mg+ csDMARD	NS	NS
Rytuksymab 1000 mg+csDMARD	-	NS
Tocilizumab 8 mg/kg+csDMARD	-	NS
Tocilizumab 162 mg+csDMARD	-	NS

Filgotynib stosowany w dawce 200 mg był porównywalnie skuteczny w odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20/50/70 do głównych komparatorów – tj. inhibitorów JAK (baricytynibu, tofacytynibu, upadacytynibu po 12 tygodniach i baricytynibu po 24 tygodniach) oraz golimumabu (po 12 i 24 tygodniach), rytuksymabu i tocilizumabu (po 24 tygodniach).

Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów – remisja choroby wg kryteriów DAS28-CRP (wynik <2,6) – pacjenci po niepowodzeniu terapii bDMARDs.

Porównanie: filgotynib 200 mg+MTX [csDMARD] vs	Gordon i wsp. 2020 [17], [18]	
	Pacjenci z nieodpowiednią odpowiedzią na bDMARDs – model efektów stałych	
	Po 12 tygodniach	Po 24 tygodniach
Komparatory główne - inhibitory JAK		
Baricytynib 4 mg+csDMARD	NS	NS
Upadacytynib 15 mg +csDMARD	NS	-
Tofacytynib 5 mg +csDMARD	NS	-

Filgotynib stosowany w dawce 200 mg był porównywalnie skuteczny w odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20/50/70 do głównych komparatorów – tj. inhibitorów JAK (baricytynibu, tofacytynibu, upadacytynibu) po 12 tygodniach i baricytynibu po 24 tygodniach).

Porównanie bezpieczeństwa filgotynibu względem komparatorów – ciężkie zdarzenia niepożądane – pacjenci po niepowodzeniu terapii bDMARDs.

Porównanie: filgotynib 200 mg vs	Lee i Song 2020 [19]	
	Ciężkie zdarzenia niepożądane	
	Model efektów stałych	Model efektów losowych
Baricytynib 4 mg	NS	NS
Upadacytynib 15 mg	IS na korzyść filgotynibu	
Tofacytynib 5 mg	NS	NS

NS – wynik nieistotny statystycznie ($p > 0,05$) dla porównania filgotynibu z komparatorem, IS – wynik istotny statystycznie ($p < 0,05$) dla porównania filgotynibu z komparatorem.

Przeprowadzona analiza (model efektów stałych i losowych) wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, z niewystarczającą odpowiedzią na bDMARDs, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, po 12 tygodniach, w porównaniu do:

- baricytynibu w dawce 4 mg;
- tofacytynibu w dawce 5 mg;
- placebo.

Zastosowanie analizowanej interwencji **zmniejszyło istotnie statystycznie ($p < 0,05$) prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu z upadacytynibem w dawce 15 mg** (model efektów stałych; w przypadku modelu efektów losowych nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy).

Porównanie bezpieczeństwa filgotynibu i komparatorów względem csDMARDs – pacjenci po niepowodzeniu terapii bDMARDs.

Gordon i wsp. 2019 [15]		
Pacjenci z nieodpowiednią odpowiedzią na bDMARDs po 24 tygodniach		
Ciężkie infekcje	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	Ciężkie zdarzenia niepożądane
W przypadku komparatorów (baricytynibu, certolizumabu czy tocilizumabu) jak również filgotynibu stosowanych wraz z csDMARDs nie odnotowano istotnych różnic pod względem szansy wystąpienia poważnych infekcji w porównaniu z csDMARDs.	W przypadku zarówno filgotynibu 200 mg jak i komparatorów (baricytynibu, certolizumab, rytuksymabu czy tocilizumabu) stosowanych wraz z csDMARDs nie odnotowano istotnych różnic pod względem przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, w porównaniu z samymi csDMARDs.	Wykazano brak istotnych różnic w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych dla komparatorów (baricytynibu, certolizumabu, tocilizumabu, rytuksymabu) oraz filgotynibu w dawce 200 mg, stosowanych wraz z csDMARDs, w porównaniu z csDMARDs.

5. Ocena długofalowej skuteczności i bezpieczeństwa filgotynibu w populacji pacjentów po niepowodzeniu stosowania MTX – badanie DARWIN 3

Zidentyfikowano otwarte, długoterminowe badanie kliniczne o akronimie DARWIN 3 [10]-[12], w którym uczestniczyli pacjenci z badań fazy IIb DARWIN 1 [73]-[75] i DARWIN 2 [76]-[78]. Spośród 739 zrekrutowanych pacjentów, 497 stosowało filgotynib w skojarzeniu z MTX a 242 - filgotynib w monoterapii. Wszyscy pacjenci włączeni do badania otrzymywali 200 mg filgotynibu, albo jako 200 mg/1x dobę, albo 100 mg/2x dobę, z wyjątkiem 15 mężczyzn w Stanach Zjednoczonych, którzy otrzymywali 100 mg na dobę ze względu na wymagania amerykańskiej FDA (7 chorych: filgotynib + MTX i 8 chorych: filgotynib w monoterapii). Ze względu na kwestie bezpieczeństwa/tolerancji zezwolono na dostosowanie dawki w zakresie od 100 mg do 200 mg na dobę [10].

Okres leczenia i obserwacji wynosił średnio 3,55 roku dla pacjentów stosujących filgotynib+MTX (maksymalnie 5,6 roku) i 3,38 roku dla pacjentów leczonych filgotynibem w monoterapii (maksymalnie 5,4 roku), w momencie analizy danych w kwietniu 2019 roku. Współczynniki zapadalności skorygowane o ekspozycję (EAIR; ang. *Exposure-adjusted incidence rates*) dla TEAE obliczono jako całkowitą liczbę pacjentów z konkretnym zdarzeniem podzieloną przez całkowitą pacjento-lat ekspozycji na filgotynib [10].

Wybrane, kluczowe wyniki z zakresu skuteczności filgotynibu w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, pomimo stosowania MTX do 204 tygodnia – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR i remisja choroby [10].

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Grupa I, filgotynib 200 mg/dobę+MTX	Grupa II, filgotynib 200 mg/dobę (monoterapia)
Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20, % ^a	204 tygodnie	89,3%	91,8%
Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50, % ^a	204 tygodnie	69,6%	69,4%
Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR70, % ^a	204 tygodnie	49,1%	44,4%
Remisja choroby wg kryteriów DAS28 (CRP) tj. wartość <2,6; %	204 tygodnie	57,5%	49,6%
Zmiana wyniku w skali SF-36 (względem wartości w badaniu pierwotnym)			
Komponenta fizyczna, średnia (SD)/N	Baseline fazy przedłużonej	9,2 (9,1)/490	9,5 (8,9)/237
Komponenta fizyczna, średnia (SD)/N	48 tydzień fazy przedłużonej	11,3 (9,5)/480	11,5 (8,7)/227
Komponenta fizyczna, średnia (SD)/N	96 tydzień fazy przedłużonej	12,2 (9,7)/377	11,8 (8,9)/168
Komponenta fizyczna, średnia (SD)/N	144 tydzień fazy przedłużonej	11,8 (9,9)/332	12,2 (9,2)/153
Komponenta fizyczna, średnia (SD)/N	192 tydzień fazy przedłużonej	11,2 (9,3)/289	11,0 (9,4)/140
Zmiana wyniku FACIT - zmęczenie (względem wartości w badaniu pierwotnym)			
Średnia (SD)/N	Baseline fazy przedłużonej	10,7 (11,1)/490	12,1 (10,7)/237
Średnia (SD)/N	48 tydzień fazy przedłużonej	11,6 (11,2)/481	12,7 (11,6)/227
Średnia (SD)/N	96 tydzień fazy przedłużonej	12,0 (11,6)/377	12,9 (11,0)/168
Średnia (SD)/N	144 tydzień fazy przedłużonej	12,3 (11,3)/332	13,2 (11,9)/153
Średnia (SD)/N	192 tydzień fazy przedłużonej	11,7 (11,6)/289	12,8 (12,0)/140

a) Analiza obserwowanych przypadków.

Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg kryteriów ACR20/50/70 oraz z remisją (definiowaną jako obniżenie wyniku DAS28(CRP) <2,6) był porównywalny w obu grupach leczonych filgotynibem, niezależnie od jednoczesnego stosowania lub nie MTX. Odpowiedzi na poziomie ACR20/50/70 oraz odsetek pacjentów z remisją, wzrosły od wartości wyjściowych do 96. tygodnia i po tym czasie pozostały stabilne. Wyniki analizy z zastosowaniem imputacji danych (NRI) wskazywały na podobny wzór zmian, z ogólnie niższymi odsetkami pacjentów z odpowiedzią na leczenie [10].

Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, zmiana aktywności choroby wg DAS28 (CRP), jakości życia w aspekcie fizycznym oraz nasilenie zmęczenia, uległy poprawie w wyniku zastosowania filgotynibu i utrzymywały się na stałym poziomie przez cały czas trwania badania DARWIN 3. Uzyskane wyniki były porównywalne dla grupy leczonej filgotynibem w skojarzeniu z MTX jak i filgotynibem w monoterapii.

Ogólny profil bezpieczeństwa filgotynibu był podobny w obu grupach, niezależnie od jednoczesnego stosowania lub nie MTX. Większość odnotowanych TEAE miało stopień nasilenia łagodny do umiarkowanego.

W czasie badania odnotowano łącznie 6 zgonów (po 3 w każdej grupie), z których 4 zostały zgłoszone jako związane z badanym lekiem (1 z powodu meningokokowego zapalenia opon mózgowych, 2 z powodu chłoniaka niezłośliwego i 1 z powodu zapalenia płuc). Pozostałe zgony były spowodowane 1 przypadkiem jednoczesnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, która wystąpiła > 30 dni po ostatniej dawce filgotynibu oraz 1 przypadku przerzutowego mięsaka gładkokomórkowego pochodzenia skórnoego, który zdiagnozowano 15 dni po ostatniej dawce filgotynibu [10].

Bezpieczeństwo stosowania filgotynibu w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, pomimo stosowania MTX – zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania do 204 tygodnia [10].

Punkt końcowy	Grupa I, filgotynib 200 mg/dobę+MTX	Grupa II, filgotynib 200 mg/dobę (monoterapia)
Ekspozycja		
Pacjenci, N	497	242
Całkowita liczba pacjento-lat	1764,0	817,7
Mediana (SD) [lata]	3,55 (1,57)	3,38 (1,59)
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE), n (współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję/100 pacjento-lat)		
Jakiegokolwiek TEAE	434 (24,6)	211 (25,8)
Jakiegokolwiek TEAE prowadzące do przedwczesnego przerwania stosowania leku lub badania	131 (7,4)	77 (9,4)
Jakiegokolwiek TEAE prowadzące do czasowego przerwania badanego leku	111 (6,3)	44 (5,4)
Ciężkie TEAE	54 (3,1)	35 (4,3)
TEAE związane z zastosowanym leczeniem	242 (13,7)	116 (14,2)
Ciężkie TEAE związane z zastosowanym leczeniem	9 (0,5)	10 (1,2)
Zgony	3 (0,2)	3 (0,4)
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję/100 pacjento-lat)		
Jakiegokolwiek infekcje	288 (16,3)	130 (15,9)
Ciężkie infekcje	11 (0,6)	14 (1,7)

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa filgotynibu:

Wyniki dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa stosowania filgotynibu wskazują, że niezależnie od dawki oraz wskazania, do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas stosowania analizowanej interwencji należały nudności, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych i zawroty głowy [35], [36], [39]. Głównym problemem dotyczącym bezpieczeństwa, biorąc pod uwagę immunosupresyjne działanie filgotynibu, jest ryzyko infekcji. Najczęściej zgłaszane infekcje były łagodne (na przykład infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli i infekcje dróg moczowych), chociaż występowały również ciężkie infekcje i zgony z powodu infekcji. Przed rozpoczęciem stosowania filgotynibu należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia u pacjentów z: przewlekłym lub nawracającym zakażeniem, z gruźlicą, z ciężkim lub oportunistycznym zakażeniem w wywiadzie, którzy mieszkali lub podróżowali po terenach endemicznego występowania gruźlicy lub grzybic, lub ze współistniejącymi chorobami, które mogą predysponować do zakażeń.

Z uwagi na wyniki badań prowadzonych na modelach zwierzęcych istnieje również obawa, że lek może zmniejszać płodność u mężczyzn – aktualnie prowadzone są badania kliniczne z udziałem mężczyzn eksponowanych na działanie filgotynibu [35], [36].

Wyniki zintegrowanej oceny profilu bezpieczeństwa filgotynibu [39], w której uwzględniono dane od 3691 pacjentów stosujących ten lek przez 6080,7 pacjento-lat (mediana okresu leczenia 1,6 roku, maksymalnie 5,6 lat), wskazują, że w okresie kontrolowanym placebo, zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE), w tym te o stopniu nasilenia ≥ 3 , występowały z porównywalną częstością u pacjentów leczonych filgotynibem i placebo. Długoterminowe wyniki skorygowanej o ekspozycję częstości (EAIR) dla TEAEs o stopniu nasilenia ≥ 3 wyniosły 6,4 na 100 pacjento-lat dla filgotynibu stosowanego w dawce 200 mg. EAIR dla zgonów wyniosły 0,6/100 pacjento-lat dla filgotynibu w dawce 200 mg i placebo; z kolei długoterminowe EAIR wyniosły 0,5 na 100 pacjento-lat dla wnioskowanej interwencji. EAIR dla poważnej infekcji wyniosły 3,9 i 2,4/100 pacjento-lat, odpowiednio dla filgotynibu 200 mg i placebo; długoterminowe EAIR wyniosły 1,6/100 pacjento-lat dla filgotynibu. EAIR dla poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych wyniosły 0 i 1,1/100 pacjento-lat dla filgotynibu w dawce 200 mg i placebo; natomiast długoterminowe EAIR wyniosły 0,4/100 pacjento-lat dla wnioskowanej interwencji.

W okresie kontrolowanym placebo nie odnotowano żywej choroby zakrzepowo-zatorowej; a długoterminowe EAIR wyniósł 0,2/100 pacjento-lat dla filgotynibu w dawce 200 mg.

Podsumowując, wyniki dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania filgotynibu u dorosłych pacjentów **wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa oraz dobrą tolerancję leku. Dodatkowo, zarówno rodzaj, jak i częstość występowania zdarzeń niepożądanych w RZS są porównywalne do występujących w subpopulacjach pacjentów z innymi wskazaniami do stosowania filgotynibu.**

Pozostałe opracowania (badania) wtórne:

Wyniki i wnioski z pozostałych zidentyfikowanych przeglądów systematycznych [25]-[34] są spójne z rezultatami uzyskanymi w ramach niniejszej Analizy klinicznej, ponieważ opierają w dużej mierze się na tych samych badaniach dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania filgotynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z RZS, z utrzymującą się aktywnością choroby stosowania wcześniejszych terapii (csDMARDs, bDMARDs).

Wnioski z analizy klinicznej:

Wyniki niniejszej analizy klinicznej wskazują, iż filgotynib stosowany w dawce 200 mg/1x dobę jest opcją terapeutyczną o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa w leczeniu pacjentów z RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w tym w subpopulacji po niepowodzeniu leczenia csDMARDs jak i csDMARDs i bDMARDs.

- wyniki bezpośredniego porównania filgotynibu+MTX z adalimumabem+MTX w populacji pacjentów z niezadowolającą odpowiedzią na MTX wskazują, że wnioskowana interwencja jest tak samo skuteczna pod względem odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20 po 12 tyg. leczenia. Ponadto wykazano przewagę leczenia skojarzonego z filgotynibem nad adalimumabem w odniesieniu do niektórych kluczowych dodatkowych punktów końcowych, w tym odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR50 i ACR70 po 12 tygodniach, remisji oraz niskiej aktywności choroby w ocenie DAS28 czy jakości życia mierzonej w kwestionariuszu HAQ-DI. Ogólny profil bezpieczeństwa obu terapii był porównywalny;
- nie zidentyfikowano żadnych badań dotyczących bezpośredniego porównania filgotynibu z komparatorami w subpopulacji po niepowodzeniu leczenia bDMARDs; wyniki porównania wnioskowanej interwencji z placebo wskazują na wyższą skuteczność filgotynibu dla wszystkich głównych i kluczowych dodatkowych punktów końcowych (odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR, remisji i niskiej aktywności choroby w skali DAS28-CRP, jakości życia ocenianej w kwestionariuszu HAQ-DI, SF-36 i FACIT-F);
- wyniki długofalowych badań potwierdzają korzyści ze stosowania filgotynibu;
- w związku z tym, że nie zidentyfikowano badań pierwotnych porównujących filgotynib z pozostałymi komparatorami tj. inhibitorami JAK i bDMARDs (z wyjątkiem adalimumabu), analizę porównawczą oparto o wyniki porównań pośrednich z dopasowaniem populacji (MAIC) oraz meta-analiz sieciowych;
 - wyniki MAIC wskazują na:
 - porównywalną lub w przypadku części punktów końcowych (np. remisji czy niskiej aktywności choroby wg kryteriów DAS28-CRP) wyższą skuteczność filgotynibu nad tofacytynibem i porównywalny ogólny profil bezpieczeństwa;
 - porównywalną skuteczność i ogólny profil bezpieczeństwa filgotynibu i upadacytynibu;
 - porównywalną lub w przypadku części punktów końcowych (np. odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR50/70) wyższą skuteczność filgotynibu nad baricytynibem i w przypadku porównania zakotwiczonego – porównywalny profil bezpieczeństwa a w przypadku porównania niezakotwiczonego – lepszy ogólny profil bezpieczeństwa filgotynibu względem baricytynibu;
 - w związku z tym, że w przypadku niektórych punktów końcowych wyniki [istotności statystyczne] uzależnione są od zastosowanego podejścia analitycznego – porównania zakotwiczonego lub niezakotwiczonego, zasadnym wydaje się konserwatywne założenie

o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa filgotynibu względem głównych komparatorów - 3 inhibitorów JAK;

- o **wyniki NMA wskazują na ogólnie zbliżoną skuteczność filgotynibu w porównaniu z głównymi komparatorami (inhibitorami JAK – baricytynibem, tofacytynibem, upadacytynibem) jak również dodatkowymi komparatorami (tocilizumabem, etanerceptem, certolizumabem, infliksymabem, golimumabem, rytuksymabem), z wyjątkiem adalimumabu, w przypadku którego dostępne dane wskazują na wyższą skuteczność w zakresie niektórych punktów końcowych;**

Refundacja wnioskowanej interwencji w ramach programu lekowego B.33 zapewni pacjentom z RZS dostęp do kolejnego inhibitora JAK oraz zwiększy możliwości doboru terapii z uwzględnieniem indywidualnych cech pacjenta.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej Analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Jyseleca® (filgotynib, 200 mg, tabletki powlekane) stosowanego u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS):

- u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, w monoterapii lub terapii skojarzonej lub po niepowodzeniu terapii metotreksatem (MTX) w postaci doustnej lub podskórnej, u pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy lub
- z niepowodzeniem leczenia inhibitorem/-ami TNF alfa lub tocilizumabem lub rytuksymabem lub inhibitorem/-ami JAK (tj. lekiem [lekami] refundowanymi w ramach programu lekowego B.33); zgodnie z kryteriami włączenia/wykluczenia w proponowanym, zmodyfikowanym programie lekowym B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” [92].

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [84], a także Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku [87].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*), odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS; ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study* – populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),

- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [84] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) i Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych i baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,

- *Embase®*,
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*,
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*,
- *European Medicines Agency (EMA)*,
- *Health Canada (HC)*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Pierwotne wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach dnia 22.01.2022 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz oraz raportów HTA przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych. Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDAKTURA]. W strategii wyszukiwania

wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) i Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych.

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach dnia 22.01.2022 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

(P) populację pacjentów (ang. *population*), którą stanowią dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów:

- u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, w monoterapii lub terapii skojarzonej lub po niepowodzeniu terapii metotreksatem (MTX) w postaci doustnej lub podskórnej, u pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy (tj. subpopulacji po niepowodzeniu csDMARDs) lub

- z niepowodzeniem leczenia² inhibitorem/-ami TNF alfa lub tocilizumabem lub rytuksymabem lub inhibitorem/-ami JAK (tj. lekiem [lekami] refundowanymi w ramach programu lekowego B.33) (tj. subpopulacji po niepowodzeniu csDMARDs oraz: tsDMARDs i/lub bDMARDs);

zgodnie z kryteriami włączenia/wykluczenia w proponowanym, zmodyfikowanym programie lekowym B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” [92].

(I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*): stosowanie filgotynibu w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Jyseleca®), zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [35] oraz proponowanym zmodyfikowanym programem lekowym B.33 [92];

(C) komparatory/refundowane technologie opcjonalne (ang. *comparison*):

- w subpopulacji po niepowodzeniu csDMARDs:
 - inhibitory JAK: tofacytynib, baricytynib, upadacytynib (główne komparatory);
 - bDMARDs (dodatkowe komparatory): w tym inhibitory TNF – adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab, certolizumab pegol i inne bDMARDs – tocilizumab;
- w subpopulacji po niepowodzeniu csDMARDs oraz: tsDMARDs i/lub bDMARDs:
 - inhibitory JAK: tofacytynib, baricytynib, upadacytynib (główne komparatory);
 - bDMARDs (dodatkowe komparatory): w tym inhibitory TNF – adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab, certolizumab pegol i inne bDMARDs – tocilizumab, rytuksymab;

(O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*):

- w zakresie skuteczności klinicznej: ocena odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami *American College of Rheumatology* (ACR) lub *European League Against Rheumatism* (EULAR), ocena zmiany aktywności choroby za pomocą DAS (ang. *Disease activity score*), DAS28, SDAI (ang. *Simplified disease activity index*), CDAI (ang. *Clinical Disease Activity Index*); remisja choroby, ocena funkcji/zdolności funkcjonalnych pacjenta; radiograficzna ocena uszkodzenia stawów np. w skali Sharpa zmodyfikowanej przez van der Heijd; ocena poziomu markerów stanu zapalnego w tym m.in.: poziomu białka C-reaktywnego (CRP), szybkości sedymentacji erytrocytów (ESR czyli OB), ocena liczby obrzękniętych, tkliwych stawów; ocena czasu trwania porannej sztywności stawów; ocena możliwości redukcji stosowanych jednocześnie leków; ocena jakości życia związanej ze zdrowiem (w tym nasilenia bólu);
- w zakresie profilu bezpieczeństwa: ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych (w tym zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu oraz zgonu z powodu zdarzeń/działań niepożądanych.

² tj. u których wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują pomimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub stwierdzono brak lub utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie.

(S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, uwzględniające porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa filgotynibu względem komparatorów, jak również badania o niższej wiarygodności/obserwacyjne dedykowane wnioskowanej interwencji.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim i polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili dorośli pacjenci z RZS u których:
 - nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, w monoterapii lub terapii skojarzonej lub po niepowodzeniu terapii metotreksatem (MTX) w postaci doustnej lub podskórnej, u pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy (tj. subpopulacji po niepowodzeniu csDMARDs) lub
 - z niepowodzeniem leczenia inhibitorem/-ami TNF alfa lub tocilizumabem lub rytuksymabem lub inhibitorem/-ami JAK (tj. lekami [lekami] refundowanymi w ramach programu lekowego B.33) (tj. subpopulacji po niepowodzeniu csDMARDs oraz: tsDMARDs i/lub bDMARDs);
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności,
- badanie, w których pomimo terapii csDMARD/csDMARDs występowała wysoka aktywność choroby, zgodnie z zapisami programu lekowego B.33 [92]; w sytuacji braku badań dedykowanych ściśle pacjentom z wysoką aktywnością choroby, dopuszczono możliwość włączenia badań przeprowadzonych w populacji mieszanej, tj., z aktywnością choroby umiarkowaną do wysokiej;
- w sytuacji braku badań dotyczących porównania filgotynibu ze zdefiniowanymi komparatorami w danej subpopulacji, dopuszczono możliwość włączenia badań z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności, ale dotyczących porównania z innym komparatorem, np. placebo;
- w przypadku braku badań dotyczących bezpośredniego porównania z komparatorami, planowano rozważenie przeprowadzenia porównania pośredniego lub wykorzystanie dostępnych meta-analiz sieciowych, i ile takie byłyby dostępne;
- w przypadku opracowań wtórnych, uwzględniano przeglądy systematyczne/raporty HTA, w których uwzględniono i omawiano badania dedykowane zastosowaniu filgotynibu w analizowanej populacji pacjentów.

Kryteria wykluczenia badań - w analizie nie brano pod uwagę:

- badań, w których filgotynib stosowano:

- w schemacie dawkowania niezgodnym z zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego/proponowanym Programie Lekowym,
- w populacji innej niż chorzy na RZS,
- w nieodpowiedniej linii leczenia lub gdy nie podano informacji na temat stosowanych wcześniej terapii;
- badań:
 - w których oceniano jedynie trzeciorzędowe, nieistotne klinicznie punkty końcowe,
 - oceniających jedynie właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne wnioskowanej interwencji,
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
 - oceniających efektywność kosztową,
 - przeprowadzonych w warunkach *in vitro*,
- opracowań przeglądowych (niebędących: raportem HTA, przeglądem systematycznym, meta-analizą),
- opracowań farmakoekonomicznych i kosztowych;
- badań opublikowanych w postaci abstraktów konferencyjnych (uwzględniano jedynie publikacje pełnotekstowe), w tym abstraktów do badań, dla których dostępna była publikacja pełnotekstowa; włączenie abstraktów dopuszczono jedynie w sytuacji, gdy były zawierały porównanie filgotynibu z komparatorami, nieopublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach randomizowanych, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych, w dodatkowych opracowaniach. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), publikowane przez agencję EMA (ang. *European Medicines Agency*),
- amerykańskiej agencji FDA (ang. *Food and Drug Administration*),

- URPLWMIpB (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (ang. *World Health Organisation*) poprzez *The Uppsala Monitoring Centre*,
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

W przypadku dokumentów zidentyfikowanych w ww źródłach analizę bezpieczeństwa rozszerzono na inne wskazania, w których stosowany jest filgotynib.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w badaniach obserwacyjnych oraz opracowaniach wtórnych, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły i streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDAKTOR]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej [REDAKTOR]). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (98,5%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności i ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzonych na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por. tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, proponowaną przez AOTMiT [84].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, zakładano przeprowadzenie oceny wiarygodności badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [84], [86]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii, takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nieuwzględnione w powyższych kategoriach. Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy, by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny.

Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [86].

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną planowano przeprowadzić w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [84]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę wiarygodności badań jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z 2016 roku [84], planowano przeprowadzić w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [90].

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych planowano przeprowadzić zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi w 2016 roku [84], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [91] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Każde z pytań zawiera pomocnicze podpunkty, których spełnienie przez przegląd determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak” lub „nie”, a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak”. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak” lub „częściowo tak”, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Spośród 16 ocenianych pozycji, autorzy skali AMSTAR 2 wyróżnili 7 kluczowych domen, mających szczególne znaczenie przy ocenie przeglądu systematycznego:

- realizację przeglądu na podstawie wcześniej zarejestrowanego protokołu (pytanie 2.),

- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych (pytanie 4.),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu, analizowanych na podstawie pełnych tekstów (pytanie 7.),
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla każdego włączonego do przeglądu badania (pytanie 9.),
- ocenę poprawności zastosowanej metody meta-analizy (pytanie 11.),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na interpretację wyników przeglądu (pytanie 13.),
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [91].

Końcowa jakość (wiarygodność) przeglądu systematycznego wg autorów skali AMSTAR 2 oceniana jest jako:

- wysoka – w przypadku, gdy brakuje negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań,
- umiarkowana – w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań,
- niska – w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań,
- krytycznie niska – w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań [91].

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz 14.12, Tabele pomocnicze).

Wiarygodność zewnętrzną wyników uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),

- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. *compliance*).

2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED] w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania,
 - charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
 - charakterystykę interwencji,
 - definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
 - okres obserwacji,
 - podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *non-inferiority*]).
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił badany punkt końcowy,
 - dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (ang. *standard deviation*, SD) lub błędą standardowego (ang. *standard error*, SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat* – liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm* – liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat* – liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm* – liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności [95% CI] oraz wartości p [88].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności [95% CI] oraz wartości p.

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*, HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności [95% CI] oraz wartości p. Na potrzeby analizy **za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$), niezależnie od rodzaju testowanej hipotezy w badaniu/opracowaniu.**

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/WMD oraz wartości p; a także wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie

parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM META-ANALIZA)

Agregację wyników założono przeprowadzić dla badań RCT, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do meta-analizy. W dalszej kolejności przeprowadzano analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ($p \geq 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p < 0,1$), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzano kumulację wyników metodą *fixed effects*.

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2016,
- StatsDirect®.

2.9.3. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) planowano posłużyć się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [101]-[106].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [103] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [105]-[107].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C.

Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu Buchera. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C wykorzystywani dane przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

$$E_{A/C} = E_{A/B} - E_{C/B}$$
$$var(E_{A/C}) = var(E_{A/B}) + var(E_{C/B})$$

, gdzie:

$E_{A/C}$ $E_{A/C}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu interwencji C,

$E_{A/B}$ $E_{A/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$E_{C/B}$ $E_{C/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji C w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$var(E_{i/j})$ $var(E_{i/j})$ - to wariancja wypadkowej efekty klinicznej porównywanych interwencji i oraz j .

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RB/RR, OR lub HR) uwzględniono transformację logarymiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności ($E_{i/j}$ z powyższego wzoru).

Porównanie pośrednie oparte na opracowaniach wtórnych

W przypadku zidentyfikowania aktualnych opracowań wtórnych, opartych na przeglądzie systematycznym, zawierających porównanie pośrednie (proste i/lub sieciowe) analizowanej interwencji i komparatora/komparatorów, dopuszczono możliwość ich wykorzystania w niniejszej Analizie klinicznej i odstąpienia od przeprowadzenia własnego, oddzielnego porównania pośredniego.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (filgotynib [Jyseleca®] stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów) **pod względem informacji z zakresu: etiologii, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej oraz opisu wyboru komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [89].**

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów:

- u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, w monoterapii lub terapii skojarzonej lub po niepowodzeniu terapii metotreksatem (MTX) w postaci doustnej lub podskórnej, u pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy (tj. subpopulacji po niepowodzeniu csDMARDs) lub
- z niepowodzeniem leczenia³ inhibitorem/-ami TNF alfa lub tocilizumabem lub rytuksymabem lub inhibitorem/-ami JAK (tj. lekiem [lekami] refundowanymi w ramach programu lekowego B.33) (tj. subpopulacji po niepowodzeniu csDMARDs oraz: tsDMARDs i/lub bDMARDs);

zgodnie z kryteriami włączenia/wykluczenia w proponowanym, zmodyfikowanym programie lekowym B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” [92].

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, ang. *rheumatoid arthritis, RA*) jest przewlekłą układową chorobą tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym. Schorzenie to charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem symetrycznych stawów, a także występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych, prowadzących do niepełnosprawności i zwiększających ryzyko przedwczesnego

³ tj. u których wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują pomimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub stwierdzono brak lub utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie.

zgonu [93]. **Szacuje się, że około 40% pacjentów z RZS będzie miało niepełnosprawność funkcjonalną wpływającą na zdolność do pracy i wykonywania codziennych czynności w ciągu dziesięciu lat od postawienia diagnozy [97].**

Rozpoznanie reumatoidalnego zapalenia stawów opiera się na kryteriach EULAR (ang. *European League Against Rheumatism*)/ACR (ang. *American College of Rheumatology*) z 2010 roku [93], [95], w których ocenia się w skali punktowej zajęcie stawów, wyniki badań serologicznych, poziom markerów ostrej fazy oraz czas trwania choroby; **wynik wynoszący co najmniej 6 punktów oznacza pewne rozpoznanie RZS.**

Reumatoidalne zapalenie stawów należy do najczęstszych przewlekłych reumatycznych chorób zapalnych [94] i częściej dotyka kobiety, w porównaniu do mężczyzn. Przebieg RZS może być bardzo różny, od postaci łagodnych, w których następują długotrwałe remisje i powolna destrukcja stawów, do postaci bardzo ciężkich, agresywnych, opornych na leczenie [93].

Częstość występowania RZS w Polsce, w zależności od źródła szacowana jest na 0,3 [99]-0,9% [98], a średnia roczna zapadalność na RZS szacowana jest na 27,5 na 100 000 mieszkańców [96]. Wysoka częstość występowania powoduje, że schorzenie to generuje wysokie obciążenie społeczne i ekonomiczne, wynikające między innymi z ograniczenia możliwości pracy zarobkowej chorego i jego najbliższych, a równocześnie zwiększa koszty związane z leczeniem i niepełnosprawnością chorego.

Wyniki przekrojowego badania populacyjnego wskazują, że spośród nowo zdiagnozowanych pacjentów 56% charakteryzowało się wysoką aktywnością choroby (DAS-28 > 5,1), natomiast niską aktywnością choroby (DAS-28 < 3,2) stwierdzono u 38,5% pacjentów [98].

Należy zaznaczyć, że w programie lekowym B.33, w ramach którego docelowo miałyby być refundowane filgotynib, w latach 2015-2019 leczonych było od 6910 do 12 207 dorosłych pacjentów [100].

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi stosowanie filgotynibu w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Jyseleca®), zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [35] oraz proponowanym zmodyfikowanym programem lekowym B.33 [92].

Terapia filgotynibem powinna być rozpoczęta przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Zalecana dawka filgotynibu u dorosłych pacjentów z RZS to 200 mg raz na dobę. Produkt Jyseleca® stosuje się doustnie – tabletki można przyjmować z pożywieniem lub bez pożywienia. Nie badano czy

tabletki mogą być dzielone, kruszone lub żute, w związku z czym zaleca się, aby tabletki połykać w całości.

Szczegółowe wytyczne dotyczące monitorowania wyników badań laboratoryjnych oraz rozpoczęcia lub przerwania podawania filgotynibu opisano w ChPL [35]. Jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, leczenie należy przerwać do czasu opanowania zakażenia.

(C) Komparatory (ang. *comparison*) – technologie opcjonalne stanowią:

- w subpopulacji po niepowodzeniu csDMARDs:
 - inhibitory JAK: tofacytynib, baricytynib, upadacytynib (główne komparatory);
 - bDMARDs (dodatkowe komparatory): w tym inhibitory TNF – adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab, certolizumab pegol i inne bDMARDs – tocilizumab;
- w subpopulacji po niepowodzeniu csDMARDs oraz: tsDMARDs i/lub bDMARDs:
 - inhibitory JAK: tofacytynib, baricytynib, upadacytynib (główne komparatory);
 - bDMARDs (dodatkowe komparatory): w tym inhibitory TNF – adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab, certolizumab pegol i inne bDMARDs – tocilizumab, rytuksymab, stosowane zgodnie z dawkowaniem wskazanym w programie lekowym B.33 [101].

Standardowe leczenie RZS rozpoczyna się od stosowania konwencjonalnych syntetycznych DMARDs (csDMARDs) – w pierwszej kolejności metotreksatu, który w przypadku przeciwwskazań, nietolerancji lub niewystarczającej odpowiedzi na leczenie można zastąpić innym konwencjonalnym syntetycznym DMARDs - leflunomidem, sulfasalazyną czy lekiem antymalarycznym [93], [89]. Dalsze linie leczenia obejmują kojarzenie csDMARDs, lub dodanie biologicznych DMARDs (bDMARDs; abataceptu, rytuksymabu, tocilizumabu, adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu, golimumabu, infliksymabu, sarilumabu) bądź celowanych syntetycznych DMARDs (tsDMARDs; inhibitorów JAK - baricytynibu, tofacytynibu czy **wymienianych w najnowszych wytycznych - filgotynibu** lub upadacytynibu). Jeśli leczenie bDMARD lub tsDMARD nie powiodło się, należy rozważyć leczenie innym bDMARD lub tsDMARD; jeśli terapia jednym inhibitorem TNF nie powiodła się, można zastosować lek o innym mechanizmie działania lub inny inhibitor TNF [93], [89].

Aktualnie w Polsce pacjenci z RZS, po niepowodzeniu leczenia csDMARDs mogą otrzymać terapie bDMARDs (adalimumabem, etanerceptem, certolizumabem pegol, infliksymabem, golimumabem oraz tocilizumabem, rytuksymabem⁴) oraz tsDMARDs (inhibitorami JAK – tofacytynibem, baricytynibem) w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” [101]. Ponadto upadacytynib, będący inhibitorem JAK, w lipcu 2021 roku uzyskał pozytywne stanowisko

⁴ Rytuksymab jest refundowany w ramach drugiej i kolejnych linii leczenia w programie lekowym B.33 tj. u pacjentów poddanych leczeniu jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem lub tofacytynibem lub baricytynibem, u których: wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie.

Rady Przejrzystości jak również pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT dotyczącą refundacji w RZS w ramach programu lekowego B.33 [89], ale nadal nie znalazł się liście leków refundowanych [101]. Niemniej jednak istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że uzyska refundację w najbliższej przyszłości.

Biorąc pod uwagę refundowane i zarejestrowane wskazania, wytyczne praktyki klinicznej oraz mechanizm działania, za najodpowiedniejsze, główne komparatory do porównania z filgotynibem w subpopulacji pacjentów z RZS, zarówno po niepowodzeniu leczenia csDMARDs jak i po niepowodzeniu leczenia csDMARDs oraz: tsDMARDs i/lub bDMARDs, wybrano leki refundowane w ramach programu B.33 - tofacytynib, baricytynib, oraz mogący uzyskać refundację w niedalekiej przyszłości upadacytynib, będące podobnie jak interwencja wnioskowana inhibitorami JAK. **Z uwagi na mechanizm działania (tj. na kinazy JAK) leki te w najwyższym stopniu będą zastępowane przez filgotynib w przypadku jego refundacji.**

Dodatkowo, zgodnie z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku, roku należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi [87]. Zatem, jako komparatory dodatkowe wybrano pozostałe leki, o innych mechanizmach działania (tj. bDMARDs), ale również refundowane w ramach programu lekowego B.33 tj.:

- w subpopulacji po niepowodzeniu csDMARDs - adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab, certolizumab pegol, tocilizumab;
- w subpopulacji po niepowodzeniu csDMARDs oraz: tsDMARDs i/lub bDMARDs - adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab, certolizumab pegol, tocilizumab, rytuksymab.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w APD [89].

Status refundacyjny komparatorów

Leki stanowiące komparatory dla filgotynibu (poza upadacytynibem) są refundowane w Polsce i wydawane są pacjentom bezpłatnie [101].

Tabela 1. Sposób refundacji komparatorów dla filgotynibu na podstawie wykazu leków refundowanych (stan na maj 2022) [101].

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać), zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Adalimumabum	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 1 amp.-strzyk. 0,4 ml	1050.1, blokery TNF - adalimumab	452,06	474,66	380,31	bezpłatny
	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strzyk. 0,8 ml		1808,22	1898,63	1521,25	
	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz. + 2 gaziki		2455,11	2577,87	1521,25	

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać), zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
	nasączone alkoholem					
	Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 40 mg, 2 amp. - strzyk. z zabezpieczeniem		1944,00	2041,20	1521,25	
	Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 40 mg, 2 wstrzykiwacze		1944,00	2041,20	1521,25	
	Idacio, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 1 fiol. 0,8 ml + 1 strzyk. + 1 igła + 1 nasadka + 2 gaziki		762,53	800,66	760,63	
	Idacio, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 40 mg, 2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki		1448,81	1521,25	1521,25	
	Idacio, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg, 2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki		1448,81	1521,25	1521,25	
Baricitinibum	Olumiant, tabl. powł., 2 mg, 35 szt.	1192.0, Baricytynib	5194,85	5454,59	5454,59	bezpłatny
	Olumiant, tabl. powł., 4 mg, 35 szt.		5194,85	5454,59	5454,59	
Certolizumabum pegol	Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strz., 200 mg/ml, 2 amp.-strz.	1104.0, Certolizumab pegol	2957,70	3105,59	3105,59	bezpłatny
Etanerceptum	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml, 4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	1050.21, blokery TNF - etanercept - 2	550,80	578,34	578,34	bezpłatny
	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml, 4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików		1377,00	1445,85	1445,85	
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg, 4 amp.-strz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	1050.2, blokery TNF - etanercept	2754,00	2891,70	2154,60	bezpłatny
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, 4 wstrz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem		2754,00	2891,70	2154,60	
	Erelzi, roztwór do		1026,00	1077,30	1077,30	

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać), zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
	wstrzykiwań, 25 mg, 4 amp.-strzyk. 0,5 ml					
	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 4 amp.-strzyk.		2052,00	2154,60	2154,60	
	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 4 wstrzykiwacze 1 ml		2052,00	2154,60	2154,60	
Golimumabum	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 1 wstrzykiwacz	1050.4, blokery TNF - golimumab	2772,63	2911,26	2911,26	bezpłatny
Infliximabum	Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.	1050.3, blokery TNF - infliksimab	939,60	986,58	782,46	bezpłatny
	Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g, 1 fiol.po 20 ml		1436,40	1508,22	782,46	
	Zessly, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.		810,00	850,50	782,46	
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiol.po 10 ml	1035.0, Rituximabum	2444,04	2566,24	1087,51	bezpłatny
	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol.po 50 ml		6111,72	6417,31	2718,77	
	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiol.po 10 ml		1035,72	1087,51	1087,51	
	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol.po 50 ml		2589,30	2718,77	2718,77	
Tocilizumabum	RoActemra, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg/ml, 4 amp.-strz. Po 0,9 ml	1106.0, Tocilizumab	2948,40	3095,82	3095,82	bezpłatny
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml		1053,00	1105,65	1105,65	
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 20 ml		2106,00	2211,30	2211,30	
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 4 ml		421,20	442,26	442,26	
	RoActemra, koncentrat do sporządzania		1053,00	1105,65	1105,65	

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać), zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
	roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml					
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 20 ml		2106,00	2211,30	2211,30	
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 4 ml		421,20	442,26	442,26	
Tofacitinibum	Xeljanz, tabl. powł., 5 mg, 56 szt.	1193,0, Tofacytynib	3002,40	3152,52	3152,52	bezpłatny

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*):

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - ocena odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR np. (ACR20, ACR50, ACR70 itp.) lub EULAR;
 - ocena zmiany aktywności choroby za pomocą DAS, DAS28, SDAI, CDAI;
 - remisja choroby;
 - ocena funkcji/zdolności funkcjonalnych pacjenta - kwestionariusze HAQ, MDHAQ (ang. *Multidimensional health assessment questionnaire*; Wielowymiarowy kwestionariusz do oceny jakości życia);
 - radiograficzna ocena uszkodzenia stawów np. w skali Sharpa zmodyfikowanej przez van der Heijd;
 - ocena poziomu markerów stanu zapalnego w tym m.in.: poziomu białka C-reaktywnego (CRP), ESR (OB),
 - ocena liczby obrzękniętych, tkliwych stawów;
 - ocena czasu trwania porannej sztywności stawów;
 - ocena możliwości redukcji stosowanych jednocześnie leków (np. csDMARDs);
 - ocena jakości życia związanej ze zdrowiem (w tym nasilenia bólu);
- w zakresie profilu bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
 - poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych (w tym zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych),
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych ogółem,
 - poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu,
 - zgonu z powodu zdarzeń/działań niepożądanych.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową

i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków [REDAKTOWANE]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej [REDAKTOWANE].

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA, rozdział 14.1.3).

Tabela 2. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, w tym badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania filgotynibu u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Populacja	Porównanie/interwencja	Rodzaj porównania	Referencja
Randomizowane badania kliniczne – pacjenci po niepowodzeniu terapii MTX (po niezadowalającej odpowiedzi na MTX)			
Dorośli pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim nasileniem RZS, z niezadowalającą odpowiedzią na MTX	Faza RCT I: filgotynib 200 mg/1x dobę+MTX vs filgotynib 100 mg/1x dobę+MTX vs adalimumab+MTX vs placebo+MTX FAZA RCT II: pacjenci z grupy leczonej placebo po 24 tygodniach zrandomizowani do terapii filgotynib 200 mg/1x dobę+MTX lub filgotynib 100 mg/1x dobę+MTX	bezpośrednie	Badanie o akronimie FINCH 1 [1]-[4], [9]
Randomizowane badania kliniczne – pacjenci po niepowodzeniu terapii bDMARDs (i csDMARDs)			
Dorośli pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim nasileniem RZS, z niezadowalającą odpowiedzią na biologiczne DMARDs	Filgotynib 200 mg/1x dobę+csDMARDs vs filgotynib 100 mg/1x dobę+ csDMARDs vs placebo+ csDMARDs	bezpośrednie	Badanie o akronimie FINCH 2 [5]-[8], [9]
Badania nierandomizowane			
Dorośli pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim nasileniem RZS, z niezadowalającą odpowiedzią na MTX	Filgotynib 200 mg/1x dobę (lub 100 mg/1x dobę u niewielkiego odsetka pacjentów) w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX	-	Badanie o akronimie DARWIN 3 [10]-[12]
Porównania z dopasowaniem populacji			
Dorośli pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim nasileniem RZS, z niezadowalającą odpowiedzią na MTX	Filgotynib vs tofacytynib	pośrednie	Gharaibeh i wsp. 2020 [14]
Przeglądy systematyczne (opracowania wtórne)			

Populacja	Porównanie/interwencja	Rodzaj porównania	Referencja
Pacjenci z RZS, z niezadowalającą odpowiedzią na csDMARDs i/lub biologiczne DMARDs	Przeglądy systematyczne z meta-analizą sieciową dostarczone przez Zamawiającego, w których uwzględniono filgotynib w skojarzeniu z MTX, w porównaniu z komparatorami		Gordon i wsp. 2019 [15], [18], Gordon i wsp. 2020 [16], [18]; Gordon i wsp. 2020 [17], [18]
Pacjenci z RZS, z niezadowalającą odpowiedzią na csDMARDs i/lub biologiczne DMARDs	Przeglądy systematyczne z meta-analizą sieciową, w których uwzględniono filgotynib w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii, w porównaniu z komparatorami		Lee i Song 2020 [19], Lee i Song 2020 [20], Lee i Song 2020a [21], Lee i Song 2020b [23], Lee i Song 2020c [22], Best i wsp. 2021 [24]
Pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, nieswoistym zapaleniem jelit, chorobą Leśniowskiego-Crohna, RZS, ZZSK i łuszczycą	Przegląd systematyczny z meta-analizą, w którym uwzględniono filgotynib w monoterapii		Olivera i wsp. 2020 [25]
Pacjenci z RZS zdiagnozowani na podstawie kryteriów ACR/EULAR leczeni inhibitorami JAK	Przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową, w którym uwzględniono filgotynib w porównaniu z komparatorami		Alves i wsp. 2021 [26]
Pacjenci z RZS leczeni inhibitorami JAK w skojarzeniu z MTX	Przeglądy systematyczne z meta-analizą sieciową, w których uwzględniono filgotynib w skojarzeniu z MTX w porównaniu z monoterapią MTX		Solipuram i wsp. 2021 [27]
Pacjenci z RZS, z niezadowalającą odpowiedzią na csDMARDs i/lub biologiczne DMARDs	Przeglądy systematyczne bez meta-analazy, w których uwzględniono filgotynib stosowany w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii		Rocha i wsp. 2021 [28], Jegatheeswaran i wsp. 2019 [33], Evangelatos i wsp. 2021 [34]
Dorośli (≥18 roku życia) pacjenci leczeni inhibitorami JAK z aktywną chorobą autoimmunologiczną (w tym RZS)	Przeglądy systematyczne bez meta-analazy, w których uwzględniono filgotynib stosowany w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii		Kerschbaumer i wsp. 2020 [30]
Pacjenci z RZS niestosujący wcześniej DMARDs lub z niezadowalającą odpowiedzią na csDMARDs i/lub biologiczne DMARDs i/lub tsDMARDs	Przegląd systematyczny bez meta-analazy, w którym uwzględniono filgotynib stosowany w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii		Kerschbaumer i wsp. 2020 [32], Nash i wsp. 2021 [29]
Pacjenci z RZS leczeni inhibitorami JAK	Przegląd systematyczny bez meta-analazy, w którym uwzględniono filgotynib		Cantini i wsp. 2020 [31]
Badania nieopublikowane/w toku			
Pacjenci z RZS, z niezadowalającą odpowiedzią na csDMARDs i/lub biologiczne DMARDs	Badania randomizowane lub obserwacyjne - filgotynib lub filgotynib w porównaniu z komparatorami		[40], [41]-[42], [43], [44]-[45], [46], [47]
Populacja	Źródło	Interwencja	Rodzaj badania/publikacji
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa			
Pacjenci z RZS lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego	<i>European Medicines Agency (EMA)</i>	filgotynib stosowany w monoterapii lub skojarzeniu z MTX	ChPL Jyseleca® [35]
Pacjenci z RZS lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego		filgotynib stosowany w monoterapii lub skojarzeniu z MTX	Streszczenie i raport EPAR dla produktu leczniczego Jyseleca® [36]

Populacja		Porównanie/interwencja	Rodzaj porównania	Referencja
Pacjenci z RZS lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego		filgotynib stosowany w monoterapii lub skojarzeniu z MTX		Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Jyseleca® (podsumowanie) [37]
Pacjenci leczeni filgotynibem	<i>Netherland Pharmacovigilance Centre Lareb</i>	Filgotynib		Zestawienie raportów dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych do Lareb [38]
Dorośli pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim nasileniem RZS	Zintegrowana analiza danych z zakresu bezpieczeństwa	Filgotynib	-	Winthrop i wsp. 2021 [39]

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; DMARD(s) – lek(i) modyfikujące przebieg choroby reumatycznej, csDMARD(s) – konwencjonalne syntetyczne lek(i) modyfikujące przebieg choroby reumatycznej; bDMARD(s) – biologiczne lek(i) modyfikujące przebieg choroby reumatycznej; EMA – ang. *European Medicines Agency*; Europejska Agencja ds. Leków, MTX – metotreksat; RCT – randomizowane badanie kliniczne; RZS – reumatoidalne zapalenie stawów; tsDMARD(s) – celowane syntetyczne lek(i) modyfikujące przebieg choroby reumatycznej; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia; ZZSK – zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa. MTX – metotreksat.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ FILGOTYNIBU W POPULACJI DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZS

W ramach analizy klinicznej badano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa filgotynibu (produkt leczniczy Jyseleca®) w leczeniu dorosłych pacjentów RZS, z niezadowolającą odpowiedzią na csDMARDs lub csDMARDs i lek(i) z programu B.33 (bDMARDs i/lub inhibitory JAK). W niniejszym rozdziale opisano wyniki:

- randomizowanych badań klinicznych FINCH 1 [1]-[4], [9] i FINCH 2 [5]-[8], [9];
- porównań pośrednich z dopasowaniem populacji (MAIC): ██████████ Gharaibeh i wsp. 2020 [14];
- przeglądów systematycznych z meta-analizami sieciowymi: Gordon i wsp. 2019 [15], [18], Gordon i wsp. 2020 [16], [18]; Gordon i wsp. 2020 [17], [18], Lee i Song 2020 [19], Lee i Song 2020 [20], Lee i Song 2020a [21], Lee i Song 2020b [23], Lee i Song 2020c [22], Best i wsp. 2021 [24];
- badania nierandomizowanego DARWIN 3 [10]-[12], dotyczącego oceny długoterminowych efektów stosowania filgotynibu.

Szczegółową charakterystykę:

- badań pierwotnych (ang. *critical appraisal*) wraz z charakterystykami wyjściowymi pacjentów w nich uczestniczących przedstawiono w Aneksie, w rozdziale 14.4.,
- ocenę jakości metodologicznej badań RCT zamieszczono w rozdziale 14.8, a ocenę badań nierandomizowanych w rozdziale 14.9,
- jakości metodologicznej przeglądów systematycznych zamieszczono w rozdziale 14.10,
- wszystkich skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach opisano w rozdziale 14.11.

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ FILGOTYNIBU U PACJENTÓW Z RZS – BADANIA RANDOMIZOWANE

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy o akronimie FINCH 1 [1]-[4], oceniające efekty stosowania filgotynibu w bezpośrednim porównaniu z adalimumabem, przeprowadzone w populacji pacjentów RZS, z niezadowolającą odpowiedzią na MTX;
- 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy o akronimie FINCH 2 [5]-[8], oceniające efekty stosowania filgotynibu w bezpośrednim porównaniu z placebo, przeprowadzone w populacji pacjentów RZS, z aktywną chorobą pomimo stosowania csDMARDs i nieodpowiednią odpowiedzią lub nietolerancją 1 lub więcej wcześniej stosowanych bDMARDs (placebo nie stanowi komparatora w analizie klinicznej, jednakże było to jedyne dostępne badanie o najwyższej wiarygodności

dotyczące zastosowania filgotynibu w tej subpopulacji pacjentów, stąd zostało włączone i opisane w ramach Analizy klinicznej).

5.1.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ FILGOTYNIBU W PORÓWNANIU DO ADALIMUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZS, Z NIEZADOWALAJĄCĄ ODPOWIEDZIĄ NA MTX

Badanie FINCH 1 [1]-[4] było podwójnie zaślepionym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym III fazy, przeprowadzonym w układzie grup równoległych. Bazując na kryteriach włączenia, w badaniu uczestniczyli dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym RZS, o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, z niezadowalającą odpowiedzią na MTX.

Spośród 2582 pacjentów wstępnie wyselekcjonowanych do udziału w badaniu, 1759 spełniło predefiniowane kryteria włączenia do badania i zostało zrandomizowanych w stosunku 3:3:2:3 do grup:

- badanej I (N=477), w której chorzy stosowali filgotynib w dawce 200 mg/1x dobę, doustnie wraz z MTX,
- badanej II (N=480), w której chorzy stosowali filgotynib w dawce 100 mg/1x dobę, doustnie wraz z MTX,
- kontrolnej I (N=325), w której chorzy stosowali adalimumab 40 mg, co 2 tygodnie, podskórnie wraz z MTX,
- kontrolnej II (N=477), w której chorzy stosowali placebo wraz z MTX.

W czasie uczestnictwa dozwolone było także jednoczesne stosowanie stałych dawek niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub glikokortykosteroidów (GKS; w dawce ≤ 10 mg/dobę prednizonu lub ekwiwalentu). Okres leczenia i obserwacji wynosił 24 tygodnie, po których pacjenci stosujący placebo byli rerandomizowani (1:1) do grupy leczonej filgotynibem w dawce 200 mg/1x dobę lub 100 mg/1x dobę (+MTX) na kolejne 24 tygodnie [1].

Podsumowanie metodologii zidentyfikowanego badania RCT przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Opis metodyki badania FINCH 1 [1]-[4], [9].

Opis metodyki badania	Badanie o akronimie FINCH 1 [1]-[4], [9]
Metodyka badania	Badanie eksperymentalne fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, przeprowadzone w układzie grup równoległych (podejście do testowanej hipotezy: superiority względem placebo, non-inferiority względem adalimumabu).
Populacja	Dorośli pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim nasileniem RZS, pomimo leczenia MTX (nieodpowiednią odpowiedzią na MTX), N=1759. <u>Najważniejsze kryteria włączenia/wykluczenia:</u> - pacjenci w wieku ≥ 18 lat w momencie wyrażenia zgody na udział w badaniu, spełniający kryteria diagnozy RZS wg ACR 2010/EULAR; - umiarkowane do ciężkiego RZS, definiowane jako ≥ 6 opuchniętych stawów i ≥ 6 tkliwych

Opis metodyki badania	Badanie o akronimie FINCH 1 [1]-[4], [9]
	<p>stawów (w momencie wizyt przesiewowych i dnia 1 pomimo terapii MTX przez ≥ 12 tygodni i stałej dawce 7,5-25 mg/tydzień przez ≥ 4 tygodnie);</p> <ul style="list-style-type: none"> - seropozytywność dla przeciwciał anti-CCP lub dodatni czynnik reumatoidalny (RF); ≥ 1 erozja stawu dłoni/nadgarstka i stóp lub ≥ 3 erozje w przypadku negatywnego czynnika reumatoidalnego; lub poziom CRP ≥ 6 mg/l. <p>Wykluczano pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem JAK lub adalimumab.</p>
Grupa badana I	<p>Filgotynib w dawce 200 mg/1x dobę, doustnie +MTX; N= 477 Dawkowanie zgodne z ChPL Jyseleca® [35].</p>
Grupa badana II	<p>Filgotynib w dawce 100 mg/1x dobę, doustnie +MTX; N= 480 Dawkowanie niestanowiące przedmiotu analizy.</p>
Grupa kontrolna I	<p>Adalimumab 40 mg, co 2 tygodnie, podskórnie+MTX, N=325</p>
Grupa kontrolna II	<p>Placebo+MTX, N=477</p>
Okres leczenia/obserwacji	<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 52 tygodnie, przy czym po 24 tygodniach pacjenci stosujący placebo byli rerandomizowani (1:1) do grupy leczonej filgotynibem w dawce 200 mg/1x dobę lub 100 mg/1x dobę (+MTX).</p>
Oceniane punkty końcowe	<p>Główny punkt końcowy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami <i>American College of Rheumatology 20</i> (ACR20) w 12 tygodniu</p>
	<p>Pozostałe oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena jakości życia w kwestionariuszu HAQ-DI (ang. <i>Health Assessment Questionnaire-Disability Index</i>), <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów z DAS28 (CRP) $< 2,6$; - zmiana wyniku w skali Sharpa zmodyfikowanej przez van der Heijde; <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów DAS-28 (CRP) $\leq 3,2$; - zmiana wyniku w SF-36 (komponenty dotyczącej funkcjonowania fizycznego); <ul style="list-style-type: none"> - zmiana wyniku w skali - ocena zmęczenia w skali <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i> (FACIT-F); <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie ACR50, ACR70; - odsetek pacjentów z niską aktywnością choroby (wg. <i>Clinical Disease Activity Index</i>; CDAI lub <i>Simplified Disease Activity Index</i>; SDAI); <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów z remisją wg CDAI lub kryteriów Boolean; - odpowiedź na leczenie wg ACR-N i EULAR; - ocena produktywności i aktywności (wg <i>Activity Impairment Questionnaire for Rheumatoid Arthritis</i>); - ocena jakości życia w EQ-5D (ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions scores</i>)
	<p>Profil bezpieczeństwa – utrata z badania, utrata z powodu zdarzeń niepożądanych, częstość występowania zdarzeń/działania niepożądanych (klasyfikowanych wspólnymi Kryteriami Terminologii dla Zdarzeń Niepożądanych [ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; CTCAE], wersji 4.03) ogółem i poszczególnych, częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania</p>
Metodyka oceny punktów końcowych	<p>W badaniu wyniki przedstawiono w populacji ITT, tj. w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia.</p>
Przyjęta wielkość próby i sposób raportowania wyników dla punktów końcowych	<p>Oszacowano, że 450 pacjentów na grupę filgotynib i placebo zapewni $>90\%$ moc statystyczną przy dwustronnym $\alpha=0,05$ w celu przetestowania wyższości (superiority) filgotynibu w dawce 200 mg w porównaniu z placebo pod względem zmiany w stosunku do wartości początkowej, całkowitego wyniku w skali Sharpa zmodyfikowanej przez van der Heijde w 24. tygodniu, na podstawie innych badań RZS z radiografią. Wielkość próby zapewniła ponadto $>95\%$ mocy statystycznej, do wykrycia 20% różnicy w ACR20 dla filgotynibu w porównaniu z placebo. Zakładając podobne wskaźniki odpowiedzi DAS28(CRP) $\leq 3,2$ dla filgotynibu i adalimumabu, około 300 pacjentów leczonych adalimumabem musiało zapewnić moc $>90\%$ przy dwustronnym $\alpha=0,05$ w celu wykazania równoważności (<i>non-inferiority</i>) filgotynibu w dawce 200 mg w porównaniu z adalimumabem. Zgodnie z wytycznymi regulacyjnymi, oceny równoważności oparto na metodzie Liu i wsp., która nie wymaga z góry określonego ustalonego marginesu równoważności ani założeń dotyczących stałości i czułości testu. W testach non-inferiority oceniano, czy działanie każdej dawki filgotynibu (różnica wskaźnika odpowiedzi między filgotynibem a placebo) zachowuje $>50\%$ działania adalimumabu (różnica we wskaźniku odpowiedzi między adalimumabem a placebo).</p>

Opis metodyki badania	Badanie o akronimie FINCH 1 [1]-[4], [9]
	<p><u>Metody statystyczne stosowane w badaniu do porównania wyników dla grupy badanej i kontrolnej:</u></p> <p>Porównanie filgotynibu z placebo przeprowadzono z zastosowaniem regresji logistycznej z uwzględnieniem leczenia i stratyfikacji jako współzmiennych. Testowanie hipotez dla kluczowych drugorzędowych punktów końcowych rozpoczęto dopiero po osiągnięciu przez pierwszorzędowy punkt końcowy istotności statystycznej i kontynuowano sekwencyjnie, aż hipoteza zerowa nie została odrzucona, po czym dla pozostałych hipotez podawano eksploracyjne wartości p.</p> <p>Wpływ leczenia na ciągłą zmianę punktu końcowego w stosunku do wartości wyjściowej oceniano przy użyciu modelu mieszanych efektów dla powtarzanych pomiarów (MMRM), z leczeniem, wizytą, interakcją leczenia z wizytą, czynnikami stratyfikacji i wartością wyjściową uwzględnionymi jako efekty stałe, a pacjentem jako losowy efekt. Pacjenci, którzy wymagali leczenia ratunkowego lub mieli brakujące dane, byli traktowani jako niereagujący na leczenie, a do analizy pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych binarnych punktów końcowych wykorzystano imputację bez odpowiedzi (NRI). Przeprowadzono wiele imputacji w celu określenia wpływu NRI na wiarygodność wyników.</p>

Większość pacjentów (>96%) nie stosowała wcześniej bDMARDs, a średnia dawka MTX wynosiła około 15,0 mg/tydzień. Większość zarejestrowanych pacjentów była rasy białej (>67%). Ogółem 87,4% pacjentów 24 tygodniowy okres kontrolowany placebo. W 14 tygodniu 4,8% pacjentów leczonych filgotynibem w dawce 200 mg/dobę, 6,0% leczonych filgotynibem w dawce 100 mg/dobę, 4,0% leczonych adalimumabem i 8,6% pacjentów otrzymujących placebo miało niewystarczającą odpowiedź na leczenie i otrzymali standardową terapię. Po 24. tygodniu czterech pacjentów otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg/dobę, trzech otrzymujących filgotynib w dawce 100 mg/dobę, trzech otrzymujących adalimumab i dwóch w każdym ramieniu placebo-filgotynib przerwało badanie z powodu braku skuteczności [1]. **Z uwagi na cel, w Analizie klinicznej przedstawiono dane z grupy badanej I, w której filgotynib stosowano zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem, tj. 200 mg/1x dobę, oraz z grupy kontrolnej leczonej adalimumabem z MTC (placebo nie stanowi komparatora w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii MTX).**

Na potrzeby analizy klinicznej **za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$), niezależnie od rodzaju testowanej hipotezy w badaniu/opracowaniu. Niemniej jednak należy zaznaczyć, że badanie FINCH 1 dla punktu końcowego DAS28(CRP) $\leq 3,2$ zostało zaprojektowane w celu testowania hipotezy, że filgotynib jest nie gorszy od adalimumabu, zatem uzyskane wyniki, wskazujące w przypadku niektórych punktów końcowych na istotną przewagę filgotynibu nad adalimumabem należy traktować z ostrożnością.**

5.1.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ FILGOTYNIBU U PACJENTÓW Z RZS, Z NIEZADOWALAJĄCĄ ODPOWIEDZIĄ NA MTX

Główny punkt końcowy

Główny punkt końcowy badania stanowił odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie definiowaną zgodnie z kryteriami ACR20 w 12 tygodniu terapii [1].

Tabela 4. Skuteczność kliniczna filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumab+MTX w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii MTX (analiza ITT) – główny punkt końcowy [1], [3], [4].

Punkt końcowy	Okres leczenia	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +MTX N=475	Grupa kontrolna adalimumab +MTX N=325	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20, % [95% CI] (główny punkt końcowy)	12 tygodni	76,6% [72,7%; 80,5%], n=364	70,5% [65,3%; 75,6%], n=229	1,09 [1,00; 1,19]	=0,05* <0,05 ^	17 [9; 7811]

*Wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej, ^wartości podane w referencji (analiza eksploracyjna).

Przeprowadzona analiza (w referencji) wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z RZS, po niepowodzeniu MTX filgotynibu w dawce 200 mg/1xdobę w porównaniu z adalimumabem, **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 w okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni.**

Niemniej jednak badanie nie było ukierunkowane na wykazanie przewagi względem adalimumabu.

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie w populacji pacjentów filgotynibu zamiast adalimumabu spowoduje, że 1 pacjent na 17 uzyska odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

Kluczowe, dodatkowe punkty końcowe

Kluczowe dodatkowe punkty końcowe stanowiły: zmiana wyniku HAQ-DI, zmiana wyniku w SF-36, odsetek pacjentów który uzyskał wartość DAS28-CRP ≤3,2 (niską aktywność choroby) i <2,6 (remisję choroby) po 12 i 24 tygodniach terapii, zmiana wyniku FACIT-F względem wartości wyjściowych oraz zmiana wyniku w skali Sharpa zmodyfikowanej przez van der Heijde (mTSS) w 24 tygodniu terapii [1].

Tabela 5. Skuteczność kliniczna filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii MTX (analiza ITT) – kluczowe, dodatkowe ciągłe punkty końcowe [1], [3], [4], 0.

Punkt końcowy	Okres leczenia/ obserwacji	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +MTX	Grupa kontrolna Adalimumab+ MTX	WMD [95% CI]*	Wartość p
Zmiana wyniku HAQ-DI, względem wartości wyjściowych, średnia (SD)\$	12 tygodni	-0,69 (0,61) N=457	-0,61 (0,56) N=311	-0,08 [-0,17; 0,01]	<0,05^ >0,05*
Zmiana wyniku mTSS, względem wartości wyjściowych, średnia (SD)\$	24 tygodnie	0,13 (0,9) N=405	0,16 (0,95) N=271	-0,03 [-0,15; 0,09]	>0,05*
Zmiana wyniku w SF-36 – dla komponenty fizycznej, względem wartości wyjściowych, średnia (SD)&	12 tygodni	9,2 (8,1) N=459	8,4 (7,9) N=310	0,8 [-0,36; 1,96]	>0,05*
Zmiana wyniku w FACIT-F, względem wartości wyjściowych, średnia (SD)&	12 tygodni	9,2 (9,8) N=452	8,8 (9,2) N=304	0,4 [-0,99; 1,79]	>0,05*

*wartości obliczone na podstawie danych z referencji; ^wartości podane w referencji. \$kluczowe drugorzędowe punkty końcowe bez testowania hierarchicznego. &kluczowe drugorzędowe punkty końcowe bez wielokrotnej adjustacji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, po niepowodzeniu MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1xdobę+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic pod względem skuteczności ocenianej w skali/kwestionariuszu:**

- HAQ-DI w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni (ale wynik istotny statystycznie na podstawie wartości p z referencji);
- mTSS w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie;
- SF-36 (dla komponenty fizycznej) w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni;
- FACIT-F w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

Tabela 6. Skuteczność kliniczna filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii MTX (analiza ITT) – kluczowe, dodatkowe dychotomiczne punkty końcowe [1], [3], [4].

Punkt końcowy	Okres leczenia/ obserwacji	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +MTX	Grupa kontrolna Adalimumab +MTX	Średnia % różnica [95% CI]^/RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Pacjenci z redukcją wartości DAS28-CRP do $\leq 3,2$, n/N (%); [95% CI]\$ [kluczowy punkt końcowy dla porównania z adalimumabem]	12 tygodni	236/475, 49,7% [45,1; 54,3]	141/325, 43,4% [37,8; 48,9]	Średnia % różnica: 6,3 [-1,0; 13,6]^ (superiority) RB=1,15 [0,98; 1,34]	0,069^ (superiority) <0,001 ^ (non-inferiority) >0,05*	-
Pacjenci z redukcją wartości DAS28-CRP do <2,6, n/N (%); [95% CI]\$	12 tygodni	162/475, 34,1% [29,7; 38,5]	77/325, 23,7% [18,9; 28,5]	Średnia % różnica: 10,4 [3,9; 17,0]^ (superiority)	<0,001 ^ (non-inferiority)	10 [7; 25]

Punkt końcowy	Okres leczenia/ obserwacji	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +MTX	Grupa kontrolna Adalimumab +MTX	Średnia różnica [95% CI]^ /RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
				RB=1,44 [1,15; 1,82]	0,001 [^] (superiority)	

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji; [^]wartości podane w referencji (non-inferiority). \$kluczowe drugorzędowe punkty końcowe bez wielokrotnej adjustacji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że filgotynib+MTX jest nie gorszy od adalimumabu+MTX, pod względem odsetka pacjentów z redukcją DAS28(CRP) do $\leq 3,2$ ($p < 0,001$, dla *non-inferiority*).

Przeprowadzona analiza wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, po niepowodzeniu MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1xdobę+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym prawdopodobieństwem uzyskania:**

- redukcji wyniku w DAS28-CRP $< 2,6$ tj. uzyskania remisji w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni (NNT=10; co oznacza, że podanie filgotynibu zamiast adalimumabu u 1 pacjenta na 10 leczonych, spowoduje redukcję wyniku DAS-CRP do $< 2,6$, w analizowanym okresie obserwacji).

Pozostałe punkty końcowe

Tabela 7. Skuteczność kliniczna filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumab+MTX w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii MTX– dodatkowe, dychotomiczne punkty końcowe [1], [3], [4], [9].

Punkt końcowy	Okres leczenia	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +MTX N=475	Grupa kontrolna adalimumab +MTX N=325	Średnia różnica [95% CI]^ /RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20, n* (%), [95% CI]	24 tygodnie	371*; 78,1% [74,3; 81,9]	242*; 74,5% [69,6; 79,4]	RB=1,05 [0,97; 1,14]	$> 0,05$	-
	52 tygodnie	372*; 78,3% [74,5; 82,1]	239*; 73,5% [68,6; 78,5]	4,8% [-1,5; 11,1] RB=1,06 [0,98; 1,16]	0,10 (eksploracyjnie) [^] $> 0,05^*$	-
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR50, n* (%), [95% CI]	12 tygodni	224*; 47,2% [42,6; 51,8]	114*; 35,1% [29,7; 40,4]	RB=1,34 [1,13; 1,61]	$< 0,05^*$	9 [6; 20]
	24 tygodnie	275*; 57,9% [53,3; 62,4]	170*; 52,3% [46,7; 57,9]	RB=1,11 [0,97; 1,26]	$> 0,05^*$	-
	52 tygodnie	296*; 62,3% [57,9; 66,8]	192*; 59,1% [53,6; 64,6]	3,2% [-3,9; 10,4] RB=1,05 [0,94; 1,19]	0,32 (eksploracyjnie) [^] $> 0,05^*$	-
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR70, n* (%), [95% CI]	12 tygodni	124*; 26,1% [22,1; 30,2]	46*; 14,2% [10,2; 18,1]	RB=1,84 [1,36; 2,51]	$< 0,05^*$	9 [6; 16]

Punkt końcowy	Okres leczenia	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +MTX N=475	Grupa kontrolna adalimumab +MTX N=325	Średnia różnica [95% CI]^ / RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
[95% CI]	24 tygodnie	173*; 36,4% [32,0; 40,9]	98*; 30,2% [25,0; 35,3]	RB=1,21 [0,99; 1,48]	>0,05*	-
	52 tygodnie	210*; 44,2% [39,6; 48,8]	128*; 39,4% [33,9; 44,9]	4,8 [-2,4; 12,0] RB=1,12 [0,95; 1,33]	0,15 (eksploracyjnie) ^ >0,05*	-
Pacjenci z redukcją wartości DAS28-CRP do <2,6, n/N (%); [95% CI]	24 tygodnie	230*; 48,4% [43,8; 53,0]	116*; 35,7% [30,3; 41,1]	RB=1,89 [1,62; 2,22]	<0,05*	4 [3; 5]
	52 tygodnie	256*; 53,9% [49,3; 58,5]	150*; 46,2% [40,6; 51,7]	7,7% [0,4; 15,0] RB=1,17 [1,01; 1,35]	0,024 (eksploracyjnie) ^ <0,05*	13 [7; 147]
Pacjenci z redukcją wartości DAS28-CRP do ≤3,2, n (%); [95% CI]	24 tygodnie	288*; 60,6% [56,1; 65,1]	164*; 50,5% [44,9; 56,1]	RB=1,17 [1,01; 1,35]	<0,05*	13 [7; 147]
	52 tygodnie	313*; 65,9% [61,5; 70,3]	191*; 58,8% [53,3; 64,3]	7,1% [0; 14,2] RB=1,12 [1,00; 1,26]	0,031 (eksploracyjnie) ^ <0,05*	15 [8; 326]
Pacjenci z redukcją wartości CDAI do ≤10, n (%); [95% CI]	12 tygodni	218*; 45,9% [41,3; 50,5]	125*; 38,5% [33,0; 43,9]	RB=1,19 [1,01; 1,42]	<0,001 (eksploracyjnie, non-inferiority)^ <0,05*	14 [7; 224]
	24 tygodnie	286*; 60,2% [55,7; 64,7]	161*; 49,5% [43,9; 55,1]	RB=1,22 [1,07; 1,39]	<0,001 (eksploracyjnie, non-inferiority)^ <0,05*	10 [6; 28]
	52 tygodnie	318*; 66,9% [62,6; 71,3]	199*; 61,2% [55,8; 66,7]	5,7% [-1,3; 12,8] RB=1,09 [0,98; 1,22]	0,077 (eksploracyjnie) ^ >0,05*	-
Pacjenci z redukcją wartości SDAI do ≤11, n (%); [95% CI]	12 tygodni	223*; 46,9% [42,4; 51,5]	125*; 38,5% [33,0; 43,9]	RB=1,22 [1,04; 1,45]	<0,05*	12 [7; 67]
	24 tygodnie	286*; 60,2% [55,7; 64,7]	164*; 50,5% [44,9; 56,1]	RB=1,19 [1,05; 1,36]	<0,05*	11 [6; 37]
	52 tygodnie	320*; 67,4% [63,0; 71,7]	195*; 60,0% [54,5; 65,5]	7,4% [0,3; 14,4] RB=1,12 [1,01; 1,26]	0,025 (eksploracyjnie) ^ <0,05*	14 [8; 166]
Pacjenci z redukcją wartości CDAI do ≤2,8, n (%); [95% CI]	12 tygodni	59*; 12,4% [9,3; 15,5]	19*; 5,8% [3,1; 8,6]	RB=2,12 [1,30; 3,49]	<0,001 (eksploracyjnie, non-inferiority)^ <0,05*	16 [10; 40]
	24 tygodnie	101*; 21,3% [17,5; 25,0]	55*; 16,9% [12,7; 21,2]	RB=1,26 [0,94; 1,69]	<0,001 (eksploracyjnie,	-

Punkt końcowy	Okres leczenia	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +MTX N=475	Grupa kontrolna adalimumab +MTX N=325	Średnia różnica [95% CI]^/RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
					non-inferiority)^ >0,05*	
	52 tygodnie	140*; 29,5% [25,3; 33,7]	74*; 22,8% [18,1; 27,5]	6,7% [0,3; 13,1] RB=1,29 [1,02; 1,66]	0,028 (eksploracyjnie) ^ < 0,05*	15 [8; 217]
Pacjenci z redukcją wartości SDAI do ≤3,3, n (%); [95% CI]	12 tygodni	61*; 12,8% [9,7; 16,0]	22*; 6,8% [3,9; 9,7]	RB=1,90 [1,20; 3,02]	< 0,05*	17 [10; 54]
	24 tygodnie	110*; 23,2% [19,3; 27,1]	55*; 16,9% [12,7; 21,2]	RB=1,37 [1,03; 1,83]	< 0,05*	17 [9; 187]
	52 tygodnie	141*; 29,7% [25,5; 33,9]	78*; 24,0% [19,2; 28,8]	5,7% [-0,8; 12,1] RB=1,24 [0,98; 1,57]	0,064 (eksploracyjnie) ^ >0,05*	-
Pacjenci z remisją wg kryteriów Boolean, n (%); [95% CI]	12 tygodni	45*; 9,5% [6,7; 12,2]	17*; 5,2% [2,7; 7,8]	RB=1,81 [1,07; 3,10]	< 0,05*	24 [13; 200]
	24 tygodnie	88*; 18,5% [14,9; 22,1]	43*; 13,2% [9,4; 17,1]	RB=1,40 [1,005; 1,96]	< 0,05*	19 [10; 1361]
	52 tygodnie	107*; 22,5% [18,7; 26,4]	55*; 16,9% [12,7; 21,2]	5,6% [-0,2; 11,4] RB=1,33 [1,00; 1,79]	0,044 (eksploracyjnie) ^ >0,05*	-
Pacjenci z poprawą wyniku HAQ-DI ≥0,22, n (%); [95% CI]	52 tygodnie	348*; 75,8% [71,8; 79,8] N=459	222*; 70,3% [65,1; 75,5] N=316	RB=1,08 [0,99; 1,18]	>0,05*	-
Pacjenci z dobrą odpowiedzią na leczenie wg kryteriów EULAR, n/N (%)	12 tygodni	234/455 (51,4%)	138/308 (44,8%)	RB=1,15 [0,99; 1,34]	>0,05*	-
	24 tygodnie	284/415 (68,4%)	163/281 (58,0%)	RB=1,18 [1,05; 1,33]	< 0,05*	10 [6; 32]
	52 tygodnie	308/393 (78,4%)	189/259 (73,0%)	RB=1,07 [0,98; 1,18]	>0,05*	-
Pacjenci z umiarkowaną odpowiedzią na leczenie wg kryteriów EULAR, n/N (%)	12 tygodni	188/455 (41,3%)	138/308 (44,8%)	RB=0,92 [0,78; 1,09]	>0,05*	-
	24 tygodnie	124/415 (29,9%)	97/281 (34,5%)	RB=0,87 [0,70; 1,08]	>0,05*	-
	52 tygodnie	82/393 (20,9%)	66/259 (25,5%)	RB=0,82 [0,62; 1,09]	>0,05*	-

*Wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej, ^wartości podane w referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, po niepowodzeniu MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1xdobę+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX, **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) wyższym prawdopodobieństwem uzyskania:**

- odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR50 po 12 tygodniach terapii (NNT=9);
- odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR70 po 12 tygodniach terapii (NNT=9);
- redukcji wartości DAS28-CRP do <2,6 po 24 tygodniach terapii (NNT=4) i po 52 tygodniach terapii (NNT=13);

- redukcji wartości DAS28-CRP do $\leq 3,2$ po 24 tygodniach terapii (NNT=13) i po 52 tygodniach terapii (NNT=15);
- redukcji CDAI do ≤ 10 po 12 tygodniach (NNT=14) i 24 tygodniach (NNT=10) terapii,
- redukcji SDAI do ≤ 11 po 12 tygodniach (NNT=12), 24 tygodniach (NNT=11) i 52 tygodniach (NNT=14) terapii;
- redukcji CDAI do $\leq 2,8$ po 12 tygodniach (NNT=16) i 52 tygodniach (NNT=15) terapii;
- redukcji SDAI do $\leq 3,3$ po 12 tygodniach (NNT=17) i 24 tygodniach (NNT=17) terapii;
- remisji wg kryteriów Boolean w 12 tygodniu (NNT=24) i 24 tygodniu terapii (NNT=19);
- odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR po 24 tygodniach terapii (NNT=10).

Przeprowadzona analiza wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, po niepowodzeniu MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1xdobę+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania:**

- odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20 po 24 i 52 tygodniach terapii;
- odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR50 po 24 i 52 tygodniach terapii;
- odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR70 po 24 i 52 tygodniach terapii;
- redukcji wartości DAS28-CRP do $< 2,6$ po 52 tygodniach terapii;
- redukcji CDAI do ≤ 10 po 52 tygodniach terapii;
- redukcji CDAI do $\leq 2,8$ po 24 tygodniach terapii;
- redukcji SDAI do $\leq 3,3$ po 52 tygodniach terapii;
- remisji wg kryteriów Boolean w 52 tygodniu terapii;
- poprawy wyniku HAQ-DI $\geq 0,22$ w 52 tygodniu terapii;
- dobrej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR po 12 i 52 tygodniach terapii;
- umiarkowanej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR po 12, 24 i 52 tygodniach terapii.

Tabela 8. Skuteczność kliniczna filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii MTX (analiza ITT) – dodatkowe ciągle punkty końcowe [1], [3], [4], [9].

Punkt końcowy	Okres leczenia/ obserwacji	Grupa badana Filgotynib 200 mg/ 1x dobę +MTX	Grupa kontrolna Adalimumab+ MTX	Różnica LSM vs adalimumab [95% CI]^ /WMD [95% CI]*	Wartość p
Zmiana wyniku HAQ-DI, względem wartości wyjściowych, średnia (SD)	24 tygodnie	-0,82 (0,63) N=418	-0,78 (0,63) N=283	WMD=-0,04 [- 0,14; 0,06]	>0,05*
	52 tygodnie	-0,93 (0,65) N=400	-0,85 (0,65) N=265	-0,09 [-0,17; - 0,01] WMD=-0,08 [-0,18; 0,05]	0,036 (eksploracyjnie)^ >0,05*
Zmiana wyniku w SF-36 – dla komponenty fizycznej,	24 tygodnie	10,4 (8,5) N=434	10,4 (8,5) N=283	WMD=0 [-1,27; 1,27]	>0,05*

Punkt końcowy	Okres leczenia/ obserwacji	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +MTX	Grupa kontrolna Adalimumab+ MTX	Różnica LSM vs adalimumab [95% CI]^ /WMD [95% CI]*	Wartość p
względem wartości wyjściowych, średnia (SD)	52 tygodnie	12,0 (8,7) N=399	12,4 (9,2) N=265	0,1 [-1,1; 1,3] WMD=-0,4 [-1,80; 1,00]	0,84 (eksploracyjnie)^ >0,05*
Zmiana wyniku w SF-36 – dla komponenty psychicznej, względem wartości wyjściowych, średnia (SD)	12 tygodni	5,4 (9,45) N=458	4,9 (9,69) N=310	WMD=0,5 [-0,88; 1,88]	>0,05*
	24 tygodnie	6,1 (9,23) N=424	5,3 (9,25) N=283	WMD=0,8 [-0,59; 2,19]	>0,05*
	52 tygodnie	6,7 (10,53) N=399	6,7 (9,90) N=265	WMD=0 [-1,60; 1,60]	>0,05*
Zmiana wyniku w FACIT-F, względem wartości wyjściowych, średnia (SD)	24 tygodnie	10,5 (10,6) N=413	10,3 (9,7) N=273	WMD=0,2 [-1,37; 1,77]	>0,05*
	52 tygodnie	11,9 (10,2) N=384	11,7 (10,8) N=254	0,7 [-0,6; 2,0] WMD=0,2 [-1,46; 1,86]	0,28 (eksploracyjnie)^ >0,05*
Zmiana wyniku w TJC68, względem wartości wyjściowych, średnia LSM (SD)	12 tygodni	-17 (11,1) N=458	-15 (9,9) N=311	-1 [-3; 0] WMD=-2 [-3,53; -0,47]	0,015 (eksploracyjnie)^ <0,05*
	24 tygodnie	-20 (12,1) N=418	-18 (11,1) N=283	-2 [-3; -1] WMD=-2 [-3,77; -0,23]	0,001 (eksploracyjnie)^ <0,05*
	52 tygodnie	-21 (12,2) N=400	-20 (11,4) N=265	-1 [-2; 0] WMD=-1 [-2,85; 0,85]	0,015 (eksploracyjnie)^ >0,05*
Zmiana wyniku w TJC28, względem wartości wyjściowych, średnia LSM (SD)	12 tygodni	-10 (6,4) N=458	-9 (5,7) N=311	-1 [-2; 0] WMD=-1 [-1,88; -0,12]	0,026 (eksploracyjnie)^ <0,05*
	24 tygodnie	-12 (6,2) N=418	-11 (6,1) N=283	-1 [-2; 0] WMD=-1 [-1,93; -0,07]	0,002 (eksploracyjnie)^ <0,05*
	52 tygodnie	-13 (6,0) N=400	-12 (5,8) N=265	-1 [-2; 0] WMD=-1 [-1,92; -0,08]	0,012 (eksploracyjnie)^ <0,05*
Zmiana wyniku w SJC66, względem wartości wyjściowych, średnia LSM (SD)	12 tygodni	-11 (7,5) N=458	-11 (7,1) N=311	-1 [-2; 0] WMD=0 [-1,06; 1,06]	0,060 (eksploracyjnie)^ >0,05*
	24 tygodnie	-13 (7,8) N=418	-13 (6,9) N=283	-1 [-2; 0] WMD=0 [-1,12; 1,12]	0,004 (eksploracyjnie)^ p>0,05*
	52 tygodnie	-14 (8,1) N=400	-14 (7,5) N=265	-1 [-1; 0] WMD=0 [-1,22; 1,22]	0,018 (eksploracyjnie)^ >0,05*
Zmiana wyniku w SJC28, względem wartości wyjściowych, średnia LSM	12 tygodni	-8 (5,2) N=458	-8 (4,9) N=311	0 [-1; 0] WMD=0 [-0,73; 0,73]	0,088 (eksploracyjnie)^

Punkt końcowy	Okres leczenia/ obserwacji	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +MTX	Grupa kontrolna Adalimumab+ MTX	Różnica LSM vs adalimumab [95% CI]^ /WMD [95% CI]*	Wartość p
(SD)					>0,05*
	24 tygodnie	-10 (5,0) N=418	-9 (4,7) N=283	-1 [-1; 0] WMD=-1 [-1,74; -0,26]	0,001 (eksploracyjnie)^ <0,05*
	52 tygodnie	-10 (5,1) N=400	-10 (4,7) N=265	0 [-1; 0] WMD=0 [-0,77; 0,77]	0,010 (eksploracyjnie)^ >0,05*
Zmiana ogólnej oceny zdrowia wg pacjenta (SGA), względem wartości wyjściowych, średnia LSM (SD)	12 tygodni	-33 (24,8) N=457	-28 (23,2) N=311	-5 [-8; -1] WMD=-5 [-8,48; -1,52]	0,005 (eksploracyjnie)^ <0,05*
	24 tygodnie	-39 (25,8) N=418	-36 (24,9) N=283	-3 [-6; 1] WMD=-3 [-6,84; 0,84]	0,097 (eksploracyjnie)^ >0,05*
	52 tygodnie	-44 (24,4) N=400	-42 (25,7) N=265	-2 [-5; 1] WMD=-2 [-5,87; 1,87]	0,28 (eksploracyjnie)^ >0,05*
Zmiana ogólnej oceny zdrowia wg lekarza (PGA), względem wartości wyjściowych, średnia LSM (SD)	12 tygodni	-41 (20,2) N=457	-39 (20,4) N=308	-3 [-5; 0] WMD=-2 [-4,93; 0,93]	0,030 (eksploracyjnie)^ >0,05*
	24 tygodnie	-48 (19,2) N=413	-47 (19,4) N=283	-2 [-4; 0] WMD=-1 [-3,92; 1,92]	0,11 (eksploracyjnie)^ >0,05*
	52 tygodnie	-53 (18,2) N=400	-52 (18,9) N=265	-1 [-3; 1] WMD=-1 [-3,87; 1,87]	0,32 (eksploracyjnie)^ >0,05*
Zmiana nasilenia bólu w skali VAS w ocenie pacjenta, względem wartości wyjściowych, średnia LSM (SD)	12 tygodni	-31 (26,9) N=457	-27 (23,6) N=311	-4 [-7; -1] WMD=-4 [-7,69; -0,31]	0,018 (eksploracyjnie)^ <0,05*
	24 tygodnie	-38 (27,0) N=418	-35 (24,2) N=283	-3 [-6; 1] WMD=-3 [-6,91; 0,91]	0,096 (eksploracyjnie)^ >0,05*
	52 tygodnie	-43 (26,2) N=400	-41 (25,6) N=265	-2 [-5; 2] WMD=-2 [-6,03; 2,03]	0,31 (eksploracyjnie)^ >0,05*
Zmiana poziomu hsCRP [mg/l], względem wartości wyjściowych, średnia LSM (SD)	12 tygodni	-11,0 [18,7] N=456	-7,8 (20,6) N=308	-1,8 [-3,8; 0,3] WMD=-3,2 [-6,02; -0,38]	0,094 (eksploracyjnie)^ <0,05*
	24 tygodnie	-11,8 (20,7) N=416	-6,2 (24,2) N=281	-4,5 [-6,6; -2,3] WMD=-5,6 [-8,96; -2,24]	<0,001 (eksploracyjnie)^ <0,05*
	52 tygodnie	-12,2 (20,8) N=396	-9,6 (16,5) N=259	-0,4 [-1,8; 0,9] WMD=-2,6 [-5,61; 0,41]	0,53 (eksploracyjnie)^

Punkt końcowy	Okres leczenia/ obserwacji	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +MTX	Grupa kontrolna Adalimumab+ MTX	Różnica LSM vs adalimumab [95% CI]^ / WMD [95% CI]*	Wartość p
					>0,05*
Zmiana wyniku DAS28-CRP, względem wartości wyjściowych, średnia LSM (SD)	12 tygodni	-2,5 (1,24) N=455	-2,2 (1,12) N=308	WMD=-0,3 [-0,47; -0,13]	<0,05*
	24 tygodnie	-3,1 (1,17) N=415	-2,7 (1,20) N=281	WMD=-0,4 [-0,58; -0,22]	<0,05*
	52 tygodnie	-3,4 (1,11) N=393	-3,1 (1,13) N=259	WMD=-0,3 [-0,48; -0,12]	<0,05*
Poprawa ACR-N, średnia % (SD)	12 tygodni	46,8 (28,46) N=445	40,4 (26,18) N=300	WMD=6,4 [2,36; 10,44]	<0,05*
	24 tygodnie	58,8 (27,76) N=402	54,3 (28,13) N=276	WMD=4,5 [0,22; 8,78]	<0,05*
	52 tygodnie	66,0 (25,89) N=385	63,5 (27,03) N=255	WMD=2,5 [-1,67; 6,67]	>0,05*
Zmiana CDAI, względem wartości wyjściowych, średnia LSM (SD)	12 tygodni	-26,0 (12,41) N=456	-23,5 (11,43) N=308	WMD=-2,5 [-4,24; -0,76]	<0,05*
	24 tygodnie	-30,6 (11,8) N=413	-28,4 (11,45) N=283	WMD=-2,2 [-3,96; -0,44]	<0,05*
	52 tygodnie	-32,9 (11,69) N=399	-31,6 (11,44) N=265	WMD=-1,3 [-3,10; 0,50]	>0,05*
Zmiana SDAI, względem wartości wyjściowych, średnia LSM (SD)	12 tygodni	-27,1 (12,69) N=454	-24,3 (12,03) N=305	WMD=-2,8 [-4,60; -0,996]	<0,05*
	24 tygodnie	-31,8 (12,18) N=410	-29,0 (12,19) N=281	WMD=-2,8 [-4,65; -0,95]	<0,05*
	52 tygodnie	-34,1 (12,15) N=393	-32,6 (11,99) N=259	WMD=-1,5 [-3,40; 0,40]	>0,05*
Zmiana mTSS, względem wartości wyjściowych, średnia LSM (SD)	52 tygodnie	0,21 (1,434) N=417	0,58 (3,621) N=273	WMD=-0,37 [-0,76; 0,02]	>0,05*

^wartości podane w referencji. *wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji; LSM – średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów. ACR-N - American College of Rheumatology N Percent Improvement (poprawa % wg ACR); hsCRP – poziom białka c-reaktywnego oznaczany metodą o wysokiej czułości.

Przeprowadzona analiza wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, po niepowodzeniu MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1xdobę+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX, **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05):**

- większą redukcją JTC68 po 12 i 24 tygodniach terapii;
- większą redukcją SJC28 po 24 tygodniach terapii;
- poprawą ogólnej oceny zdrowia wg pacjenta w 12 tygodniu terapii;
- redukcją nasilenia bólu w ocenie pacjenta po 12 tygodniach terapii;
- redukcją poziomu hsCRP po 12 i 24 tygodniach terapii;
- redukcją wskaźnika DAS28-CRP po 12, 24 i 52 tygodniach terapii;
- większą poprawą ACR-N po 12 i 24 tygodniach terapii;
- większą poprawą CDAI i SDAI po 12 i 24 tygodniach terapii.

Przeprowadzona analiza wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, po niepowodzeniu MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1xdobę+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie:**

- zmiany wyniku w HAQ-DI po 24 i 52 tygodniach terapii;
- zmiany wyniki w SF-36 dla komponenty fizycznej po 24 i 52 tygodniach terapii;
- zmiany wyniki w SF-36 dla komponenty psychicznej po 12, 24 i 52 tygodniach terapii;
- zmiany wyniku w FACIT-F po 24 i 52 tygodniach terapii;
- zmiany TJC68 po 52 tygodniach terapii;
- zmiany SJC66 po 12, 24 i 52 tygodniach terapii;
- zmiany SJC28 po 12 i 52 tygodniach terapii (przy czym w analizie eksploracyjnej w referencji – wynik istotny statystycznie);
- zmiany ogólnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta po 24 i 52 tygodniach terapii;
- zmiany ogólnej oceny stanu zdrowia wg lekarza po 12, 24 i 52 tygodniach terapii (przy czym w analizie eksploracyjnej w referencji – wynik istotny statystycznie);
- zmiany nasilenia bólu w ocenie pacjenta po 24 i 52 tygodniach terapii;
- zmiany poziomu hsCRP po 52 tygodniach terapii;
- ACR-N po 52 tygodniach terapii;
- zmiany CDAI i SDAI po 52 tygodniach terapii;
- zmiany mTSS po 52 tygodniach terapii.

Ocenę aktywności zawodowej przeprowadzano w kwestionariuszu *Work Productivity and Activity Impairment-Rheumatoid Arthritis* (WPAI-RA), w którym wyższy wynik oznacza większą niesprawność i mniejszą produktywność [3].

Tabela 9. Skuteczność kliniczna filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii MTX – ocena aktywności zawodowej [3], [4], [9].

Punkt końcowy	Okres leczenia/ obserwacji	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +MTX	Grupa kontrolna Adalimumab+ MTX	WMD [95% CI]*	Wartość p*
WPAI-RA [absenteizm] % opuszczonego czasu pracy; średnia zmiana względem wartości wyjściowych (SD)	12 tygodni	-4,3 (22,55) N=167	-7,5 (28,79) N=103	3,2 [-2,97; 9,37]	>0,05
	24 tygodnie	-6,1 (24,77) N=157	-9,3 (28,99) N=100	3,2 [-3,44; 9,84]	>0,05
	52 tygodnie	-6,8 (26,27) N=154	-7,1 (24,00) N=89	0,3 [-6,35; 6,95]	>0,05
WPAI-RA [prezenteizm] % nieefektywnego czasu pracy; średnia zmiana względem wartości wyjściowych (SD)	12 tygodni	-24,1 (25,83) N=160	-22,9 (24,88) N=96	-1,2 [-7,65; 5,25]	>0,05
	24 tygodnie	-27,4 (26,37) N=151	-23,3 (27,56) N=93	-4,1 [-11,03; 2,83]	>0,05

Punkt końcowy	Okres leczenia/ obserwacji	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +MTX	Grupa kontrolna Adalimumab+ MTX	WMD [95% CI]*	Wartość p*
	52 tygodnie	-31,7 (27,44) N=144	-29,4 (27,91) N=84	-2,3 [-9,73; 5,13]	>0,05
WPAI-RA - % ogólnego upośledzenia wydajności pracy, średnia zmiana względem wartości wyjściowych (SD)	12 tygodni	-23,2 (28,18) N=160	-22,8 (26,61) N=96	-0,4 [-7,38; 6,58]	>0,05
	24 tygodnie	-27,1 (27,78) N=151	-23,6 (29,40) N=93	-3,5 [-10,84; 3,84]	>0,05
	52 tygodnie	-31,6 (29,17) N=144	-29,3 (29,38) N=84	-2,3 [-10,17; 5,57]	>0,05
WPAI-RA - % upośledzenia aktywności, średnia zmiana względem wartości wyjściowych (SD)	12 tygodni	-26,5 (25,17) N=452	-22,6 (24,93) N=303	-3,9 [-7,55; -0,25]	<0,05
	24 tygodnie	-30,7 (26,20) N=413	-28,6 (24,99) N=273	-2,1 [-6,03; 1,83]	>0,05
	52 tygodnie	-34,8 (26,74) N=384	-32,9 (26,03) N=254	-1,9 [-6,09; 2,29]	>0,05

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, po niepowodzeniu MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic** w zakresie absenteizmu i prezenteizmu szacowanych w kwestionariuszu WPAI-RA, oraz ogólnego upośledzenia wydajności pracy po 12, 24 i 52 tygodniach terapii oraz upośledzenia aktywności po 24 i 52 tygodniach terapii. **Odnotowano jednakże istotną statystycznie ($p<0,05$) poprawę na rzecz filgotynibu w zakresie mniejszego upośledzenia aktywności po 12 tygodniach terapii.**

W przypadku jakości życia ocenianej w skali EQ-5D-5L w czasie trwania badania (w 12, 24 i 52 tygodniu terapii) w wyniku terapii filgotynibem w porównaniu z adalimumabem odnotowano porównywalne wyniki (tj. zbliżony odsetek pacjentów z obu grup nie doświadczał problemów w danej kategorii czy też doświadczał problemów o różnym nasileniu) w zakresie:

- mobilności;
- w samoopieczę;
- w codziennej aktywności;
- bólu/dyskomfortu;
- lęku/depresji [3], [4].

Tabela 10. Skuteczność kliniczna filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii MTX – ocena jakości życia w EQ-5D-5L [3], [4].

Punkt końcowy	Okres leczenia/ obserwacji	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +MTX	Grupa kontrolna Adalimumab+ MTX	WMD [95% CI]*	Wartość p*
---------------	----------------------------	---	---------------------------------	---------------	------------

Punkt końcowy	Okres leczenia/ obserwacji	Grupa badana Filgotynib 200 mg/ 1x dobę +MTX	Grupa kontrolna Adalimumab+ MTX	WMD [95% CI]*	Wartość p*
EQ-5D-5L – VAS – ocena aktualnego stanu zdrowia; średnia zmiana względem wartości wyjściowych (SD)	12 tygodni	18 (26,3) N=452	17 (27,1) N=304	1 [-2,87; 4,87]	>0,05
	24 tygodnie	19 (30,5) N=413	21 (28,8) N=273	-2 [-6,56; 2,56]	>0,05
	52 tygodnie	25 (29,3) N=384	24 (29,2) N=254	1 [-3,64; 5,64]	>0,05

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji. VAS – wizualna skala analogowa, w której 100 mm – najlepszy możliwy stan zdrowia, a 0 – najgorszy możliwy stan zdrowia.

Przeprowadzona analiza wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, po niepowodzeniu MTX, [3], [4] filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic** w zakresie zmiany stanu zdrowia ocenianego w EQ-5D-5L – VAS po 12, 24 i 52 tygodniach terapii.

Analizy w podgrupach

W referencji [2] przedstawiono analizę wyników badania FINCH 1 w subpopulacji pacjentów z Japonii, którzy stanowili zaledwie 147 (8,4%) z 1759 chorych uczestniczących w badaniu. Z uwagi na fakt, że subpopulacja ta nie jest bezpośrednim celem analiz, odstąpiono od szczegółowego omówienia uzyskanych w niej wyników, podając jedynie ogólne wnioski.

W populacji japońskiej odsetek pacjentów z odpowiedzią wg ACR20 w 12. tygodniu terapii (pierwszorzędowy punkt końcowy) wyniósł 77,5% dla pacjentów stosujących filgotynib w dawce 200 mg/1x dobę+MTX i 53,6% dla adalimumabu+MTX. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli DAS28 <2,6 w tygodniu 24. wynosił 65,0% dla filgotynibu 200 mg i 42,9% dla adalimumabu. Częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 2,5% dla filgotynibu i 10,7% dla adalimumabu. Wynikające z leczenia nieprawidłowości laboratoryjne stopnia ≥ 3 wystąpiły u pięciu (12,5%) pacjentów leczonych filgotynibem i jednego (3,6%) leczonego adalimumabem. Wśród japońskich pacjentów nie odnotowano żadnych zgonów. Filgotynib w dawce 200 mg/1x dobę w połączeniu z MTX był skuteczny, ogólnie bezpieczny i dobrze tolerowany u japońskich pacjentów z RZS i niewystarczającą odpowiedzią na MTX [2].

5.1.1.2. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA FILGOTYNIBU U PACJENTÓW Z RZS Z NIEZADOWALAJĄCĄ ODPOWIEDZIĄ NA MTX

Tabela 11. Bezpieczeństwo stosowania filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, zdarzenia niepożądane w 0-24 tygodniu terapii (analiza ITT) [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +MTX N=475 n (%)	Grupa kontrolna adalimumab +MTX N=325 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek TEAE	287 (60,4%)	186 (57,2%)	1,06 [0,94; 1,19]	>0,05	-
Ciężkie TEAE	21 (4,4%)	14 (4,3%)	1,03 [0,54; 1,97]	>0,05	-
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	15 (3,2%)	13 (4,0%)	0,79 [0,39; 1,61]	>0,05	-
Zgon	2 (0,4%)	0 (0%)	Peto OR=5,40 [0,32; 90,92]	>0,05	-
Najczęściej notowane TEAE (z częstością >5% w którejkolwiek z grup, w dowolnym okresie leczenia tj. 0-24 lub 0-52 tygodni)					
Zapalenie nosogardzieli	31 (6,5%)	15 (4,6%)	1,41 [0,78; 2,56]	>0,05	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	25 (5,3%)	17 (5,2%)	1,01 [0,56; 1,82]	>0,05	-
Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej	13 (2,7%)	14 (4,3%)	0,64 [0,31; 1,31]	>0,05	-
Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej	9 (1,9%)	11 (3,4%)	0,56 [0,24; 1,30]	>0,05	-
Nudności	19 (4,0%)	4 (1,2%)	3,25 [1,17; 9,07]	<0,05	NNH=36 [19; 205]
Infekcja dróg moczowych	11 (2,3%)	8 (2,5%)	0,94 [0,39; 2,25]	>0,05	-
TEAE szczególnego zainteresowania					
Zdarzenia o charakterze infekcyjnym	133 (28,0%)	88 (27,1%)	1,03 [0,82; 1,30]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia o charakterze infekcyjnym	8 (1,7%)	8 (2,5%)	0,68 [0,27; 1,74]	>0,05	-
<i>Herpes zoster</i>	2 (0,4%)	2 (0,6%)	0,68 [0,12; 3,86]	>0,05	-
Zapalenie wątroby typu B lub C	0 (0%)	1 (0,3%)	Peto OR=0,085 [0,002; 4,614]	>0,05	-
Infekcja oportunistyczna	0 (0%)	1 (0,3%)	Peto OR=0,085 [0,002; 4,614]	>0,05	-
Aktywna gruźlica	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (MACE)^b	0 (0%)	1 (0,3%)	Peto OR=0,085 [0,002; 4,614]	>0,05	-
Nowotwory złośliwe z wykluczeniem nieczerniakowego raka skóry	0 (0%)	1 (0,3%)	Peto OR=0,085 [0,002; 4,614]	>0,05	-

Punkt końcowy	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +MTX N=475 n (%)	Grupa kontrolna adalimumab +MTX N=325 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Nieczerniakowy rak skóry	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Żyłna choroba zakrzepowo- zatorowa	1 (0,2%)	0 (0%)	Peto OR=5,39 [0,10; 291,46]	>0,05	-
Perforacja żołądkowo- jelitowa	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

TEAE (ang. *treatment-emergent adverse events*) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie filgotynibu+MTX w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, w porównaniu z adalimumabem+MTX wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:**

- jakichkolwiek TEAE;
- ciężkich TEAE;
- TEAE prowadzących do przerwania leczenia;
- zgonu;
- poszczególnych, najczęściej notowanych TEAE, takich jak: zapalenie nosogardzieli, infekcji górnych dróg oddechowych, wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej, infekcji dróg moczowych;
- poszczególnych TEAE szczególnego zainteresowania: zdarzeń o charakterze infekcyjnym, ciężkich zdarzeń o charakterze infekcyjnym, Herpes zoster, zapalenia wątroby typu B lub C, infekcji oportunistycznych, aktywnej gruźlicy, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), nowotworów złośliwych z wykluczeniem nieczerniakowego raka skóry, nieczerniakowego raka skóry, żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, perforacji żołądkowo-jelitowej;

w 0-24 tygodniu terapii.

Wykazano natomiast, że stosowanie filgotynibu +MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX wiąże się z **istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym ryzykiem wystąpienia:**

- nudności (NNH=36, co oznacza, że podanie filgotynibu zamiast adalimumabu u 1 pacjenta na 36 leczonych, spowoduje wystąpienie nudności) w 0-24 tygodniu terapii.

Tabela 12. Bezpieczeństwo stosowania filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, zdarzenia niepożądane w 0-52 tygodniu terapii (analiza ITT) [1], [3], [4].

Punkt końcowy	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +MTX N=475 n (%)	Grupa kontrolna adalimumab +MTX N=325 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek TEAE	352 (74,1%)	239 (73,5%)	1,01 [0,93; 1,10]	>0,05	-
Ciężkie TEAE	35 (7,4%)	22 (6,8%)	1,09 [0,66; 1,81]	>0,05	-
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	26 (5,5%)	18 (5,5%)	0,99 [0,56; 1,76]	>0,05	-
Zgon	3 (0,6%)	1 (0,3%)	2,05 [0,30; 14,30]	>0,05	-
Najczęściej notowane TEAE (z częstością >5% w którejkolwiek z grup, w dowolnym okresie leczenia tj. 0-24 lub 0-52 tygodni)					
Zapalenie nosogardzieli	43 (9,1%)	24 (7,4%)	1,23 [0,76; 1,97]	>0,05	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	41 (8,6%)	21 (6,5%)	1,50 [0,92; 2,46]	>0,05	-
Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej	17 (3,6%)	22 (6,8%)	0,53 [0,29; 0,97]	<0,05	NNT=32 [15; 676]
Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej	12 (2,5%)	18 (5,5%)	0,46 [0,23; 0,92]	<0,05	NNT=34 [16; 306]
Nudności	26 (5,5%)	6 (1,8%)	2,96 [1,27; 6,96]	<0,05	NNH=27 [15; 102]
Infekcja dróg moczowych	19 (4,0%)	17 (5,2%)	0,76 [0,41; 1,43]	>0,05	-
TEAE szczególnego zainteresowania					
Zdarzenia o charakterze infekcyjnym	206 (43,4%)	129 (39,7%)	1,09 [0,92; 1,30]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia o charakterze infekcyjnym	13 (2,7%)	10 (3,1%)	0,89 [0,40; 1,97]	>0,05	-
<i>Herpes zoster</i>	6 (1,3%)	2 (0,6%)	2,05 [0,48; 8,86]	>0,05	-
Zapalenie wątroby typu B lub C	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0,68 [0,07; 6,54]	>0,05	-
Infekcja oportunistyczna	0 (0%)	2 (0,6%)	Peto OR=0,085 [0,005; 1,43]	>0,05	-
Aktywna gruźlica	0 (0%)	1 (0,3%)	Peto OR=0,085 [0,002; 4,61]	>0,05	-
Poważne zdarzenie sercowo- naczyniowe (MACE)^b	0 (0%)	1 (0,3%)	Peto OR=0,085 [0,002; 4,61]	>0,05	-
Nowotwory złośliwe z wykluczeniem nieczerniakowego raka skóry	2 (0,4%)	2 (0,6%)	0,68 [0,12; 3,86]	>0,05	-
Nieczerniakowy rak skóry	1 (0,2%)	0 (0%)	Peto OR=5,39 [0,10; 291,46]	>0,05	-

Punkt końcowy	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +MTX N=475 n (%)	Grupa kontrolna adalimumab +MTX N=325 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Żylna choroba zakrzepowo- zatorowa	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0,68 [0,07; 6,54]	>0,05	-
Perforacja żołądkowo- jelitowa	1 (0,2%)	0 (0%)	Peto OR=5,39 [0,10; 291,46]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

TEAE (ang. *treatment-emergent adverse events*) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie filgotynibu+MTX w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, w porównaniu z adalimumabem+MTX wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:**

- jakichkolwiek TEAE;
- ciężkich TEAE;
- TEAE prowadzących do przerwania leczenia;
- zgonu;
- poszczególnych, najczęściej notowanych TEAE, takich jak: zapalenie nosogardzieli, infekcji górnych dróg oddechowych, infekcji dróg moczowych;
- poszczególnych TEAE szczególnego zainteresowania: zdarzeń o charakterze infekcyjnym, ciężkich zdarzeń o charakterze infekcyjnym, Herpes zoster, zapalenia wątroby typu B lub C, infekcji oportunistycznych, aktywnej gruźlicy, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), nowotworów złośliwych z wykluczeniem nieczerniakowego raka skóry, nieczerniakowego raka skóry, żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, perforacji żołądkowo-jelitowej;

w 0-52 tygodniu terapii.

Wykazano natomiast, że stosowanie filgotynibu +MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX wiąże się z **istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym ryzykiem wystąpienia:**

- nudności (NNH=27, co oznacza, że podanie filgotynibu zamiast adalimumabu u 1 pacjenta na 27 leczonych, spowoduje wystąpienie nudności);

oraz **istotnie statystycznie ($p<0,05$) niższym ryzykiem wystąpienia:**

- wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej (NNT=32, co oznacza, że podanie filgotynibu zamiast adalimumabu spowoduje, że u 1 pacjenta na 32 leczonych, nie wystąpi wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej);
- wzrostu poziomu aminotransferazy asparaginianowej (NNT=34, co oznacza, że podanie filgotynibu zamiast adalimumabu spowoduje, że u 1 pacjenta na 34 leczonych, nie wystąpi wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej);

w 0-52 tygodniu terapii.

Wszyscy pacjenci z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową i MACE mieli co najmniej jeden czynnik ryzyka, a żaden z pacjentów z zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną nie miał liczby płytek krwi powyżej $600 \times 10^9/l$ [1].

W czasie 24 tygodni terapii odnotowano 2 zgony w grupie leczonej filgotynibem w dawce 200 mg/1x dobę (obydwa przypadki były spowodowane wstrząsem septycznym). W czasie kolejnych 24 tygodni, odnotowano 1 kolejny zgon w grupie leczonej filgotynibem w dawce 200 mg/1x dobę z powodu zapalenia pęcherzyków płucnych, jeden zgon w grupie leczonej adalimumabem z powodu posocznicy (sepsy); a także jeden zgon pacjenta stosującego placebo a następnie zrandomizowanego do terapii filgotynibem w dawce 200 mg/1x dobę z powodu ostrej zakrzepicy żył głębokich [1].

Obydwie raportowane w trakcie badania infekcje oportunistyczne występowały u pacjentów otrzymujących adalimumab: jeden pacjent z zapaleniem płuc wywołanym przez *Pneumocystis jirovecii* przed 24. tygodniem i jeden pacjent z aktywnym zakażeniem *Mycobacterium tuberculosis* po 24. tygodniu terapii [1].

Tabela 13. Bezpieczeństwo stosowania filgotynibu+MTX w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, zdarzenia niepożądane wśród pacjentów stosujących placebo a następnie zrandomizowanych do leczenia filgotynibem w dawce 200 mg/1x dobę (dane dla okresu leczenia filgotynibem) [1].

Punkt końcowy	Pacjenci leczeni początkowo placebo a następnie zrandomizowani do grupy stosującej Filgotynib 200 mg/1x dobę+MTX, N=190 n (%)
Jakiegokolwiek TEAE	92 (48,4%)
Ciężkie TEAE	7 (3,7%)
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	6 (3,2%)
Zgon	1 (0,5%)
Zapalenie nosogardzieli	7 (3,7%)
Infekcja górnych dróg oddechowych	8 (4,2%)
Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej	7 (3,7%)
Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej	8 (4,2%)
Nudności	4 (2,1%)
Infekcja dróg moczowych	10 (5,3%)
Zdarzenia o charakterze infekcyjnym	45 (23,7%)
Ciężkie zdarzenia o charakterze infekcyjnym	1 (0,5%)

Punkt końcowy	Pacjenci leczeni początkowo placebo a następnie zranderomizowani do grupy stosującej Filgotynib 200 mg/1x dobę+MTX, N=190 n (%)
<i>Herpes zoster</i>	2 (1,1%)
Zapalenie wątroby typu B lub C	1 (0,5%)
Infekcja oportunistyczna	0 (0%)
Aktywna gruźlica	0 (0%)
Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (MACE)	1 (0,5%)
Nowotwory złośliwe z wykluczeniem nieczerniakowego raka skóry	0 (0%)
Nieczerniakowy rak skóry	0 (0%)
Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa	1 (0,5%)
Perforacja żołądkowo-jelitowa	0 (0%)

TEAE (ang. *treatment-emergent adverse events*) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Tabela 14. Bezpieczeństwo stosowania filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, pacjenci z nieprawidłowościami parametrów laboratoryjnych ≥ 3 stopnia nasilenia w 0-24 tygodniu terapii (analiza ITT) [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +MTX N=475 n (%)	Grupa kontrolna adalimumab +MTX N=325 n (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Zmiana poziomu hemoglobiny 3 stopnia nasilenia	2 (0,4%)	2 (0,6%)	0,68 [0,12; 3,86]	>0,05	-
Zmiana liczby neutrofilów 3 lub 4 stopnia nasilenia	5 (1,1%)	1 (0,3%)	3,42 [0,53; 22,04]	>0,05	-
Zmiana liczby limfocytów 3 lub 4 stopnia nasilenia ^a	11 (2,3%)	2 (0,6%)	3,76 [0,95; 15,08]	>0,05	-
Zmiana poziomu aminotransferazy alaninowej 3 lub 4 stopnia nasilenia	3 (0,6%)	6 (1,9%)	0,34 [0,09; 1,24]	>0,05	-
Zmiana poziomu aminotransferazy asparaginianowej 3 lub 4 stopnia nasilenia	3 (0,6%)	2 (0,6%)	1,03 [0,21; 5,12]	>0,05	-
Zmiana poziomu kreatyniny 3 lub 4 stopnia nasilenia	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Zmiana poziomu kinazy kreatynowej 3 lub 4 stopnia nasilenia	4 (0,8%)	1 (0,3%)	2,74 [0,41; 18,17]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

a) Obniżenie liczby limfocytów.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie filgotynibu+MTX w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, w porównaniu z adalimumabem+MTX wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia zmiany poziomu poniższych parametrów laboratoryjnych o ≥ 3 stopniu nasilenia:**

- hemoglobiny, liczby neutrofilów, limfocytów, aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej, poziomu kreatyniny czy poziomu kinazy kreatynowej;

w 0-24 tygodniu terapii.

Tabela 15. Bezpieczeństwo stosowania filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, zmiany parametrów laboratoryjnych po 24 tygodniach względem wartości wyjściowych (analiza ITT) [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +MTX N=475 Średnia (SD)	Grupa kontrolna adalimumab +MTX N=325 Średnia (SD)	WMD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana poziomu hemoglobiny [g/l]	2 (11)	2 (10)	0 [-1,50; 1,50]	>0,05
Zmiana liczby neutrofilów, [$\times 10^9/l$]	-1,0 (1,9)	-1,2 (2,0)	0,2 [-0,07; 0,47]	>0,05
Zmiana liczby limfocytów, [$\times 10^9/l$]	-0,1 (0,6)	0,3 (0,6)	-0,4 [-0,48; -0,32]	<0,05
Zmiana liczby płytek krwi, [$\times 10^9/l$]	-30 (61,0)	-34 (53,8)	4,0 [-4,21; 12,21]	>0,05
Zmiana poziomu aminotransferazy alaninowej [U/l]	6 (23,8)	6 (19,2)	0 [-3,11; 3,11]	>0,05
Zmiana poziomu aminotransferazy asparaginianowej [U/l]	6 (16,8)	4 (13,2)	2,0 [-0,18; 4,18]	>0,05
Zmiana poziomu kreatyniny, [mg/dl]	0,1 (0,1)	0,0 (0,1)	0,1 [0,09; 0,11]	<0,05
Zmiana poziomu kinazy kreatynowej [U/l]	54 (89,5)	9 (70,1)	45 [33,41; 56,59]	<0,05
Zmiana poziomu cholesterolu LDL [mg/dl] ^a	15 (29,1)	7 (21,7)	8,0 [4,28; 11,72]	<0,05
% zmiana poziomu cholesterolu LDL [mg/dl] ^a	16 (29,2)	9 (20,5)	7,0 [3,33; 10,67]	<0,05
Zmiana poziomu cholesterolu HDL [mg/dl] ^a	12 (14,9)	3 (11,8)	9,0 [7,06; 10,94]	<0,05
% zmiana poziomu cholesterolu HDL [mg/dl] ^a	21 (25,7)	7 (20,6)	14,0 [10,65; 17,35]	<0,05
Stosunek LDL:HDL ^a	-0,1 (0,6)	0,0 (0,5)	-0,1 [-0,18; -0,02]	<0,05
% zmiana stosunku LDL:HDL ^a	-0,6 (31,1)	4,5 (23,6)	-5,10 [-9,09; -1,11]	<0,05

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

a) wartości na czczo, dane niedostępne dla wszystkich pacjentów. W referencji nie podano dla jakiej liczby pacjentów dostępne były dane, zatem w obliczeniach uwzględniono populację ITT.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie filgotynibu+MTX w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, w porównaniu z adalimumabem+MTX wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie zmian:**

- poziomu hemoglobiny;
- liczby neutrofilów;
- liczby płytek krwi,
- poziomu aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej;

w 24 tygodniu terapii.

Wykazano **natomiast istotne statystycznie ($p<0,05$):**

- zwiększenie poziomu kreatyniny i kinazy kreatynowej;
- wzrost (w tym %) poziomu cholesterolu LDL i HDL
- obniżenie (w tym %) stosunku cholesterolu LDL do HDL

w 24 tygodniu terapii, w wyniku zastosowania filgotynibu+MTX względem adalimumabu+MTX.

Tabela 16. Bezpieczeństwo stosowania filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, pacjenci z nieprawidłowościami parametrów laboratoryjnych ≥ 3 stopnia nasilenia w 0-52 tygodniu terapii (analiza ITT) [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +MTX N=475 n (%)	Grupa kontrolna adalimumab +MTX N=325 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Zmiana poziomu hemoglobiny 3 stopnia nasilenia	4 (0,8%)	3 (0,9%)	0,91 [0,23; 3,62]	>0,05	-
Zmiana liczby neutrofilów 3 lub 4 stopnia nasilenia	5 (1,1%)	1 (0,3%)	3,42 [0,53; 22,04]	>0,05	-
Zmiana liczby limfocytów 3 lub 4 stopnia nasilenia ^a	15 (3,2%)	3 (0,9%)	3,42 [1,07; 10,99]	<0,05	NNH=44 [22; 575]
Zmiana poziomu aminotransferazy alaninowej 3 lub 4 stopnia nasilenia	9 (1,9%)	8 (2,5%)	0,77 [0,31; 1,91]	>0,05	-
Zmiana poziomu aminotransferazy asparaginianowej 3 lub 4 stopnia nasilenia	6 (1,3%)	3 (0,9%)	1,37 [0,38; 4,97]	>0,05	-
Zmiana poziomu kreatyniny 3 lub 4 stopnia nasilenia	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Zmiana poziomu kinazy kreatynowej 3 lub 4 stopnia nasilenia	6 (1,3%)	1 (0,3%)	4,11 [0,65; 25,91]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

a) Obniżenie liczby limfocytów.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie filgotynibu+MTX w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, w porównaniu z adalimumabem+MTX wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia zmiany poziomu poniższych parametrów laboratoryjnych o ≥ 3 stopniu nasilenia:**

- hemoglobiny, liczby neutrofilów, aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej, poziomu kreatyniny czy poziomu kinazy kreatynowej; w 0-52 tygodniu terapii.

Wykazano **natomiast istotne statystycznie ($p < 0,05$) zwiększenie** ryzyka wystąpienia nieprawidłowości w liczbie limfocytów o 3 lub 4 stopniu nasilenia, w wyniku stosowania filgotynibu+MTX w porównaniu adalimumabu+MTX, w 0-52 tygodniu terapii (NNH=44).

Tabela 17. Bezpieczeństwo stosowania filgotynibu+MTX w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, nieprawidłowości laboratoryjne wśród pacjentów stosujących placebo a następnie zrandomizowanych do leczenia filgotynibem w dawce 200 mg/1x dobę (dane dla okresu leczenia filgotynibem) [1].

Punkt końcowy	Pacjenci leczeni początkowo placebo a następnie zrandomizowani do grupy stosującej Filgotynib 200 mg/1x dobę+MTX, N=190 n (%)
Zmiana poziomu hemoglobiny 3 stopnia nasilenia	0 (0%)
Zmiana liczby neutrofilów 3 lub 4 stopnia nasilenia	0 (0%)
Zmiana liczby limfocytów 3 lub 4 stopnia nasilenia ^a	4 (2,1%)
Zmiana poziomu aminotransferazy alaninowej 3 lub 4 stopnia nasilenia	2 (1,1%)
Zmiana poziomu aminotransferazy asparaginianowej 3 lub 4 stopnia nasilenia	1 (0,5%)
Zmiana poziomu kreatyniny 3 lub 4 stopnia nasilenia	0 (0%)
Zmiana poziomu kinazy kreatynowej 3 lub 4 stopnia nasilenia	1 (0,5%)

Tabela 18. Bezpieczeństwo stosowania filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, zmiany parametrów laboratoryjnych po 52 tygodniach względem wartości wyjściowych (analiza ITT) [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +MTX N=475 Średnia (SD)	Grupa kontrolna adalimumab +MTX N=325 Średnia (SD)	WMD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana poziomu hemoglobiny [g/l]	5 (11)	5 (10)	0 [-1,50; 1,50]	>0,05
Zmiana liczby neutrofilów, [$\times 10^9/l$]	-1,0 (2,0)	-1,3 (2,3)	0,30 [0,00; 0,60]	$\geq 0,05$
Zmiana liczby limfocytów, [$\times 10^9/l$]	-0,2 (0,6)	0,4 (0,6)	-0,60 [-0,68; -0,52]	<0,05
Zmiana liczby płytek krwi, [$\times 10^9/l$]	-26 (66,8)	-31 (70,9)	5,0 [-4,66; 14,66]	>0,05
Zmiana poziomu aminotransferazy alaninowej [U/l]	6 (33)	6 (18,7)	0,0 [-3,96; 3,96]	>0,05

Punkt końcowy	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +MTX N=475 Średnia (SD)	Grupa kontrolna adalimumab +MTX N=325 Średnia (SD)	WMD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana poziomu aminotransferazy asparaginianowej [U/l]	7 (22,7)	4 (12,6)	3,0 [0,28; 5,72]	<0,05
Zmiana poziomu kreatyniny, [mg/dl]	0,1 (0,1)	0,1 (0,1)	0,0 [-0,01; 0,01]	>0,05
Zmiana poziomu kinazy kreatynowej [U/l]	56 (92,3)	15 (77,0)	41,0 [28,81; 53,19]	<0,05
Zmiana poziomu cholesterolu LDL [mg/dl] ^a	24 (27,6)	12 (25,0)	12,0 [8,25; 15,75]	<0,05
% zmiana poziomu cholesterolu LDL [mg/dl] ^a	25 (29,3)	12 (22,6)	13,0 [9,22; 16,78]	<0,05
Zmiana poziomu cholesterolu HDL [mg/dl] ^a	13 (14,4)	4 (11,0)	9,0 [7,15; 10,85]	<0,05
% zmiana poziomu cholesterolu HDL [mg/dl] ^a	24 (26,5)	9 (20,1)	15,0 [11,60; 18,40]	<0,05
Stosunek LDL:HDL ^a	0,0 (0,6)	0,1 (0,5)	-0,1 [-0,18; -0,02]	<0,05
% zmiana stosunku LDL:HDL ^a	3,8 (30,8)	6,0 (24,5)	-2,2 [-6,21; 1,81]	>0,05

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

a) wartości na czczo, dane niedostępne dla wszystkich pacjentów. W referencji nie podano dla jakiej liczby pacjentów dostępne były dane, zatem w obliczeniach uwzględniono populację ITT.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie filgotynibu+MTX w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, w porównaniu z adalimumabem+MTX wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie zmian:**

- poziomu hemoglobiny;
- liczby neutrofilów;
- liczby płytek krwi,
- poziomu kreatyniny;
- poziomu aminotransferazy alaninowej;
- % zmiany stosunku cholesterolu LDL do HDL;

w 52 tygodniu terapii.

Wykazano **natomiast istotne statystycznie ($p<0,05$):**

- zwiększenie poziomu kinazy kreatynowej oraz aminotransferazy asparaginianowej;
- wzrost (w tym %) poziomu cholesterolu LDL i HDL
- obniżenie stosunku cholesterolu LDL do HDL

w 52 tygodniu terapii, w wyniku zastosowania filgotynibu+MTX względem adalimumabu+MTX.

Większość nieprawidłowości w zakresie liczby białych krwinek cechowała się 1-2. stopniem nasienia, była niezwiązana z infekcją i ustąpiła podczas badań kontrolnych. Nie zaobserwowano zmian liczby płytek krwi o ≥ 3 stopniu nasilenia 0.

Tabela 19. Bezpieczeństwo stosowania filgotynibu+MTX w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, zmiany parametrów laboratoryjnych po 52 tygodniach względem wartości wyjściowych, wśród pacjentów stosujących placebo a następnie zrandomizowanych do leczenia filgotynibem w dawce 200 mg/1x dobę (dane dla okresu leczenia filgotynibem) [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +MTX N=475, Średnia (SD)
Zmiana poziomu hemoglobiny [g/l]	5 (9)
Zmiana liczby neutrofilów, [x10 ⁹ /l]	-0,8 (1,8)
Zmiana liczby limfocytów, [x10 ⁹ /l]	-0,1 (0,5)
Zmiana liczby płytek krwi, [x10 ⁹ /l]	-17 (59,2)
Zmiana poziomu aminotransferazy alaninowej [U/l]	5 (25,3)
Zmiana poziomu aminotransferazy asparaginianowej [U/l]	6 (18,9)
Zmiana poziomu kreatyniny, [mg/dl]	0,1 (0,1)
Zmiana poziomu kinazy kreatynowej [U/l]	57 (163,6)
Zmiana poziomu cholesterolu LDL [mg/dl] ^a	13 (29,6)
% zmiana poziomu cholesterolu LDL [mg/dl] ^a	13 (22,9)
Zmiana poziomu cholesterolu HDL [mg/dl] ^a	12 (11,7)
% zmiana poziomu cholesterolu HDL [mg/dl] ^a	24 (22,6)
Stosunek LDL:HDL ^a	-0,2 (0,6)
% zmiana stosunku LDL:HDL ^a	-6,5 (23,0)

a) wartości na czczo, dane niedostępne dla wszystkich pacjentów.

5.1.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ FILGOTYNIBU W PORÓWNIANIU DO PLACEBO W LECZENIU PACJENTÓW Z RZS, LECZONYCH WCZEŚNIEJ BIOLOGICZNYMI DMARDs

Badanie FINCH 2 [5]-[8] było podwójnie zaślepionym, randomizowanym, wielośrodkowym badaniem klinicznym III fazy, przeprowadzonym w układzie grup równoległych. Bazując na kryteriach włączenia, w badaniu uczestniczyli dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym RZS, o nasileniu od umiarkowanym do ciężkiego, pomimo stosowania csDMARDs i nieodpowiednią odpowiedzią lub nietolerancją 1 lub więcej wcześniej stosowanych bDMARDs.

Spśród 688 pacjentów wstępnie wyselekcjonowanych do udziału w badaniu, 449 spełniło predefiniowane kryteria włączenia do badania i zostało zrandomizowanych w stosunku 1:1:1 do grup:

- badanej I (N=148), w której chorzy stosowali filgotynib w dawce 200 mg/1x dobę, doustnie,
- badanej II (N=153), w której chorzy stosowali filgotynib w dawce 100 mg/1x dobę, doustnie,
- kontrolnej (N=148), w której chorzy stosowali placebo.

W czasie uczestnictwa w badaniu pacjenci stosowali jednocześnie przyjmowane dotychczas csDMARDs, w stałych dawkach; dozwolone było także jednoczesne stosowanie stałych dawek niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub glikokortykosteroidów (GKS; w dawce ≤10 mg/dobę prednizonu lub ekwiwalentu). Okres leczenia i obserwacji wynosił 24 tygodnie [5].

Podsumowanie metodologii zidentyfikowanego badania RCT przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Opis metodyki badania FINCH 2 [5]-[8].

Opis metodyki badania	Badanie o akronimie FINCH 2
Metodyka badania	Badanie eksperymentalne fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe, przeprowadzone w układzie grup równoległych (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> względem placebo).
Populacja	Dorośli pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim RZS, pomimo leczenia MTX (nieodpowiednią odpowiedzią na bDMARDs i csDMARDs), N=449. <u>Najważniejsze kryteria włączenia/wykluczenia:</u> - pacjenci w wieku ≥18 lat w momencie wyrażenia zgody na udział w badaniu, z diagnozą RZS; - ≥6 obrzękniętych stawów (SJC66) i ≥6 tkliwych stawów (TJC68) w czasie wizyt przesiewowych i <i>baseline</i> , poziom CRP w surowicy ≥4 mg/l w ocenie centralnej, w czasie etapu przesiewowego; - aktywne RZS pomimo stosowania csDMARDs i nieodpowiednia odpowiedź lub nietolerancja 1 lub więcej wcześniej stosowanych bDMARDs. Wykluczano pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem JAK
Grupa badana I	Filgotynib w dawce 200 mg/1x dobę, doustnie; N= 148 Dawkowanie zgodne z ChPL Jyseleca® [35]. Pacjenci równocześnie stosowali csDMARDs.
Grupa badana II	Filgotynib w dawce 100 mg/1x dobę, doustnie; N= 153 Dawkowanie niezarejestrowane, niestanowiące przedmiotu analizy. Pacjenci równocześnie stosowali csDMARDs.
Grupa kontrolna	Placebo, N=148.

Opis metodyki badania	Badanie o akronimie FINCH 2
	Pacjenci równocześnie stosowali csDMARDs.
Okres leczenia/obserwacji	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 24 tygodnie.
Oceniane punkty końcowe	Główny punkt końcowy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami <i>American College of Rheumatology 20 (ACR20)</i> w 12 tygodniu
	Pozostałe oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> - ocena jakości życia w kwestionariuszu HAQ-DI (ang. <i>Health Assessment Questionnaire-Disability Index</i>), - odsetek pacjentów z DAS28 (CRP) $\leq 3,2$ i z $< 2,6$; - zmiana wyniku w SF-36 (komponenty dotyczącej funkcjonowania fizycznego); <ul style="list-style-type: none"> - zmiana wyniku w skali - ocena zmęczenia w skali <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F)</i>; - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie ACR50, ACR70; - odsetek pacjentów z poprawą TJC68 i SJC66 o co najmniej 20%, 50% i 70%; (jak również SJC28 i TJC28); <ul style="list-style-type: none"> - ocena nasilenia bólu [skala VAS 100 mm]; - ocena nasilenia choroby wg pacjenta i lekarza [skala VAS 100 mm]; <ul style="list-style-type: none"> - zmiana wyniku DAS28 CRP; - zmiana CDAI i SDAI; - odpowiedź na leczenie wg ACR-N i EULAR; - ocena produktywności i aktywności (wg <i>Activity Impairment Questionnaire for Rheumatoid Arthritis</i>); - ocena jakości życia w SF-36 (komponenta fizyczna) i EQ-5D (ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions scores</i>);
	Profil bezpieczeństwa – utrata z badania, utrata z powodu zdarzeń niepożądanych, częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych (kodowanych zgodnie ze Słownikiem Medycznym do Czynności Regulacyjnych [ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities; MedDRA</i>] wersją 21.0 i wspólnymi Kryteriami Terminologii dla Zdarzeń Niepożądanych [ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE</i>], wersji 4.0) ogółem i poszczególnych, częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania
Metodyka oceny punktów końcowych	W badaniu wyniki przedstawiono w populacji ITT (określonej w badaniu jako FAS, ang. <i>Full analysis set</i>), tj. w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia.
Przyjęta wielkość próby i sposób raportowania wyników dla punktów końcowych	<p>Próba 141 pacjentów w każdej grupie (łącznie 423) miała na celu zapewnienie 90% mocy w celu wykrycia różnicy 0,25 między filgotynibem a placebo w zmianie od wartości początkowej w HAQ-DI w 12. tygodniu i w celu zapewnienia ponad 90% mocy wykrywania wzrostu wskaźnika odpowiedzi ACR20 o 25% do 45% między grupami leczonymi placebo i filgotynibem. Pierwszorzędowe i kluczowe drugorzędowe punkty końcowe zostały przetestowane zgodnie z hierarchiczną zasadą testowania.</p> <p><u>Metody statystyczne stosowane w badaniu do porównania wyników dla grupy badanej i kontrolnej:</u></p> <p>Porównanie filgotynibu z placebo przeprowadzono z zastosowaniem regresji logistycznej z uwzględnieniem leczenia i stratyfikacji (tj. obszar geograficzny, wcześniejsza ekspozycja na liczbę bDMARD i obecność czynnika reumatoidalnego lub przeciwciała przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi podczas badania przesiewowego) uwzględnionych w modelu z imputacją braku odpowiedzi na leczenie (ang. <i>model with nonresponder imputation, NRI</i>) dla ACR i innych binarnych punktów końcowych.</p> <p>Pacjentów z brakującymi binarnymi punktami końcowymi uznawano za nieodpowiadających na leczenie. Podano wartość P z modelu regresji logistycznej. Do oceny efektu leczenia dla ciągłych punktów końcowych z wartością wyjściową, czynnikami stratyfikacji (obszar geograficzny, ilość wcześniejszej ekspozycji na bDMARDs oraz obecność czynnika reumatoidalnego lub przeciwciała przeciw peptydowi antycyklicznemu badania przesiewowe), leczenie, wizyta i interakcja leczenia po wizycie uwzględniano jako efekty stałe a czas jako efekt losowy. Porównanie leczenia dla innych drugorzędowych punktów końcowych nie zostało skorygowane o wielokrotność i przedstawiono nominalne wartości P, które należy interpretować jako eksploracyjne.</p>

Większość pacjentów (81,9%) otrzymywała jednocześnie MTX w pierwszym dniu podania przydzielonej terapii, a średnia (SD) dawka MTX wynosiła 15,8 (5,25) mg/tydzień. Większość zarejestrowanych pacjentów pochodziła ze Stanów Zjednoczonych (255 pacjentów; 56,9%) i Europy (103; 23,0%). Pacjenci, którzy nie osiągnęli 20% lub większego obniżenia liczby obrzękniętych i tkliwych stawów w 14. tygodniu mogła przejść do grupy standardowej opieki. Liczba osób, które nie odpowiedziały na leczenie w 14. tygodniu, wyniosła 12 (8,2%) dla filgotynibu w dawce 200 mg; 14 (9,2%) dla filgotynibu w dawce 100 mg i 23 (18,2%) dla placebo. Piętnastu (10,2%), 23 (15%) i 29 (19,6%) pacjentów opuściło, odpowiednio, wizytę w 14. tygodniu w celu ustalenia liczby tkliwych i obrzękniętych stawów, a ich status odpowiedzi był oceniany w 12. lub 16. tygodniu. Ogółem w grupie leczonej filgotynibem w dawce 200 mg leczenie przerwało 18 (12,2%) pacjentów (147 uwzględniono w analizie danych), w grupie leczonej filgotynibem w dawce 100 mg - 33 (21,6%) chorych przerwało leczenie (153 uwzględniono w analizie danych) a w grupie kontrolnej - 51 (34,5%) przerwało leczenie (148 uwzględniono w analizie danych) [5]. **Z uwagi na cel, w Analizie klinicznej przedstawiono dane z grupy badanej I, w której filgotynib stosowano zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem, tj. 200 mg/1x dobę, oraz z grupy kontrolnej leczonej placebo.**

5.1.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ FILGOTYNIBU U PACJENTÓW Z RZS, LECZONYCH WCZEŚNIEJ NA BIOLOGICZNYMI DMARDs

Główny punkt końcowy

Główny punkt końcowy badania stanowił odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie definiowaną zgodnie z kryteriami ACR20 w 12 tygodniu terapii [5].

Tabela 21. Skuteczność kliniczna filgotynibu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii bDMARDs (analiza ITT) – główny punkt końcowy [5], [7], [8].

Punkt końcowy	Okres leczenia	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +csDMARDs N=147	Grupa kontrolna Placebo +csDMARDs N=148	Różnica vs placebo, % [95% CI]^ RB [95% CI]*	Wartość ć p	NNT [95% CI]*
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20, % [95% CI] (główny punkt końcowy)	12 tygodni	66,0% [58,0%; 74,0%], n=97*	31,1% [23,3%; 38,9%], n=46*	34,9% [23,5%; 46,3%]^ RB=1,44 [1,07; 1,95]	<0,001 ^ <0,05*	8 [5;37]

*Wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej, ^wartości podane w referencji.

Przeprowadzona analiza (zarówno przez Autorów Analizy jak i w publikacji referencyjnej) wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, po niepowodzeniu bDMARDs stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1xdobę w porównaniu z placebo, **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 w**

okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni, co oznacza, że w badaniu osiągnięto główny punkt końcowy (główny cel badania).

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie w populacji pacjentów filgotynibu zamiast placebo spowoduje, że 1 pacjent na 8 uzyska odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20, w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

Istotna statystycznie przewaga filgotynibu stosowanego w dawce 200 mg nad placebo w zakresie odpowiedzi na leczenie wg ACR20 widoczna była już od 2 tygodnia terapii.

Kluczowe, dodatkowe punkty końcowe

Kluczowe dodatkowe punkty końcowe stanowiły: zmiana wyniku HAQ-DI, zmiana wyniku w SF-36, zmiana wyniku FACIT-F względem wartości wyjściowych oraz odsetek pacjentów, który uzyskał wartość DAS28-CRP $\leq 3,2$ i $< 2,6$ po 12 i 24 tygodniu terapii [5].

Tabela 22. Skuteczność kliniczna filgotynibu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii bDMARDs (analiza ITT) – kluczowe, dodatkowe ciągłe punkty końcowe [5], [7], [8].

Punkt końcowy	Okres leczenia/ obserwacji	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +csDMARDs	Grupa kontrolna Placebo +csDMARDs	Średnia różnica LS vs placebo, LS [95% CI]^	Wartość p^
Zmiana wyniku HAQ-DI, względem wartości wyjściowych, średnia (SD)	12 tygodni	-0,55 (0,59) N=137	-0,23 (0,55) N=140	-0,32 [-0,45; -0,19]	<0,001
	24 tygodnie	-0,75 (0,62) N=123	-0,42 (0,60) N=92	-0,36 [-0,51; -0,21]	<0,001
Zmiana wyniku w SF-36 – dla komponenty fizycznej, względem wartości wyjściowych, średnia (SD)	12 tygodni	7,6 (7,68) N=141	3,6 (8,16) N=133	4,3 [2,5; 6,1]	<0,001
Zmiana wyniku w FACIT-F, względem wartości wyjściowych, średnia (SD)	12 tygodni	9,6 (11,24) N=140	4,5 (10,37) N=132	5,0 [SE=1,19]	<0,001
	24 tygodnie	11,6 (11,67) N=122	7,0 (10,23) N=90	4,6 (SE=1,28)	<0,001

^wartości podane w referencji.

Średnia LS (ang. *least squares*) – średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów.

Przeprowadzona analiza wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, po niepowodzeniu bDMARDs, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1xdobę w porównaniu z placebo, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą poprawą wyniku w skali/kwestionariuszu:**

- HAQ-DI w okresie obserwacji wynoszącym 12 i 24 tygodnie;
- SF-36 (dla komponenty fizycznej) w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni;
- FACIT-F w okresie obserwacji wynoszącym 12 i 24 tygodnie.

Istotna przewaga filgotynibu stosowanego w dawce 200 mg nad placebo w zakresie zmiany wartości DAS28-CRP widoczna była już od 2 tygodnia terapii.

Tabela 23. Skuteczność kliniczna filgotynibu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii bDMARDs (analiza ITT) – kluczowe, dodatkowe dychotomiczne punkty końcowe [5], [7], [8].

Punkt końcowy	Okres leczenia/ obserwacji	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +csDMARDs	Grupa kontrolna Placebo +csDMARDs	Średnia % różnica [95% CI]^ / RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Pacjenci z redukcją wyniku HAQ-DI o $\geq 0,22$, n/N (%)	12 tygodni	96*/144 (66,7%)	64*/144 (44,4%)	Średnia % różnica: 22,2% [10,3; 34,1] RB=1,50 [1,21; 1,87]	<0,001 ^ <0,05*	5 [4; 10]
	24 tygodnie	99*/144 (68,8%)	51*/144 (35,4%)	Średnia % różnica: 33,3% [21,8; 44,9] RB=1,94 [1,53; 2,50]	<0,001 ^ <0,05*	4 [3; 5]
Pacjenci z redukcją wartości DAS28-CRP do $\leq 3,2$, n/N (%)	12 tygodni	60*/147 (40,8%)	23*/148 (15,5%)	Średnia % różnica: 25,3% [14,7; 35,8] RR=2,63 [1,74; 4,02]	<0,001 ^ <0,05*	4 [3; 7]
	24 tygodnie	66*/136 (48,3%)	27*/128 (20,9%)	Średnia % różnica: 27,4% [16,3; 38,4] RR=2,30 [1,59; 3,38]	<0,001 ^ <0,05*	4 [3; 7]
Pacjenci z redukcją wartości DAS28-CRP do $< 2,6$, n/N (%)	12 tygodni	33*/147 (22,4%)	12*/148 (8,1%)	Średnia % różnica: 14,3% [5,6; 23,1] RR=2,77 [1,51; 5,13]	<0,001 ^ <0,05*	7 [5; 16]
	24 tygodnie	42*/136 (30,6%)	16*/128 (12,2%)	Średnia % różnica: 18,5% [8,6; 28,3] RR=2,47 [1,49; 4,17]	<0,001 ^ <0,05*	6 [4; 12]

N – najprawdopodobniej liczba pacjentów poddanych analizie. *wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji; ^wartości podane w referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, po niepowodzeniu bDMARDs, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1xdobę w porównaniu z placebo, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym prawdopodobieństwem uzyskania:**

- redukcji wyniku w HAQ-DI o $\geq 0,22$ w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni (NNT=5; co oznacza, że podanie filgotynibu zamiast placebo u 1 pacjenta na 5 leczonych, spowoduje redukcję wyniku HAQ-DI o $\geq 0,22$ w analizowanym okresie obserwacji);

- redukcji wyniku w HAQ-DI o $\geq 0,22$ w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie (NNT=4; co oznacza, że podanie filgotynibu zamiast placebo u 1 pacjenta na 4 leczonych, spowoduje redukcję wyniku HAQ-DI o $\geq 0,22$ w analizowanym okresie obserwacji);
- wartości DAS28-CRP $\leq 3,2$ w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie (NNT=4; co oznacza, że podanie filgotynibu zamiast placebo u 1 pacjenta na 4 leczonych, spowoduje redukcję wyniku DAS28-CRP do wartości $\leq 3,2$ w analizowanym okresie obserwacji);
- wartości DAS28-CRP $\leq 3,2$ w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni (NNT=4; co oznacza, że podanie filgotynibu zamiast placebo u 1 pacjenta na 4 leczonych, spowoduje redukcję wyniku DAS28-CRP do wartości $\leq 3,2$ w analizowanym okresie obserwacji);
- wartości DAS28-CRP $< 2,6$ w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni (NNT=7 co oznacza, że podanie filgotynibu zamiast placebo u 1 pacjenta na 7 leczonych, spowoduje redukcję wyniku DAS28-CRP do wartości $< 2,6$ w analizowanym okresie obserwacji);
- wartości DAS28-CRP $\leq 3,2$ w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie (NNT=6; co oznacza, że podanie filgotynibu zamiast placebo u 1 pacjenta na 6 leczonych, spowoduje redukcję wyniku DAS28-CRP do wartości $< 2,6$ w analizowanym okresie obserwacji).

Pozostałe punkty końcowe

W wyniku terapii filgotynibem w dawce 200 mg w porównaniu z placebo odnotowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg kryteriów ACR50 od 4 tygodnia, terapii, a w przypadku odpowiedzi na leczenie wg ACR70 – od 8 tygodnia terapii [5].

Tabela 24. Skuteczność kliniczna filgotynibu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii bDMARDs (analiza ITT) – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20, ACR50 i ACR70 [5], [7], [8].

Punkt końcowy	Okres leczenia	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +csDMARDs N=147	Grupa kontrolna Placebo +csDMARDs N=148	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20, n (%)	24 tygodnie	102*(69,4%)	51*(34,5%)	2,01 [1,59; 2,60]	$<0,001$ ^ $<0,05^*$	3 [3; 5]
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR50, n (%)	12 tygodni	63* (42,9%)	22*(14,9%)	2,88 [1,90; 4,44]	$<0,001$ ^ $<0,05^*$	4 [3; 6]
	24 tygodnie	67*(45,6%)	28*(18,9%)	2,41 [1,67; 3,53]	$<0,001$ ^ $<0,05^*$	4 [3; 7]
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR70, n (%)	12 tygodni	32*(21,8%)	10*(6,8%)	3,22 [1,68; 6,27]	$<0,001$ ^ $<0,05^*$	7 [5; 14]
	24 tygodnie	47*(32,0%)	12*(8,1%)	3,94 [2,22; 7,11]	$<0,001$ ^ $<0,05^*$	5 [4; 7]

*Wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej, ^wartość podana w referencji.

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie filgotynibu zamiast placebo spowoduje, że 1 pacjent na:

- 3 uzyska odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 w 24 tygodniu terapii;
- 4 uzyska odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50 w 12 tygodniu terapii;
- 4 uzyska odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50 w 24 tygodniu terapii;
- 7 uzyska odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR70 w 12 tygodniu terapii;
- 5 uzyska odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50 w 24 tygodniu terapii.

Pacjenci otrzymujący filgotynib wykazywali znacznie większą poprawę DAS28-CRP w czasie trwania badania, w porównaniu z placebo. Ponadto zastosowanie filgotynibu w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie statystycznie lepszymi wskaźnikami odpowiedzi wg ACR w 12. i 24. tygodniu, CDAI i SDAI oraz wskaźnikami niskiej aktywności choroby i remisji [5].

Tabela 25. Skuteczność kliniczna filgotynibu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii bDMARDs (analiza ITT) – CDAI, SDAI [5], [7], [8].

Punkt końcowy	Okres leczenia	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +csDMARDs	Grupa kontrolna Placebo +csDMARDs	Średnia LS [95% CI]^ /WMD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana CDAI względem wartości wyjściowych, średnia (SD)	12 tygodni	-26,2 (15,04) N=132	-17,3 (15,22) N=128	LS=-9,5 [-12,6; -6,5] WMD=-8,9 [-12,58; -5,22]	<0,001 ^ <0,05*
	24 tygodnie	-30,9 (13,77) N=122	-25,4 (14,40) N=92	LS=-8,7 [-11,9; -5,5] WMD=-5,5 [-9,3; -1,70]	<0,001 ^ <0,05*
Zmiana SDAI względem wartości wyjściowych, średnia (SD)	12 tygodni	-27,6 (15,54) N=131	-17,2 (15,52) N=127	LS=-10,7 [-13,8; -7,5] WMD=-10,4 [-14,19; -6,61]	<0,001 ^ <0,05*
	24 tygodnie	-32,1 (14,41) N=120	-24,9 (14,84) N=88	LS=-10,1 [-13,5; -6,8] WMD=-7,2 [-11,21; -3,18]	<0,001 ^ <0,05*

*Wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej. ^wartości podane w publikacji referencyjnej. Średnia LS – średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów.

Pacjenci otrzymujący filgotynib mieli istotnie statystycznie lepsze wyniki w HAQ-DI i innych elementach składowych ocenianych w odpowiedzi na leczenie wg ACR (tj. TJC68, SJC66, oceny stanu wg pacjenta i lekarza, nasilenia bólu, poziomu CRP), od 4 tygodnia terapii do zakończenia badania [5], [7].

Parametr ACR-N (ang. *American College of Rheumatology N Percent Improvement*) definiuje się jako najmniejszą procentową poprawę w stosunku do wartości wyjściowych w obręku i tkliwych stawach oraz medianę następujących 5 elementów (PGA, SGA, ocena bólu pacjenta, HAQ-DI i hsCRP); przyjmuje wartości od 0 do 100%, a wyższa wartość procentowa oznacza poprawę stanu pacjenta [7].

Tabela 26. Skuteczność kliniczna filgotynibu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii bDMARDs (analiza ITT) – procent poprawy wg ACR-N, [7], [8].

Punkt końcowy	Okres leczenia	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +csDMARDs	Grupa kontrolna Placebo +csDMARDs	WMD [95% CI]*	Wartość p*
ACR-N, średnia (SD)	12 tygodni	43,4% (29,26) N=128	19,7% (54,44) N=123	23,7 [12,79; 34,61]	<0,05
	24 tygodnie	53,5% (27,52) N=117	31,9% (29,52) N=86	26,6 [13,70; 29,50]	<0,05

ACR-N - ang. *American College of Rheumatology N Percent Improvement*; *wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, po niepowodzeniu bDMARDs, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1xdobę w porównaniu z placebo, **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) wyższą procentową poprawą ACR-N**, w okresie obserwacji wynoszącym 12 i 24 tygodnie.

W badaniu oceniano odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg kryteriów EULAR, zgodnie z którymi:

- dobra odpowiedź: DAS28(CRP) na wizycie $\leq 3,2$ i poprawa od wartości wyjściowej $> 1,2$;
- umiarkowana odpowiedź: DAS28(CRP) na wizycie $\leq 3,2$ i poprawa od wartości wyjściowej $> 0,6$ i $\leq 1,2$; DAS28(CRP) na wizycie $> 3,2$ i $\leq 5,1$ oraz poprawa od wartości wyjściowej $> 0,6$; DAS 28(CRP) na wizycie $> 5,1$ i poprawa od wartości wyjściowej $> 1,2$;
- brak odpowiedzi: DAS28(CRP) na wizycie $\leq 5,1$ i poprawa od wartości wyjściowej $\leq 0,6$; DAS 28(CRP) $> 5,1$ podczas wizyty i poprawa od wartości wyjściowej $\leq 1,2$ [7].

Tabela 27. Skuteczność kliniczna filgotynibu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii bDMARDs (analiza ITT) – pacjenci z odpowiedzią na leczenie wg kryteriów EULAR [7], [8].

Punkt końcowy	Okres leczenia	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +csDMARDs	Grupa kontrolna Placebo +csDMARDs	RB/RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NH [95% CI]*
Dobra odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR, n/N (%)	12 tygodni	58/136 (42,6%)	23/128 (18,0%)	RB=2,37 [1,58; 3,62]	<0,05	NNT=5 [3; 8]
Umiarkowana odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR, n/N (%)		65/136 (47,8%)	51/128 (39,8%)	RB=1,20 [0,92; 1,59]	>0,05	-
Brak odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR, n/N (%)		13/136 (9,6%)	54/128 (42,2%)	RR=0,23 [0,13; 0,39]	<0,05	NNT=4 [3; 5]
Dobra odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR, n/N (%)	24 tygodnie	70/121 (57,9%)	31/88 (35,2%)	RB=1,65 [1,21; 2,29]	<0,05	NNT=5 [3; 12]
Umiarkowana odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR, n/N (%)		43/121 (35,5%)	45/88 (51,1%)	RB=0,69 [0,51; 0,95]	<0,05	NNH=6 [3; 49]

Punkt końcowy	Okres leczenia	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +csDMARDs	Grupa kontrolna Placebo +csDMARDs	RB/RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NH [95% CI]*
EULAR, n/N (%)						
Brak odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR, n/N (%)		8/121 (6,6%)	12/88 (13,6%)	RR=0,48 [0,21; 1,11]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, po niepowodzeniu bDMARDs, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1xdobę w porównaniu z placebo, **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) wyższym prawdopodobieństwem:**

- uzyskania dobrej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR w czasie 12 tygodni terapii (NNT=5);
- uzyskania dobrej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR w czasie 24 tygodni terapii (NNT=4);

oraz istotnie statystycznie (p<0,05) niższym prawdopodobieństwem:

- uzyskania braku odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR w czasie 12 tygodni terapii (NNT=4);
- uzyskania umiarkowanej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR w czasie 24 tygodni terapii (NNH=6).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic (p>0,05) pomiędzy grupami pod względem prawdopodobieństwa uzyskania umiarkowanej odpowiedzi na leczenie po 12 tygodniach terapii i braku odpowiedzi na leczenie po 24 tygodniach terapii.

Tabela 28. Skuteczność kliniczna filgotynibu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii bDMARDs (analiza ITT) – zmiana wyniku SF-36 (komponenta psychiczna), [7], [8], 0.

Punkt końcowy	Okres leczenia	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +csDMARDs	Grupa kontrolna Placebo +csDMARDs	Średnia LS [95% CI]^	Wartość p^
Zmiana wyniku SF-36 względem wartości wyjściowych- komponenta psychiczna, średnia (SD)	12 tygodni	5,3 (10,60) N=141	3,7 (9,17) N=133	2,1 [0,0; 4,1]	0,045
	24 tygodnie	6,5 (12,50) N=122	4,3 (9,44) N=92	1,9 [-0,5; 4,2]	0,12

^wartości podane w referencji. Średnia LS – średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów.

Przeprowadzona analiza wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, po niepowodzeniu bDMARDs, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1xdobę w porównaniu z placebo, **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) wyższą poprawą komponenty psychicznej** jakości życia w skali SF-36 w 12 tygodniu terapii, natomiast w 24 tygodniu terapii nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

W przypadku jakości życia ocenianej w skali EQ-5D-5L w czasie trwania badania (w 12 i 24 tygodniu terapii) w wyniku terapii filgotynibem w porównaniu z placebo odnotowano poprawę:

- mobilności (tzn. liczbowo mniej pacjentów raportowało poważne i umiarkowane problemy w tym zakresie) w porównaniu z grupą stosującą placebo;
- w samoopiece (tzn. liczbowo więcej pacjentów nie miało żadnych problemów w tym zakresie a liczbowo mniej pacjentów miało poważne i umiarkowane trudności);
- w codziennej aktywności (tzn. liczbowo więcej pacjentów nie miało żadnych problemów w tym zakresie a liczbowo mniej pacjentów miało poważne i umiarkowane trudności);
- bólu/dyskomfortu (tzn. liczbowo więcej pacjentów nie miało żadnych problemów w tym zakresie a liczbowo mniej pacjentów miało poważne i umiarkowane trudności).

W zakresie lęku/depresji wyniku uzyskane w obu grupach były zasadniczo zbliżone.

Ocenę aktualnego stanu zdrowia przeprowadzono z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D-VAS (gdzie wartość 100 oznacza idealne zdrowie, a 0 – najgorsze możliwe) [7].

Tabela 29. Skuteczność kliniczna filgotynibu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii bDMARDs (analiza ITT) – zmiana wyniku EQ-5D-VAS [7], [8].

Punkt końcowy	Okres leczenia	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +csDMARDs	Grupa kontrolna Placebo +csDMARDs	Średnia LS [95% CI]^	Wartość p^
Zmiana wyniku EQ-5D-VAS względem wartości wyjściowych, średnia (SD)	12 tygodni	17,0 (30,9) N=140	12,0 (26,5) N=132	8,0 [3,0; 13,0]	0,003
	24 tygodnie	22,0 (30,8) N=122	17,0 (25,4) N=90	9,0 [3,0; 15,0]	0,002

^wartości podane w referencji. Średnia LS – średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów.

Przeprowadzona analiza wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, po niepowodzeniu bDMARDs, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1xdobę w porównaniu z placebo, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) wyższą poprawą aktualnego stanu zdrowia, ocenianego w kwestionariuszu EQ-5D-VAS w 12 i 24 tygodniu terapii.**

Ocena aktywności zawodowej przeprowadzano w kwestionariuszu *Work Productivity and Activity Impairment-Rheumatoid Arthritis* (WPAI-RA), w którym wyższy wynik oznacza większą niesprawność i mniejsza produktywność [7].

Tabela 30. Skuteczność kliniczna filgotynibu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii bDMARDs (analiza ITT) – ocena aktywności zawodowej [7], [8].

Punkt końcowy	Okres leczenia	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +csDMARDs	Grupa kontrolna Placebo +csDMARDs	WMD [95% CI]*	Wartość p*
WPAI-RA [absenteizm] % opuszczonego czasu pracy; średnia zmiana względem wartości wyjściowych (SD)	12 tygodni	-3,6 (17,60) N=31	3,8 (18,40) N=40	-7,4 [-15,87; 1,07]	>0,05
	24 tygodnie	-4,6 (22,50) N=29	3,7 (25,13) N=25	-8,3 [-21,00; 4,40]	>0,05
WPAI-RA [prezenteizm] % nieefektywnego czasu pracy; średnia zmiana względem wartości wyjściowych (SD)	12 tygodni	-20,0 (25,56) N=31	-10,8 (20,32) N=38	-9,2 [-20,02; 1,62]	>0,05
	24 tygodnie	-18,6 (22,48) N=29	-20,0 (31,36) N=25	1,4 [-13,01; 15,81]	>0,05
WPAI-RA - % ogólnego upośledzenia wydajności pracy, średnia zmiana względem wartości wyjściowych (SD)	12 tygodni	-22,8 (29,20) N=31	-8,3 (20,16) N=38	-14,5 [-26,18; -2,82]	<0,05
	24 tygodnie	-20,5 (26,20) N=29	-16,7 (33,28) N=25	-3,8 [-19,68; 12,08]	>0,05
WPAI-RA - % upośledzenia aktywności, średnia zmiana względem wartości wyjściowych (SD)	12 tygodni	-25,0 (26,81) N=140	-11,3 (25,75) N=132	-13,7 [-19,95; 7,44]	<0,05
	24 tygodnie	-32,5 (27,37) N=122	-18,4 (31,23) N=90	-14,1 [-22,12; -6,18]	<0,05

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, po niepowodzeniu bDMARDs, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1xdobę w porównaniu z placebo, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$)** różnic w zakresie absenteizmu i prezenteizmu szacowanych w kwestionariuszu WPAI-RA, po 12 i 24 tygodniach terapii oraz ogólnego upośledzenia wydajności pracy po 24 tygodniach terapii. **Odnotowano jednakże istotną statystycznie ($p < 0,05$) poprawę w zakresie oceny ogólnego upośledzenia wydajności pracy po 12 tygodniach terapii i redukcję upośledzenia aktywności po 12 i 24 tygodniach terapii.**

Analizy w podgrupach

Analiza wykazała, że wskaźniki odpowiedzi ACR20 w 12 tygodniu terapii, u pacjentów stosujących wcześniej 3 lub więcej bDMARDs wynosiły 70,3% i 17,6% dla pacjentów otrzymujących odpowiednio filgotynib w dawce 200 mg lub placebo (różnica vs placebo: 52,6% [95% CI, 30,3%-75,0%] $p < 0,001$ vs placebo). Podobnie, w subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej < 3 bDMARDs (nominalne $p < 0,001$), 2 bDMARDs (nominalne $p < 0,01$) czy 1 bDMARD (nominalne $p < 0,01$), istotnie wyższy odsetek pacjentów leczonych filgotynibem uzyskał odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20, w 12 tygodniu terapii.

Tabela 31. Skuteczność kliniczna filgotynibu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii bDMARDs – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20, w zależności od liczby stosowanych wcześniej bDMARDs [5].

Subpopulacja	Okres leczenia/ obserwacji	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +csDMARDs	Grupa kontrolna Placebo +csDMARDs	Wartość p (nominalna)^
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20				
Pacjenci stosujący wcześniej ≥3 bDMARDs, %	12 tygodni	70,3%	17,6%	<0,001
Pacjenci stosujący wcześniej <3 bDMARDs, %	12 tygodni	64,5%	35,1%	<0,001
Pacjenci stosujący wcześniej 2 bDMARDs, %	12 tygodni	70,3%	33,3%	<0,01
Pacjenci stosujący wcześniej 1 bDMARDs, %	12 tygodni	61,6%	36,4%	<0,01

^wartości podane w referencji.

Wyniki w zakresie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20, poprawa wartości HAQ-DI oraz odsetek pacjentów z wynikiem DAS28-CRP <2,6 po 24 tygodniach terapii były zasadniczo spójne z wynikami analizy głównej, niezależnie od regionu geograficznego.

W referencji [6] przedstawiono analizę wyników badania FINCH 2, w subpopulacji pacjentów z Japonii, którzy stanowili zaledwie 40 z 449 chorych uczestniczących w badaniu. Z uwagi na fakt, że subpopulacja ta nie jest bezpośrednim celem analiz, odstąpiono od szczegółowego omówienia uzyskanych w niej wyników, podając jedynie ogólne wnioski.

Odsetek odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20 w subpopulacji japońskiej w 12. tygodniu terapii (pierwszorzędowy punkt końcowy) wyniósł odpowiednio 83,3% dla filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę w porównaniu z 30,8% dla placebo. Filgotynib wykazał się również większą skutecznością w porównaniu z placebo dla wszystkich kluczowych drugorzędowych punktów końcowych. Lek ten był dobrze tolerowany, podobnie jak w ogólnej populacji. Obie zastosowane dawki filgotynibu tj. 200 mg raz na dobę i 100 mg raz na dobę były skuteczne i ogólnie dobrze tolerowane przez japońskich pacjentów z czynnym RZS, opornym na leczenie bDMARDs [6].

5.1.2.2. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA FILGOTYNIBU U PACJENTÓW Z RZS, LECZONYCH WCZEŚNIEJ NA BIOLOGICZNYMI DMARDs

W czasie trwania badania nie odnotowano żadnego zgonu, a także przypadku aktywnej gruźlicy, infekcji oportunistycznej, nowotworu złośliwego, nieczerniakowego raka skóry, jak również perforacji żołądkowo-jelitowej.

Tabela 32. Bezpieczeństwo stosowania filgotynibu+csDMARDs w porównaniu z placebo+csDMARDs w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu bDMARDs, zdarzenia niepożądane w 0-12 tygodniu terapii oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych w 0-24 tygodniu (analiza ITT) [5].

Punkt końcowy	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +csDMARDs N=147 n (%)	Grupa kontrolna Placebo +csDMARDs N=148 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
TEAE	82 (55,8%)	80 (54,1%)	1,03 [0,84; 1,27]	>0,05	-
Najczęściej notowane TEAE (z częstością >5% w którejkolwiek z grup)					
Zapalenie nosogardzieli	9 (6,1%)	4 (2,7%)	2,27 [0,76; 6,82]	>0,05	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	6 (4,1%)	5 (3,4%)	1,21 [0,40; 3,66]	>0,05	-
Ból głowy	7 (4,8%)	2 (1,4%)	3,52 [0,85; 14,77]	>0,05	-
Zapalenie oskrzeli	5 (3,4%)	7 (4,7%)	0,72 [0,25; 2,10]	>0,05	-
Nudności	7 (4,8%)	4 (2,7%)	1,76 [0,56; 5,54]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	4 (2,7%)	4 (2,7%)	1,01 [0,28; 3,61]	>0,05	-
Przerwanie terapii z powodu TEAE	4 (2,7%)	3 (2,0%)	1,34 [0,34; 5,29]	>0,05	-
Zgon	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
TEAE szczególnego zainteresowania					
Infekcja	34 (23,1%)	27 (18,2%)	1,27 [0,81; 1,99]	>0,05	-
Herpes zoster (bez komplikacji)	1 (0,7%)	0 (0%)	Peto OR=7,44 [0,15; 374,94]	>0,05	-
Aktywna gruźlica	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Infekcja oportunistyczna	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Ciężka infekcja^a	1 (0,7%)	2 (1,4%)	0,53 [0,07; 3,81]	>0,05	-
Żyłne zdarzenie zakrzepowe	1 (0,7%) [zakrzepica żyły siatkówki]	0 (0%)	Peto OR=7,44 [0,15; 374,94]	>0,05	-
Nowotwory złośliwe (z wykluczeniem nieczerniakowego raka skóry)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Nieczerniakowy rak skóry	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (MACE)^b	0 (0%)	1 (0,7%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,87]	>0,05	-
Perforacja żołądkowo-jelitowa	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-

Punkt końcowy	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +csDMARDs N=147 n (%)	Grupa kontrolna Placebo +csDMARDs N=148 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w tygodniu 0-24, dowolnego stopnia nasilenia					
Obniżony poziom hemoglobiny	28 (19,0%)	43 (29,1%)	0,66 [0,43; 0,99]	>0,05	-
Obniżona liczba neutrofilów	17 (11,6%)	7 (4,7%)	2,45 [1,08; 5,61]	<0,05	NNH=14 [7; 160]
Obniżona liczba limfocytów	21 (14,3%)	19 (12,8%)	1,11 [0,63; 1,97]	>0,05	-
Obniżona liczba płytek krwi	1 (0,7%)	4 (2,7%)	0,25 [0,04; 1,65]	>0,05	-
Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej	34 (23,1%)	21 (14,2%)	1,63 [1,003; 2,67]	<0,05	NNH=11 [5; 2 707]
Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej	38 (25,9%)	18 (12,2%)	2,13 [1,29; 3,55]	<0,05	NNH=7 [4; 20]
Wzrost poziomu kreatyniny	12 (8,2%)	3 (2,0%)	4,03 [1,25; 13,11]	<0,05	NNH=16 [8; 79]
Wzrost poziomu kinazy kreatynowej	43 (29,3%)	16 (10,8%)	2,71 [1,62; 4,58]	<0,05	NNH=5 [3; 10]

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

TEAE (ang. *treatment-emergent adverse events*) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

a) Ciężkie infekcyjne zdarzenia niepożądane zdefiniowano jako wszystkich pacjentów z zakażeniami i infestacjami wg Klasyfikacja układów i narządów, dla których zostały one określone jako ciężkie zdarzenia niepożądane.

b) Pozytywnie rozstrzygnięte poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe, ocenione przez niezależną komisję oceniającą punkt końcowy bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie filgotynibu (+csDMARDs) w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu bDMARDs, w porównaniu z placebo (+csDMARDs) wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:**

- TEAE;
- poszczególnych, najczęściej notowanych TEAE, takich jak: zapalenie nosogardzieli, infekcji górnych dróg oddechowych, bólu głowy, zapalenia oskrzeli, nudności;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- przerwania terapii z powodu TEAE;
- TEAE szczególnego zainteresowania, takich jak: infekcje, *Herpes zoster* (bez komplikacji), ciężkich infekcji, żylnych zdarzeń zakrzepowych, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni (od 0 do 12. tygodnia terapii).

Przeprowadzona analiza wykazała również, że stosowanie filgotynibu (+csDMARDs) w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu bDMARDs, w porównaniu z placebo (+csDMARDs) wiąże się z **istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:**

- obniżenia poziomu hemoglobiny;
- obniżenia liczby limfocytów;

- obniżenia liczby płytek krwi;
o jakimkolwiek stopniu nasilenia, w czasie 0-24 tygodnia terapii (dane zbierane do 30 dni po ostatniej dawce leku).

Wykazano natomiast, że stosowanie filgotynibu (+csDMARDs) w porównaniu z placebo (+csDMARDs) wiąże się z **istotnie statystycznie (p<0,05) większym ryzykiem wystąpienia:**

- obniżenia liczby neutrofilów (NNH=14);
- wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej (NNH=11);
- wzrostu poziomu aminotransferazy asparaginianowej (NNH=7);
- wzrostu poziomu kreatyniny (NNH=16);
- wzrostu poziomu kinazy kreatynowej (NNH=5);

o jakimkolwiek stopniu nasilenia, w czasie 0-24 tygodnia terapii (dane zbierane do 30 dni po ostatniej dawce leku).

Tabela 33. Bezpieczeństwo stosowania filgotynibu+csDMARDs w porównaniu z placebo+csDMARDs w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu bDMARDs, w 0-24^a tygodniu terapii oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych w 0-24 tygodniu (analiza ITT) [5], [7], [8].

Punkt końcowy	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +csDMARDs N=147 n (%)	Grupa kontrolna Placebo +csDMARDs N=148 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
TEAE	102 (69,4%)	100 (67,6%)	1,03 [0,88; 1,20]	>0,05	-
Najczęściej notowane TEAE (z częstością >5% w którejkolwiek z grup)					
Zapalenie nosogardzieli	15 (10,2%)	7 (4,7%)	2,16 [0,93; 5,03]	>0,05	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	8 (5,4%)	6 (4,1%)	1,34 [0,50; 3,63]	>0,05	-
Ból głowy	8 (5,4%)	2 (1,4%)	4,03 [0,99; 16,59]	>0,05	-
Zapalenie oskrzeli	8 (5,4%)	8 (5,4%)	1,01 [0,40; 2,53]	>0,05	-
Nudności	7 (4,8%)	6 (4,1%)	1,17 [0,42; 3,26]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane^c	6 (4,1%)	5 (3,4%)	1,21 [0,40; 3,66]	>0,05	-
Przerwanie terapii z powodu TEAE	5 (3,4%)	3 (2,0%)	1,68 [0,45; 6,27]	>0,05	-
Zgon	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
TEAE szczególnego zainteresowania					
Infekcja	53 (36,1%)	38 (25,7%)	1,40 [0,99; 1,99]	>0,05	-
Herpes zoster (bez komplikacji)	2 (1,4%) [o ≤2 stopniu nasilenia]	0 (0%)	Peto OR=7,49 [0,47; 120,33]	>0,05	-

Punkt końcowy	Grupa badana Filgotynib 200 mg/1x dobę +csDMARDs N=147 n (%)	Grupa kontrolna Placebo +csDMARDs N=148 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Aktywna gruźlica	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Infekcja oportunistyczna	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Ciężka infekcja^b	1 (0,7%)	2 (1,4%)	0,53 [0,07; 3,81]	>0,05	-
Żyłne zdarzenie zakrzepowe	1 (0,7%) [zakrzepica żyły siatkówki]	0 (0%)	Peto OR=7,44 [0,15; 374,94]	>0,05	-
Nowotwory złośliwe (z wykluczeniem nieczerniakowego raka skóry)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Nieczerniakowy rak skóry	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Poważne zdarzenie sercowo- naczyniowe (MACE)^d	0 (0%)	1 (0,7%) [krwotok podpajęczynówko- wy]	Peto OR=0,14 [0,003; 6,87]	>0,05	-
Perforacja żołądkowo- jelitowa	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w 0-24 tygodniu, o 3-4 stopniu nasilenia^e					
Obniżony poziom hemoglobiny	1 (0,7%)	2 (1,4%)	0,50 [0,07; 3,81]	>0,05	-
Obniżona liczba neutrofilów	2 (1,4%)	1 (0,7%)	2,01 [0,27; 15,28]	>0,05	-
Obniżona liczba limfocytów	4 (2,7%)	3 (2,0%)	1,34 [0,34; 5,29]	>0,05	-
Obniżona liczba płytek krwi	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Wzrost poziomu kreatyniny	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Wzrost poziomu kinazy kreatynowej	0 (0%)	1 (0,7%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,87]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

TEAE (ang. *treatment-emergent adverse events*) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

a) Dane z tygodnia od 0 do 24 obejmują zdarzenia, które rozpoczęły się w dniu rozpoczęcia lub po dacie rozpoczęcia stosowania badanego leku do 30 dni po całkowitym odstawieniu badanego leku lub które doprowadziły do przedwczesnego odstawienia badanego leku.

b) Ciężkie infekcyjne zdarzenia niepożądane zdefiniowano jako wszystkich pacjentów z zakażeniami i infestacjami wg Klasyfikacja układów i narządów, dla których zostały one określone jako ciężkie zdarzenia niepożądane.

c) W 24. tygodniu ciężkie zdarzenia niepożądane w grupie filgotynibu obejmowały po 1 przypadku: odwodnienia, zapalenia kaletki, zapalenia tkanki łącznej, wstrząsu mózgu, biegunki, skaleczenia, kwasicy mleczanowej, obrzęku płuc, złamania żeber, krwotoku z macicy i zawrotów głowy a w grupie placebo: 2 przypadki zapalenia żołądka i jelit i po 1 przypadku: odwodnienia, bólu w klatce piersiowej, duszność, hiponatremii, złamania kręgów lędźwiowych, nudności, reumatoidalnego zapalenia stawów, krwotoku podpajęczynówkowego, zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej i wymiotów.

d) Pozytywnie rozstrzygnięte poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe, ocenione przez niezależną komisję oceniającą punkt końcowy bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego.

e) Wszystkie zgłoszone nieprawidłowości laboratoryjne były 3 stopnia nasilenia, z wyjątkiem 1 pacjenta (0,7%) doświadczył zmniejszenia liczby limfocytów stopnia 4, a 1 (0,7%) doświadczył wzrostu kinazy kreatynowej stopnia 4.

Ogółem u 30 (6,7%) pacjentów odnotowane TEAE cechowały się ≥ 3 stopniem nasilenia [5].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie filgotynibu (+csDMARDs) w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu bDMARDs, w porównaniu z placebo (+csDMARDs) wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:**

- TEAE;
- poszczególnych, najczęściej notowanych TEAE, takich jak: zapalenie nosogardzieli, infekcji górnych dróg oddechowych, bólu głowy, zapalenia oskrzeli, nudności;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- przerwania terapii z powodu TEAE;
- TEAE szczególnie zainteresowania, takich jak: infekcje, *Herpes zoster* (bez komplikacji), ciężkich infekcji, żylnych zdarzeń zakrzepowych, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), w okresie obserwacji wynoszącym ponad 24 tygodnie (od 0 do 24. tygodnia terapii, ale dane zbierane do 30 dni po ostatniej dawce leku).

Przeprowadzona analiza wykazała również, że stosowanie filgotynibu (+csDMARDs) w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu bDMARDs, w porównaniu z placebo (+csDMARDs) wiąże się z brakiem **istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:**

- obniżenia poziomu hemoglobiny;
 - obniżenia liczby neutrofilów;
 - obniżenia liczby limfocytów;
 - wzrostu poziomu kinazy kreatynowej;
- o 3-4 nasilenia, w czasie 0-24 tygodnia terapii (dane zbierane do 30 dni po ostatniej dawce leku).

W czasie 24 tygodni terapii nie odnotowano żadnego przypadku:

- obniżenia liczby płytek krwi;
- wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej;
- wzrostu poziomu kreatyniny;

o 3-4 stopnia nasilenia.

Większość przypadków zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej miała stopień nasilenia 1. lub 2. i żaden nie wiązał się z podwyższonym poziomem bilirubiny. U 1 (0,7%) pacjenta w grupie otrzymującej filgotynib w dawce 200 mg stwierdzono przemijające zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej większe niż $3 \times$ GGN (górną granicą normy). Nie zidentyfikowano przypadków występowania reguły Hy's (aminotransferaza asparaginianowa lub aminotransferaza alaninowa $> 3 \times$ GGN i bilirubina całkowita $> 2 \times$ GGN) sugerującego uszkodzenia komórek wątroby wywołanego przez leki. Przejściowe zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o nasileniu 2. stopnia zgłoszono u 6

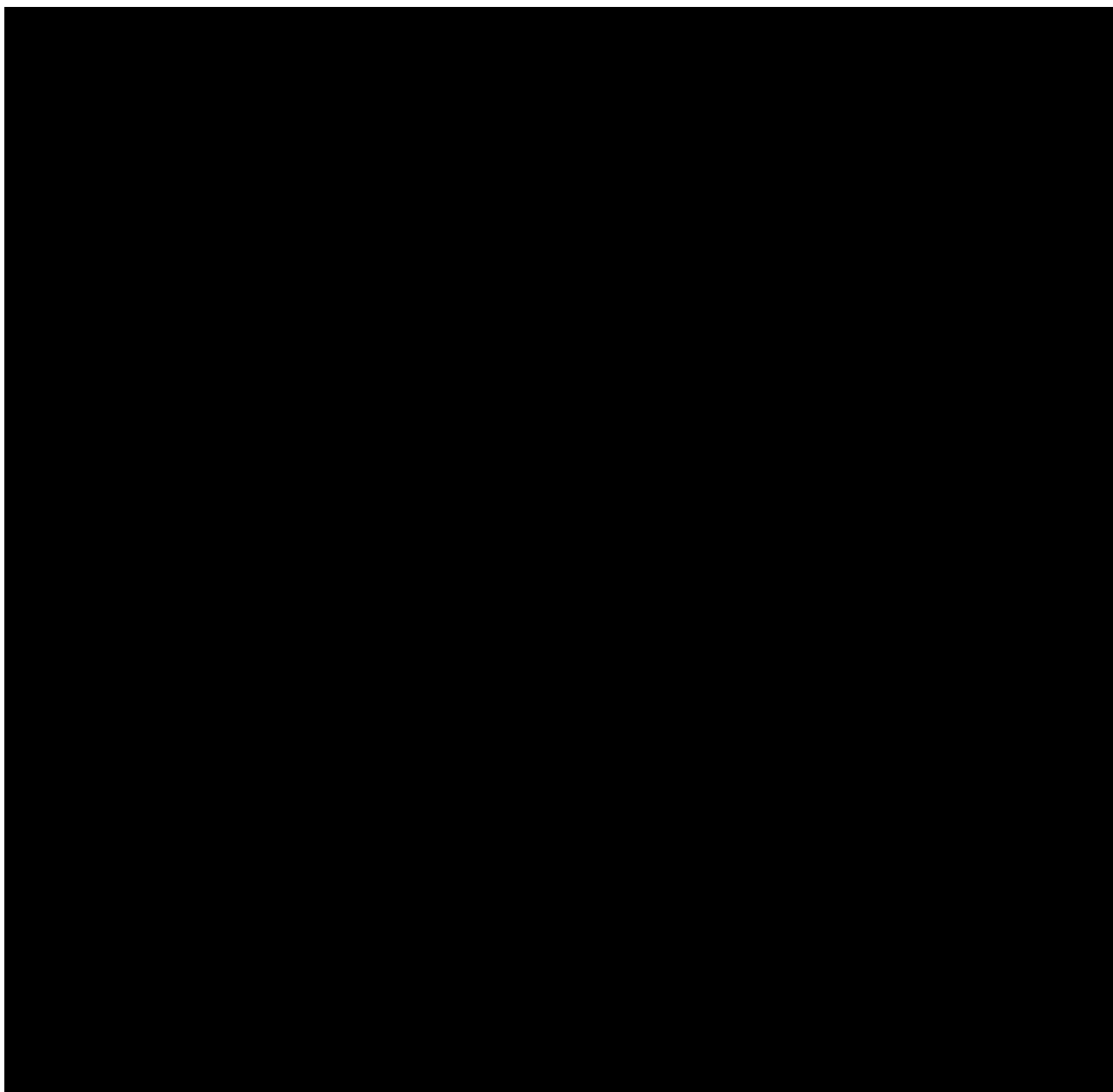
pacjentów (4,1%) otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg i 2 pacjentów (1,4%) otrzymujących placebo; żaden pacjent nie miał podwyższonego poziomu kreatyniny stopnia 3. lub wyższego. Większość przypadków podwyższenia poziomu kinazy kreatynowej w surowicy była przemijająca i nie była związana z objawami toksyczności mięśniowej lub rhabdomiolizy [5].

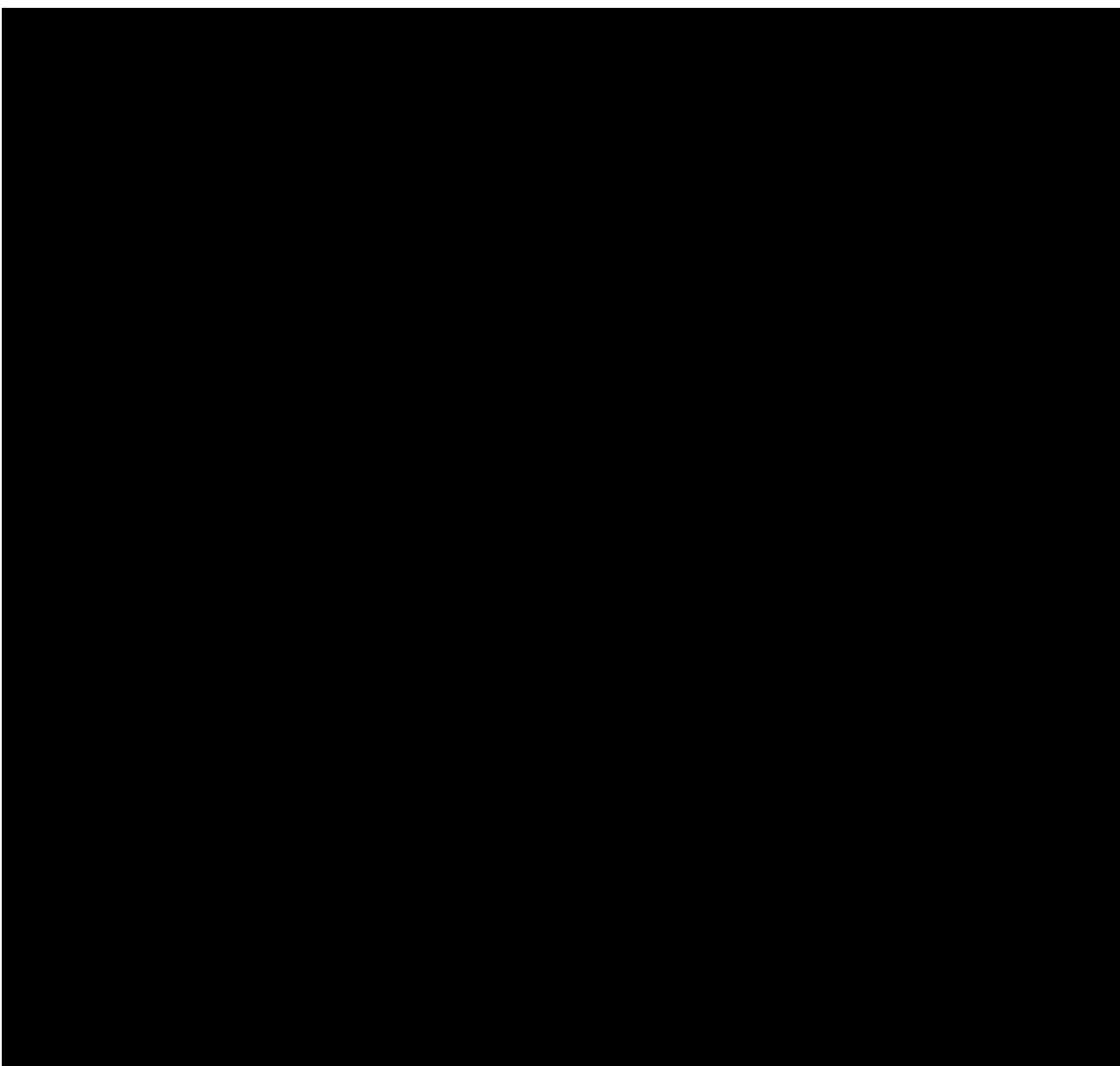
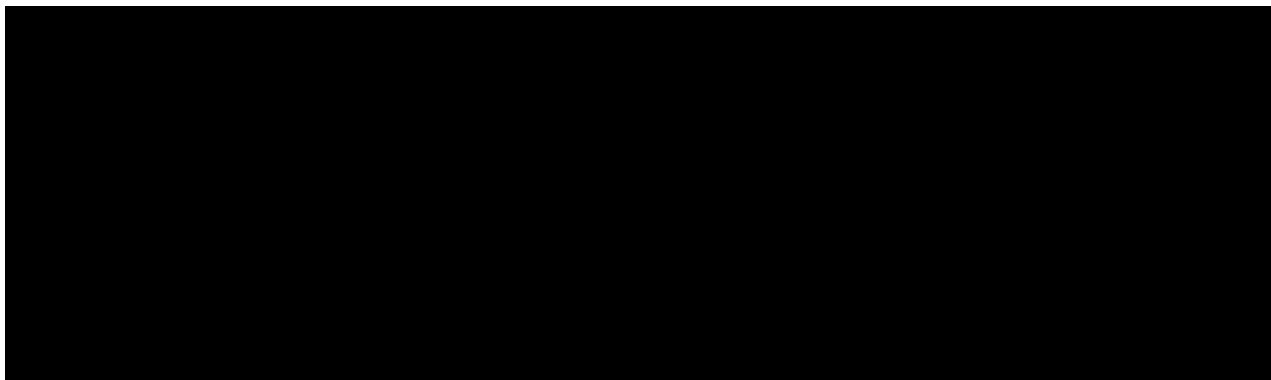
Średnie zmiany poziomu hemoglobiny względem wartości wyjściowych wynosiły +0,2 g/dl w 12. tygodniu zarówno filgotynibu stosowanego w dawce 200 mg i -0,1 g/dl w 12. tygodniu dla grupy stosującej placebo. Zdarzenia niepożądane związane z niedokrwistością zgłoszono u 2 pacjentów (1,4%) leczonych filgotynibem 200 mg w porównaniu z 4 pacjentami (2,7%) otrzymującymi placebo (RR=0,53; 95% CI: 0,11; 2,31; $p>0,05$). Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian w liczbie limfocytów, płytek krwi i neutrofilów w wyniku zastosowanego leczenia [5].

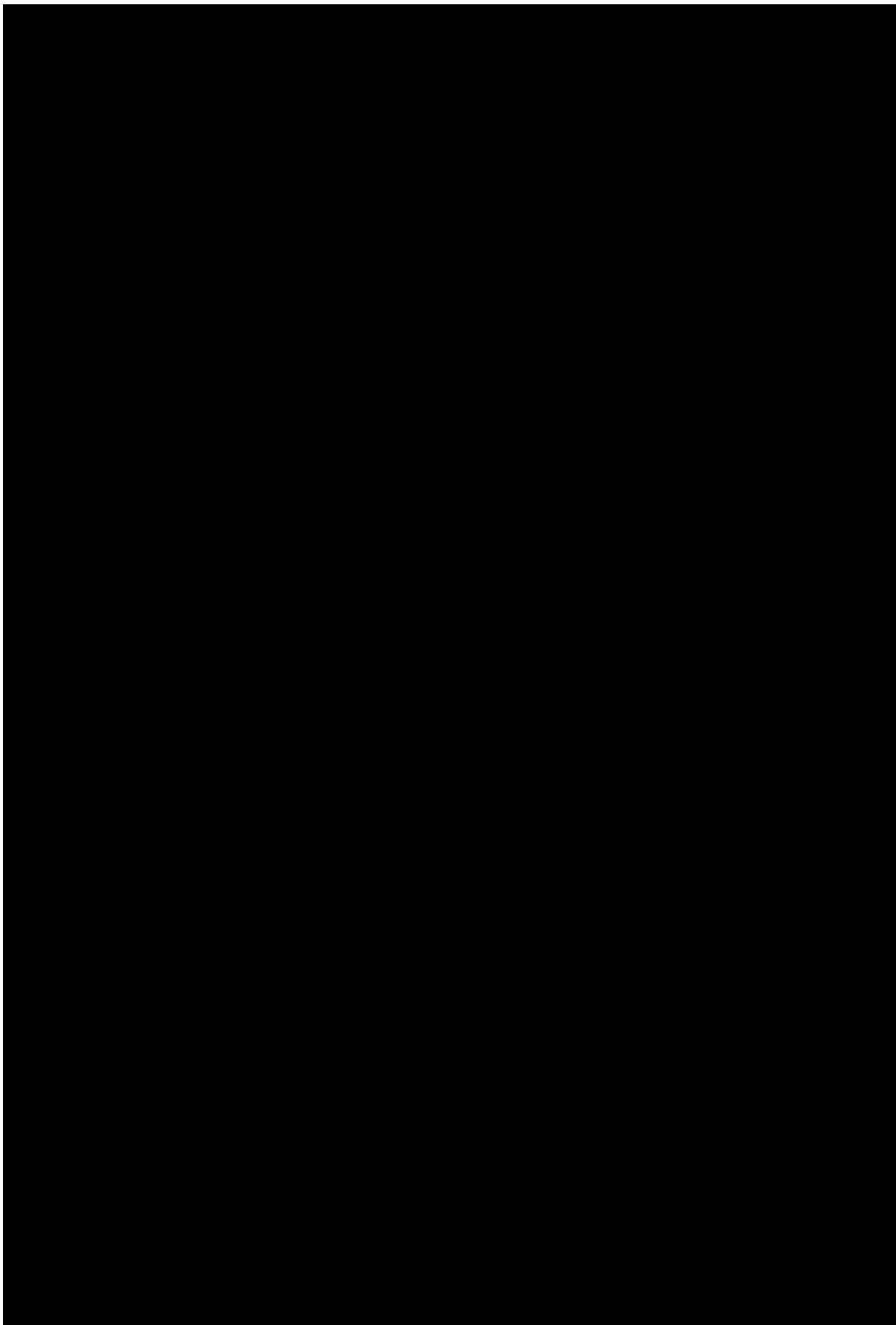
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ FILGOTYNIBU W POŚREDNIM PORÓWNANIU DO KOMPparatorÓW W LECZENIU PACJENTÓW Z RZS – wyniki porównań pośrednich z dopasowaniem populacji

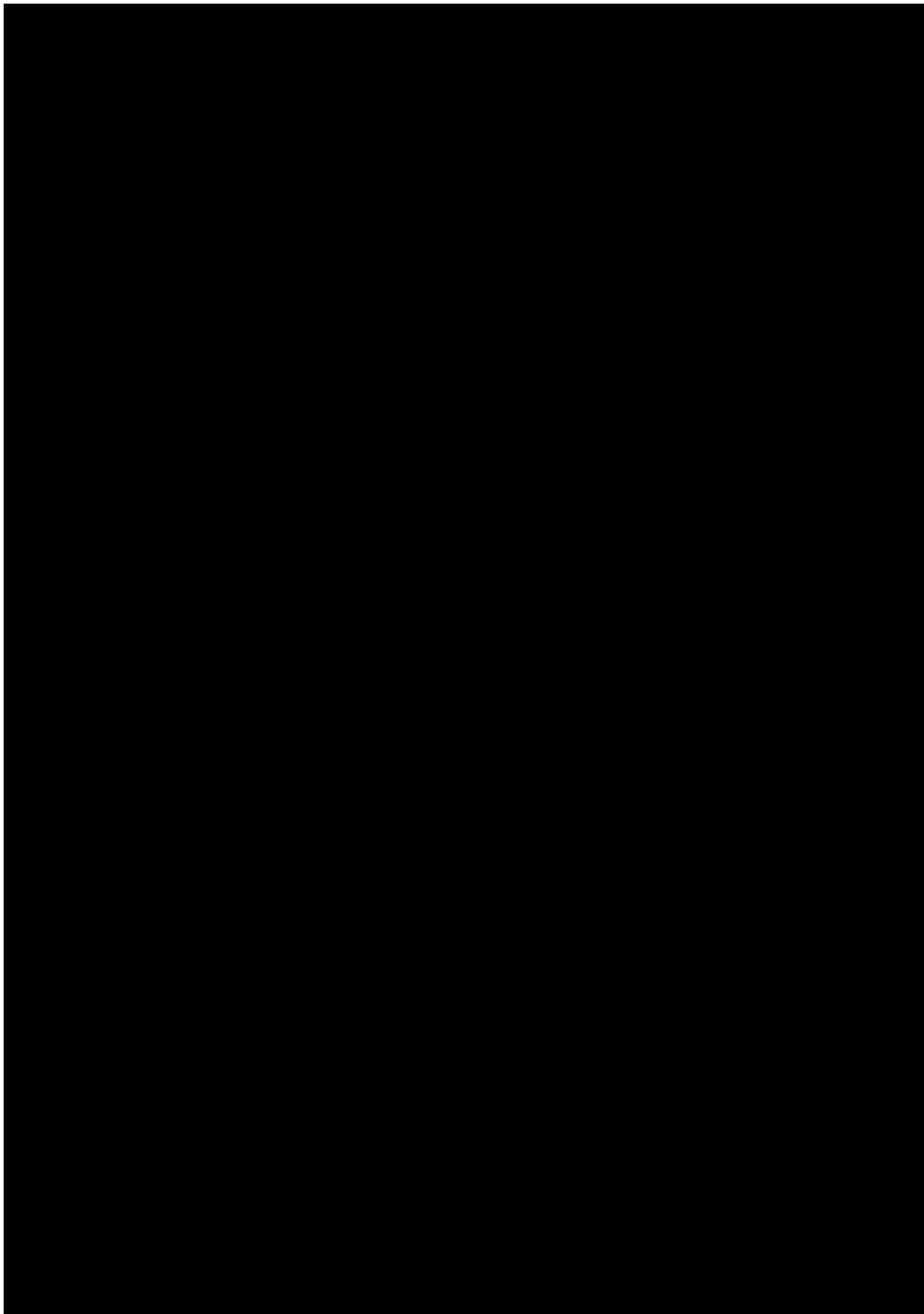
W niniejszym rozdziale opisano porównania pośrednie z dopasowaniem populacji (ang. *Matching-adjusted indirect comparison*; MAIC) filgotynibu stosowanego wraz z MTX/csDMARD względem głównych komparatorów tj. inhibitorów JAK na podstawie publikacji: [redacted] (otrzymanej od Zamawiającego) oraz Gharaibeh i wsp. 2020 [14].

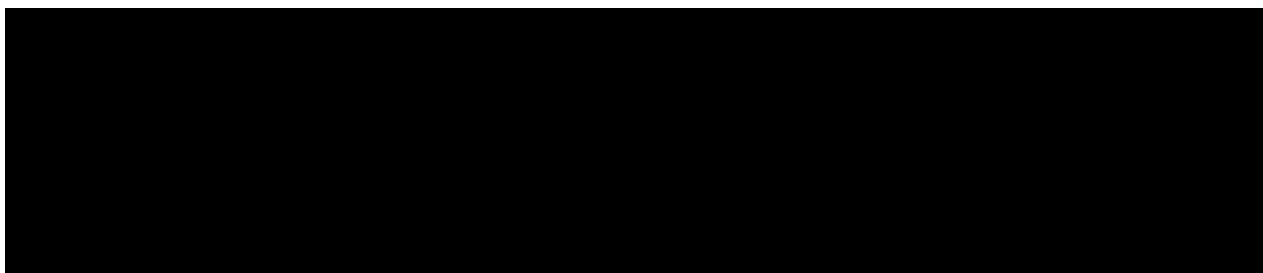
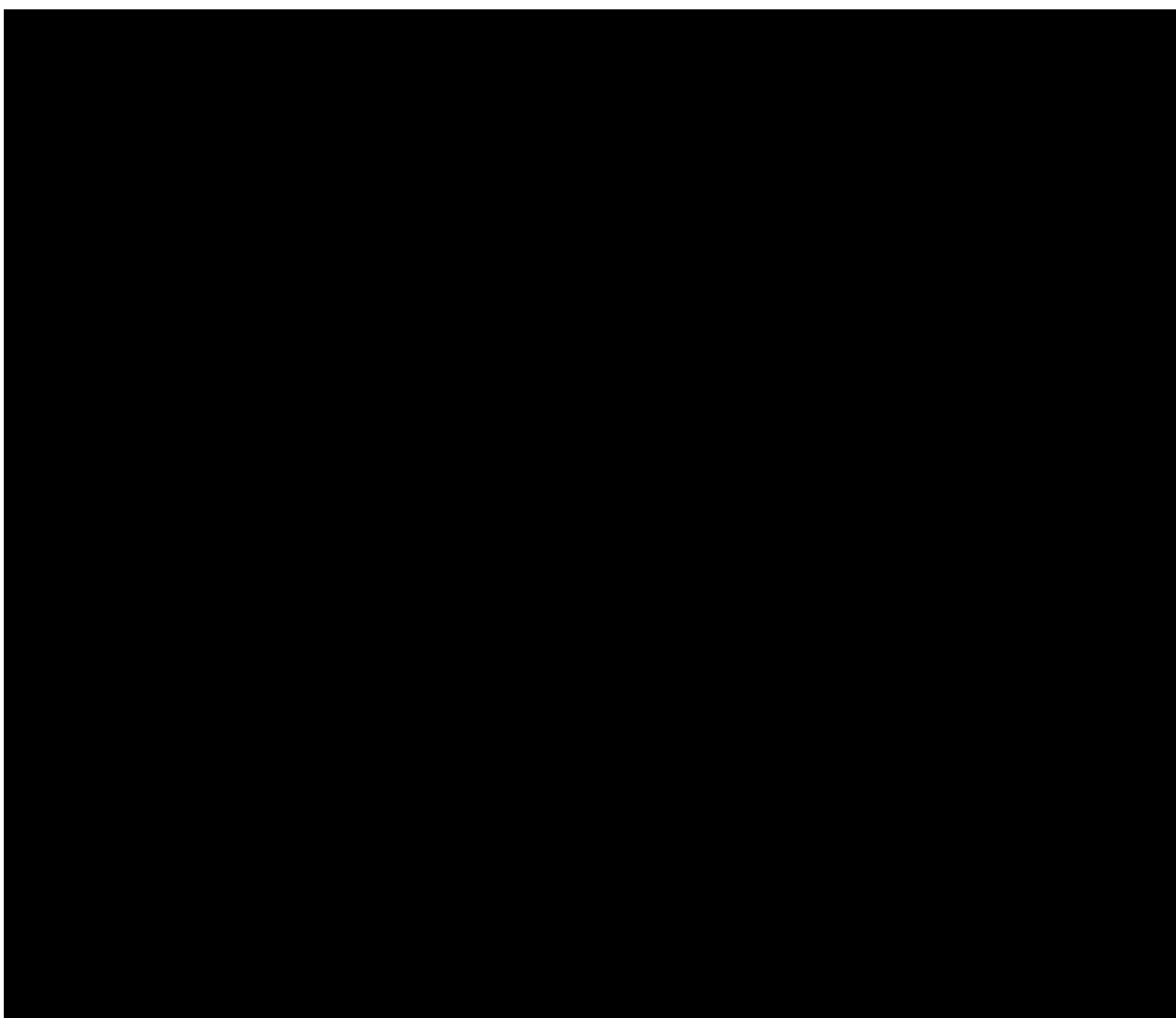
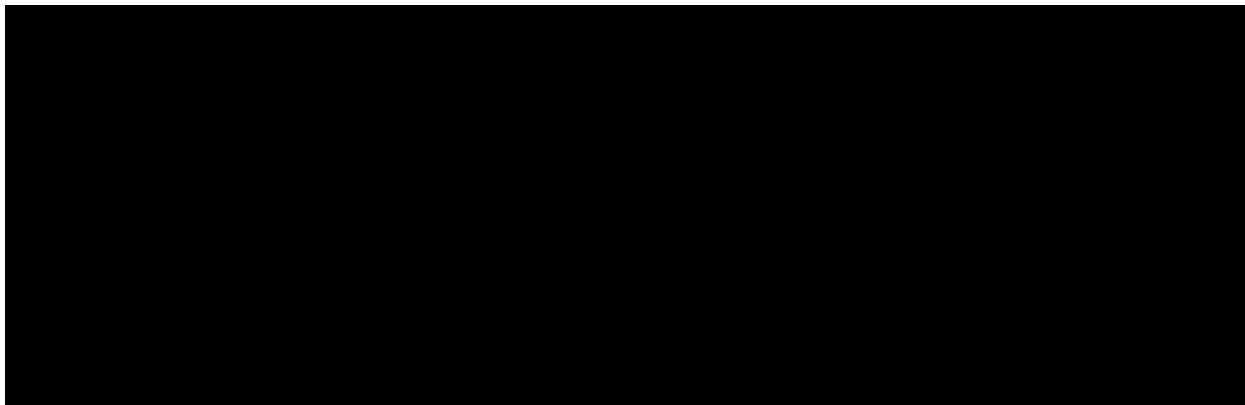
5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ FILGOTYNIBU W PORÓWNANIU DO KOMPparatorÓW W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZS, Z NIEZADOWALAJĄCĄ ODPOWIEDZIĄ NA MTX – wyniki porównań pośrednich z dopasowaniem populacji

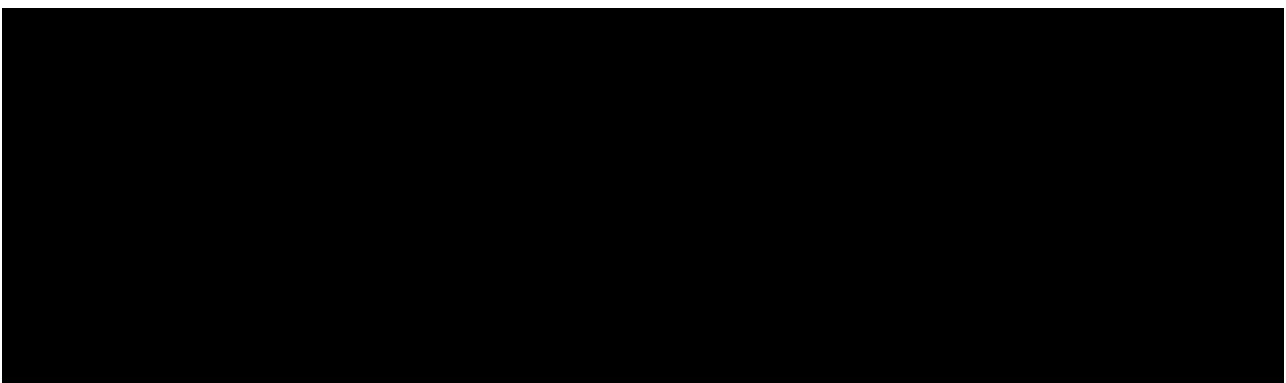
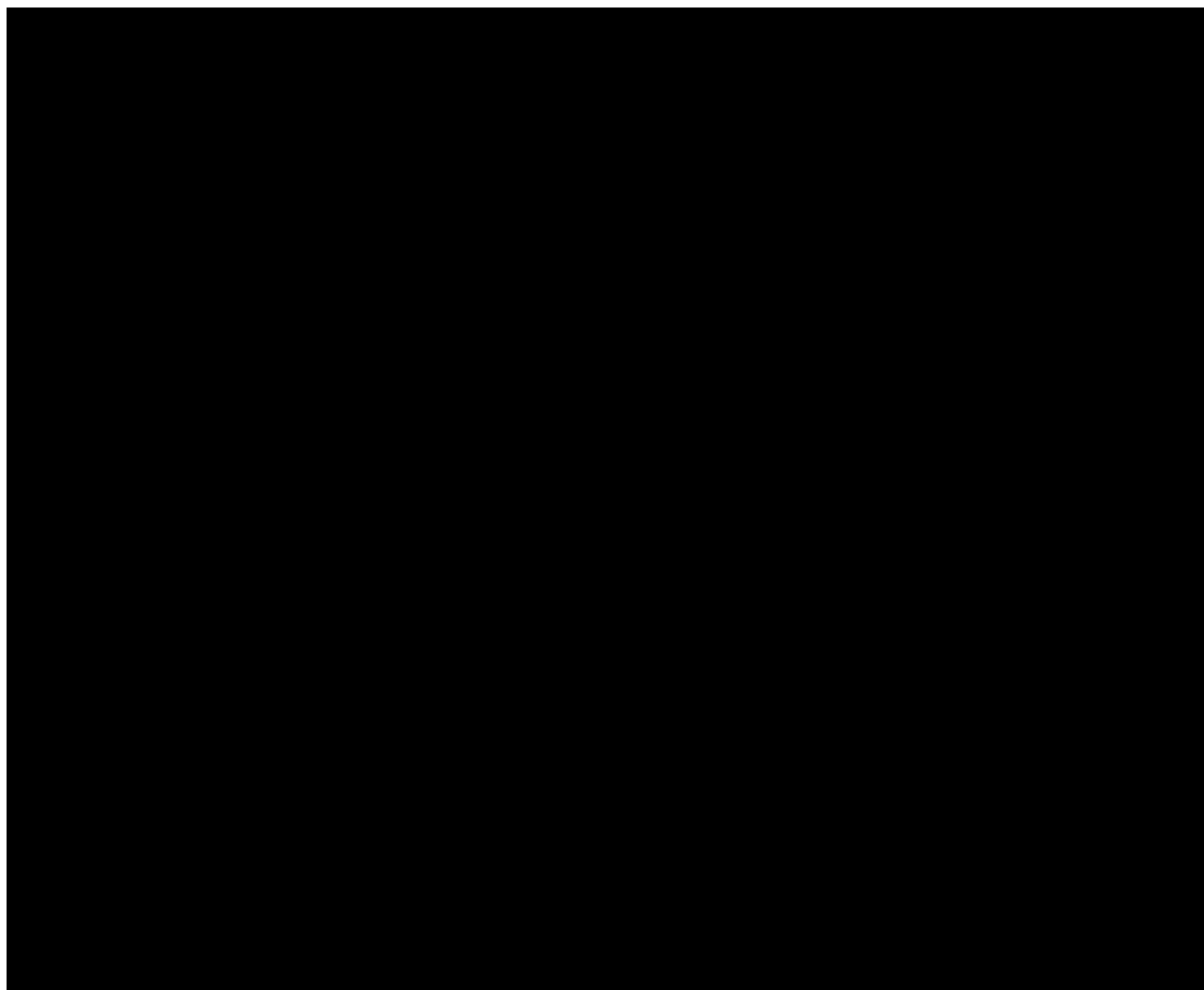
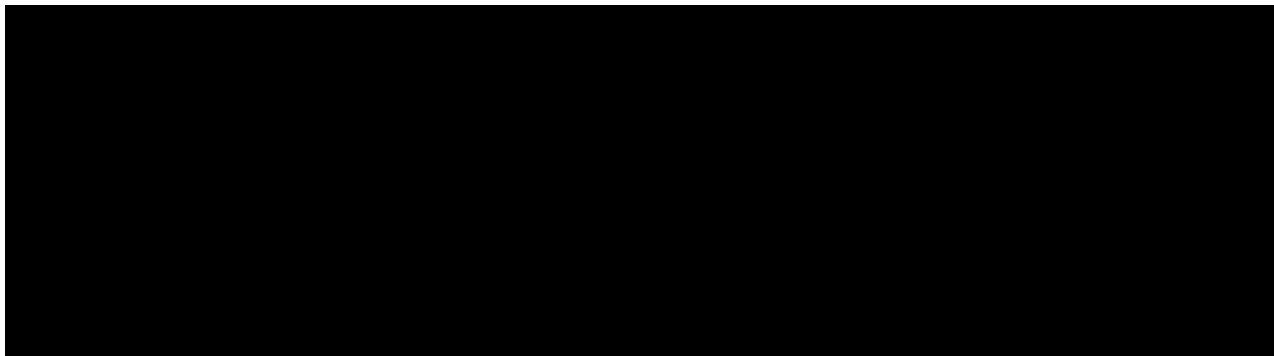


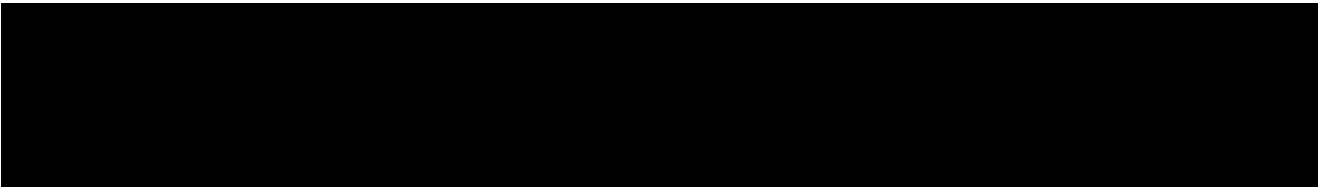
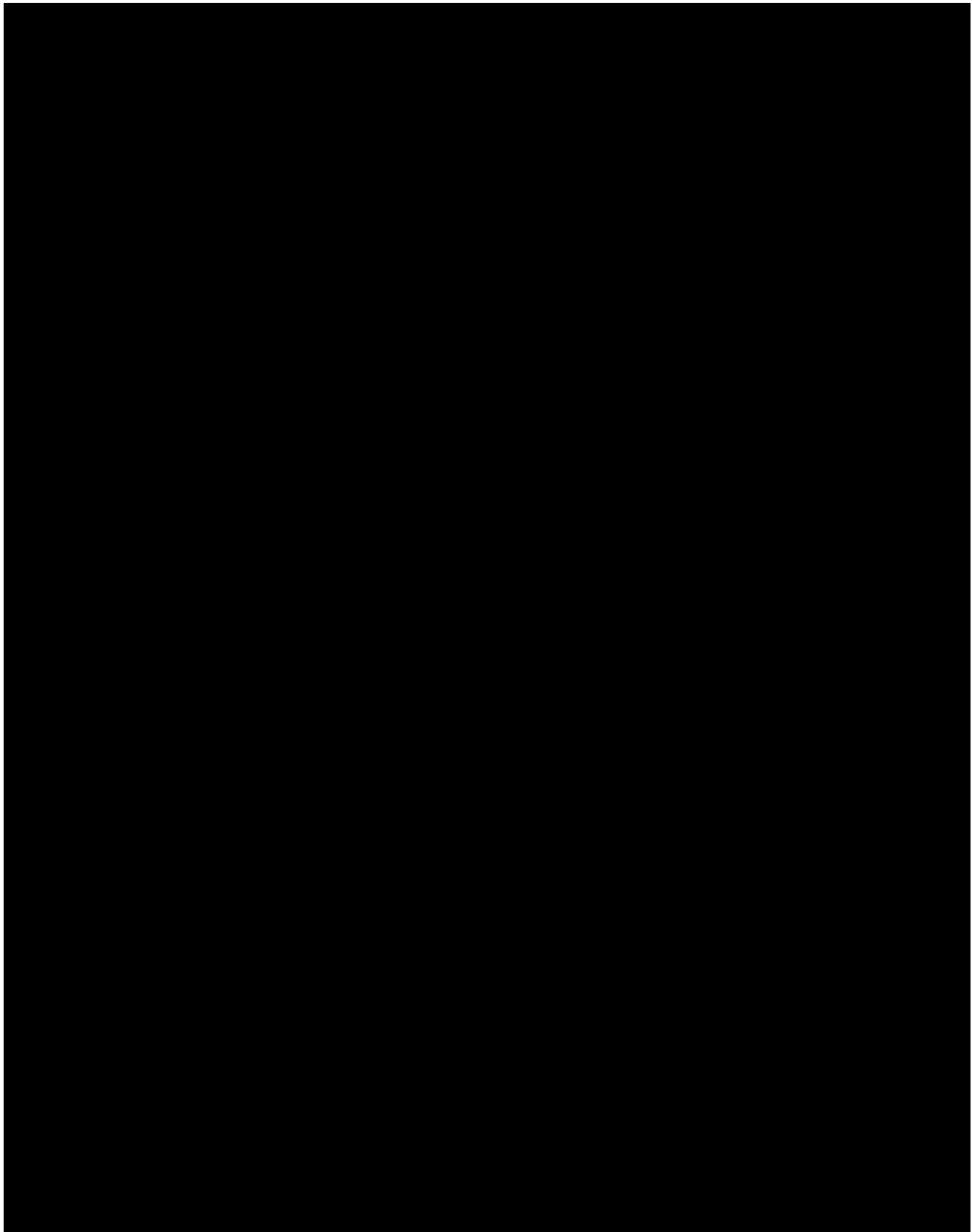


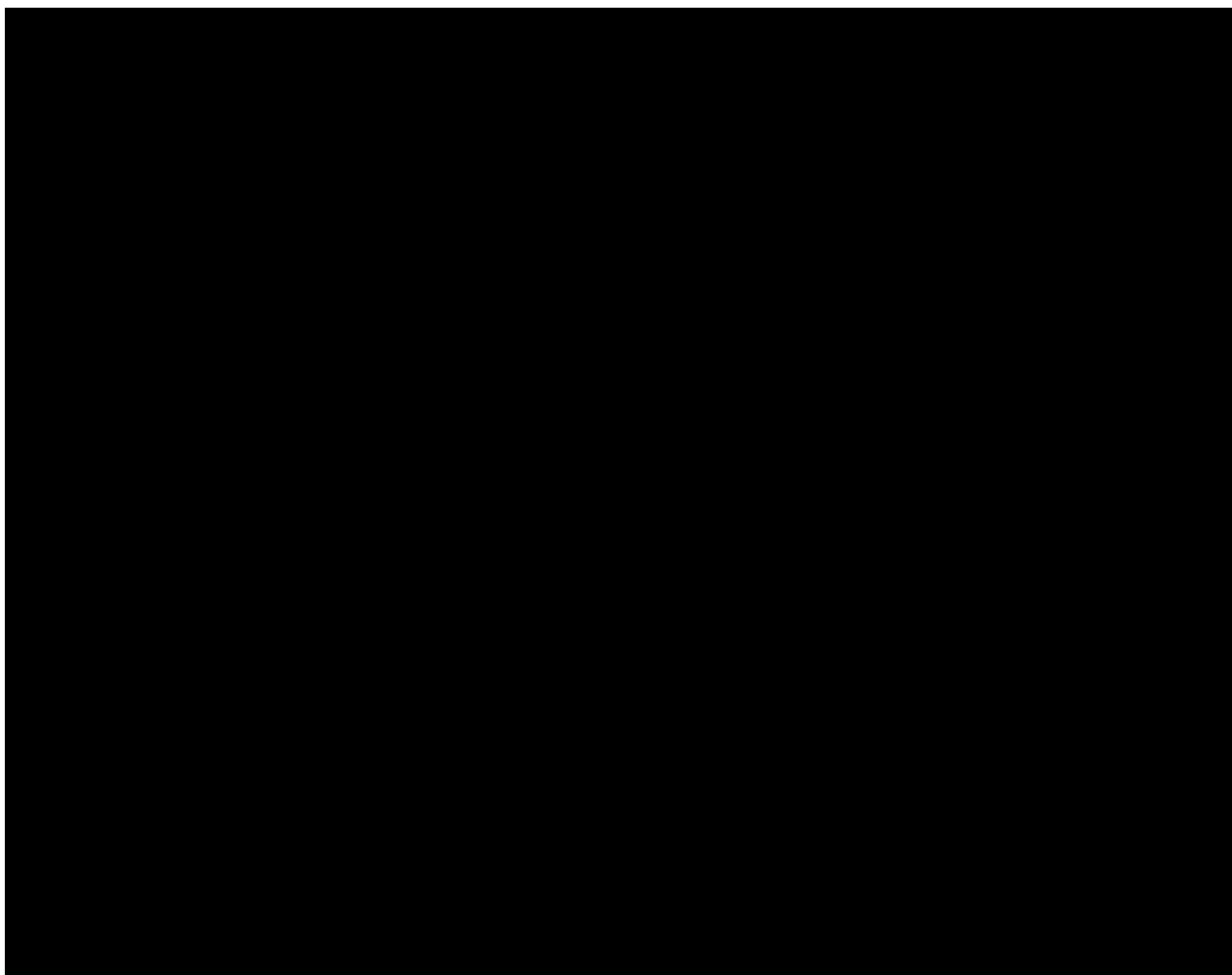
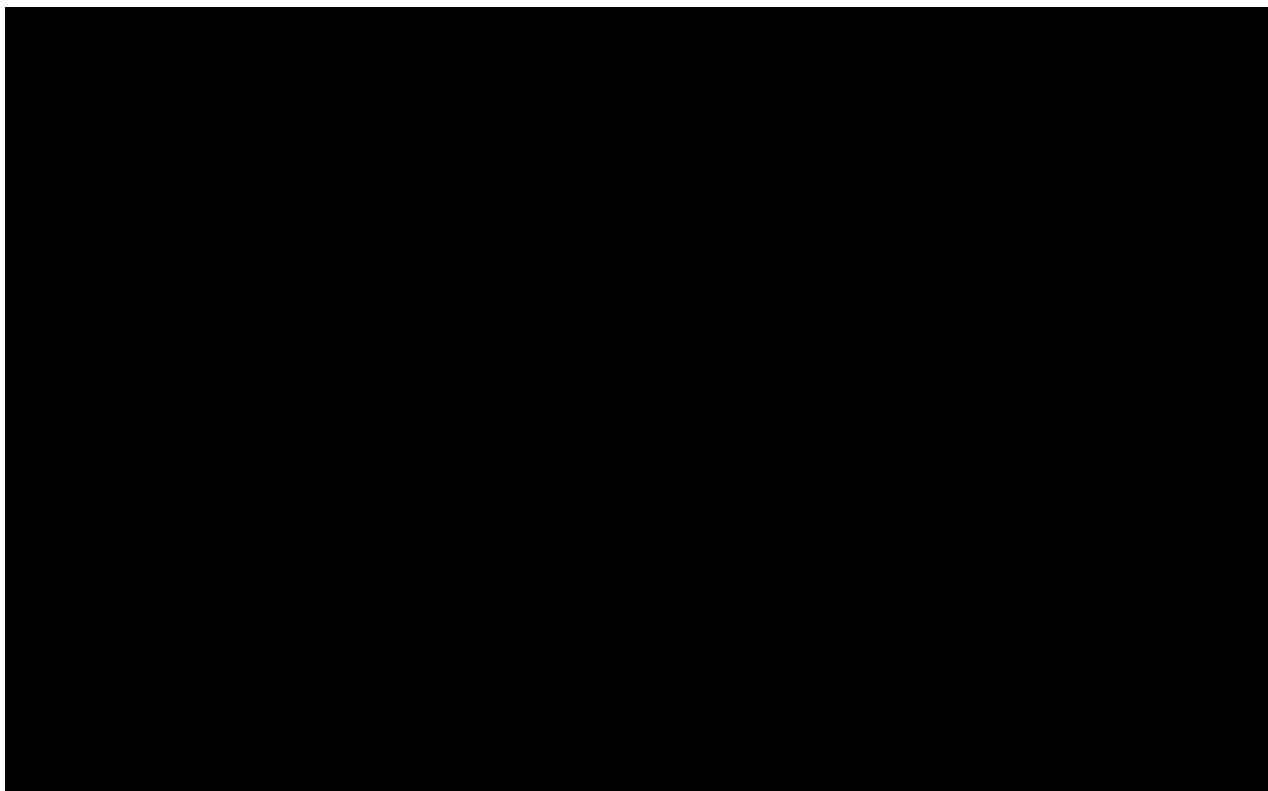


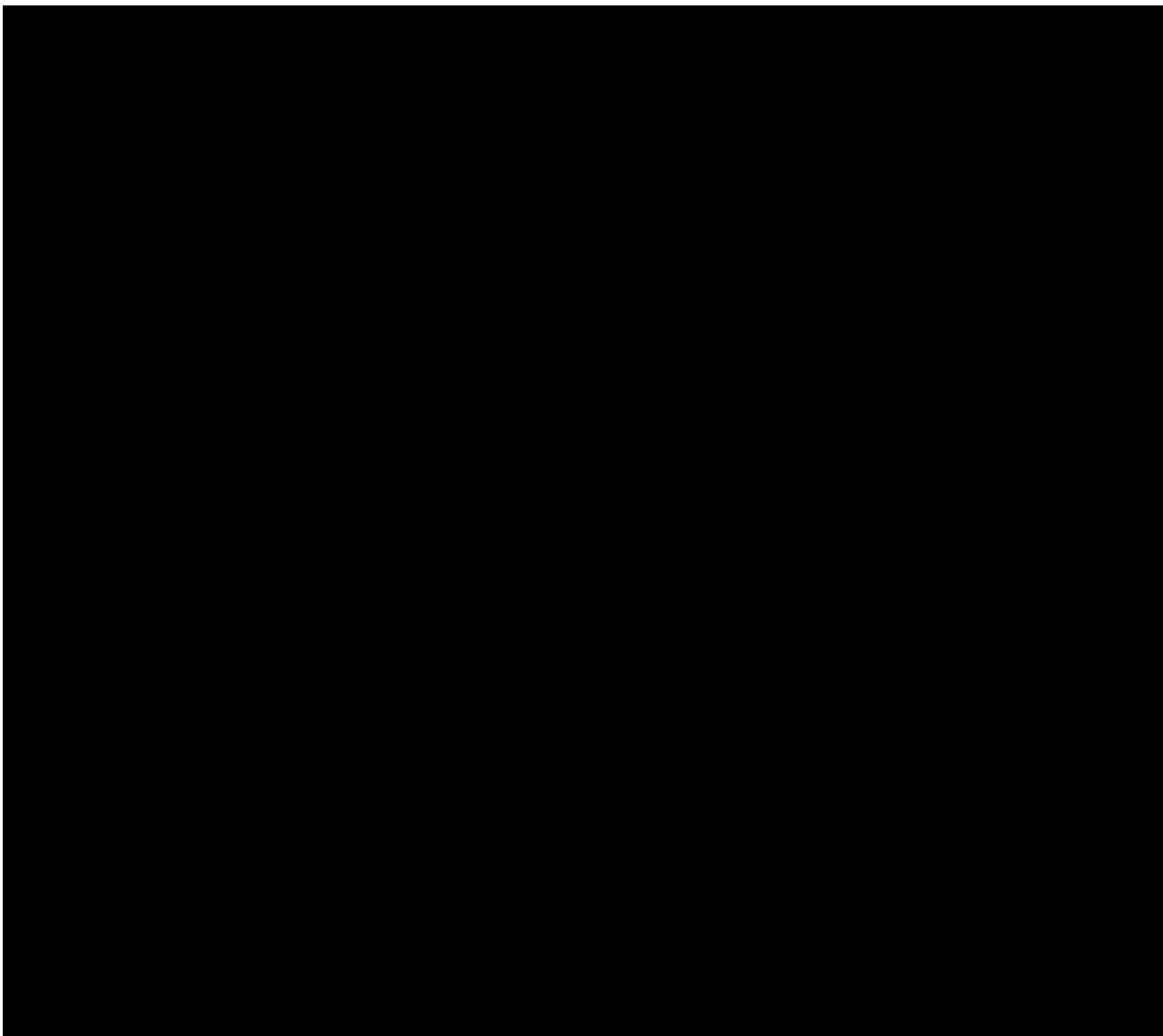
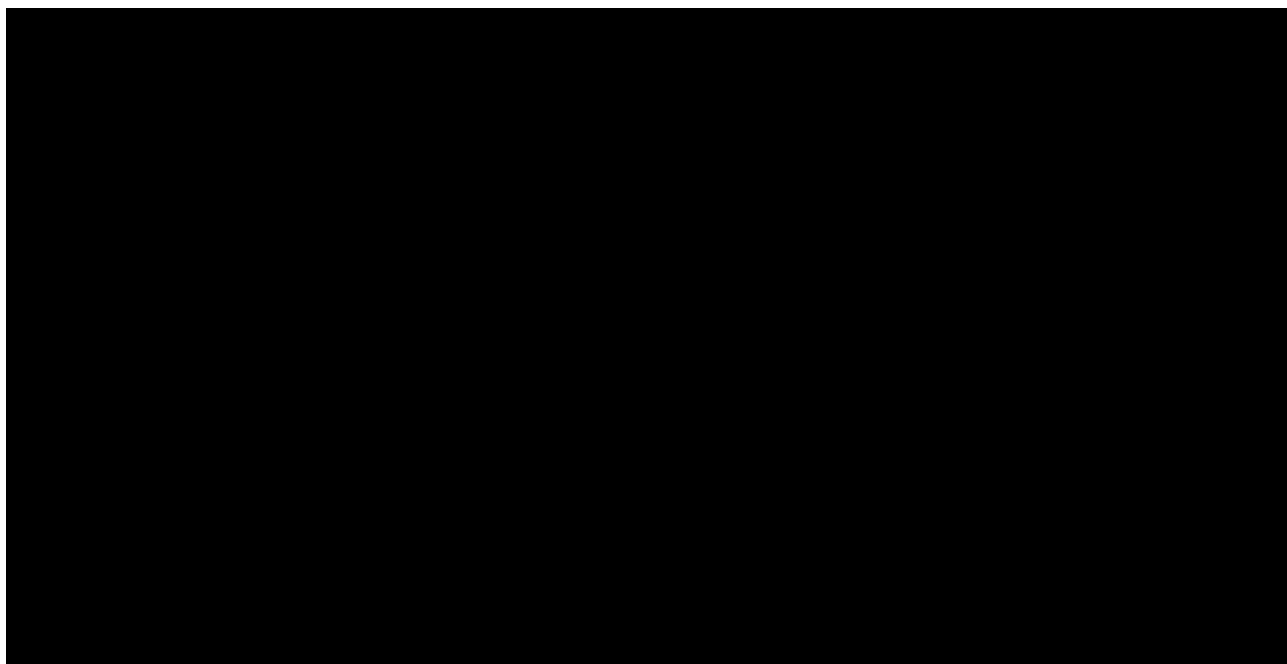


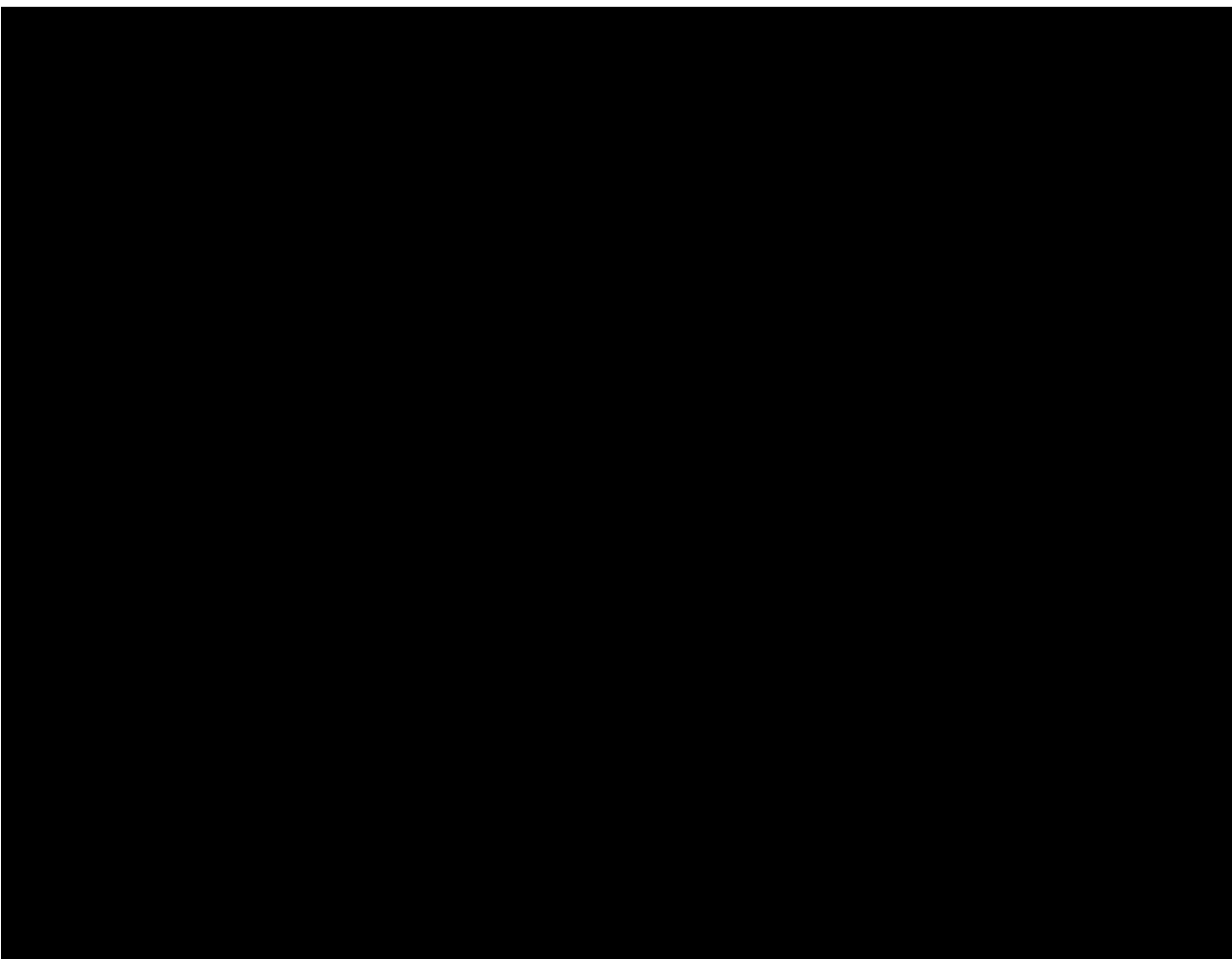
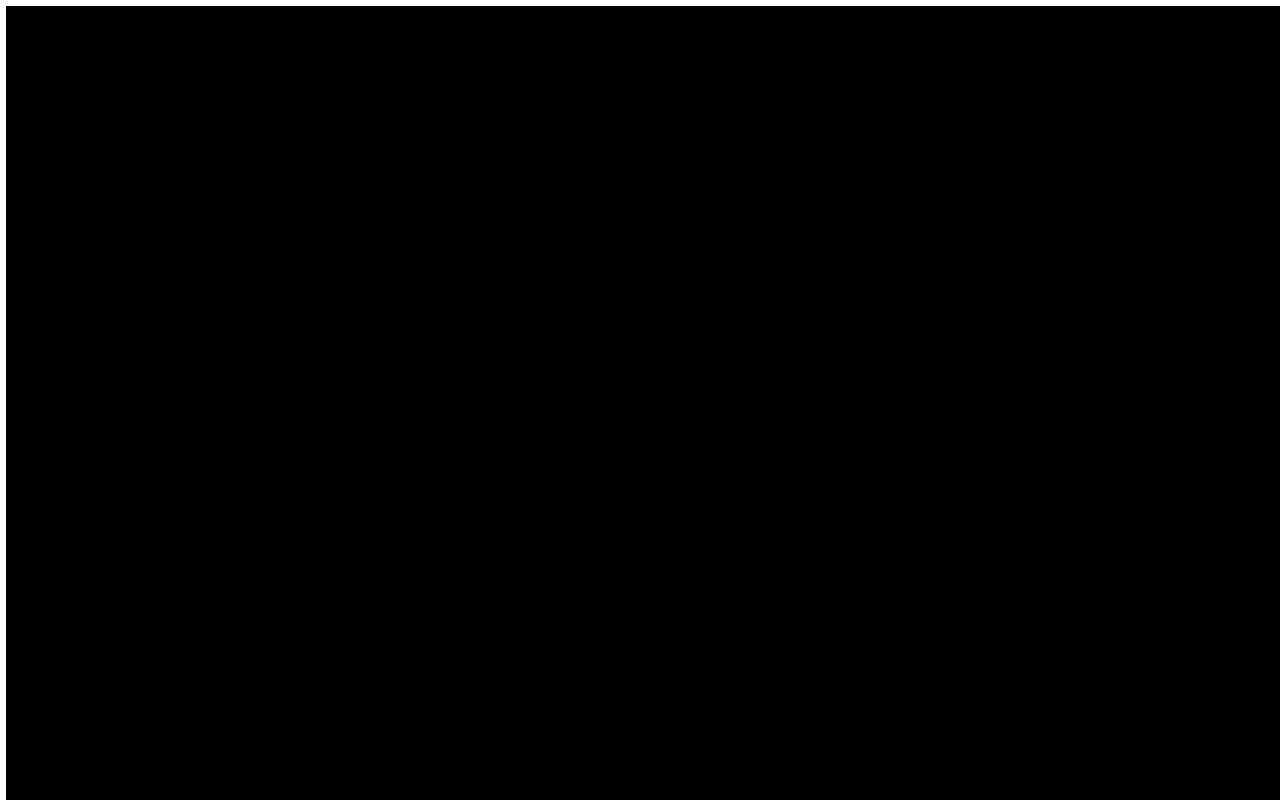


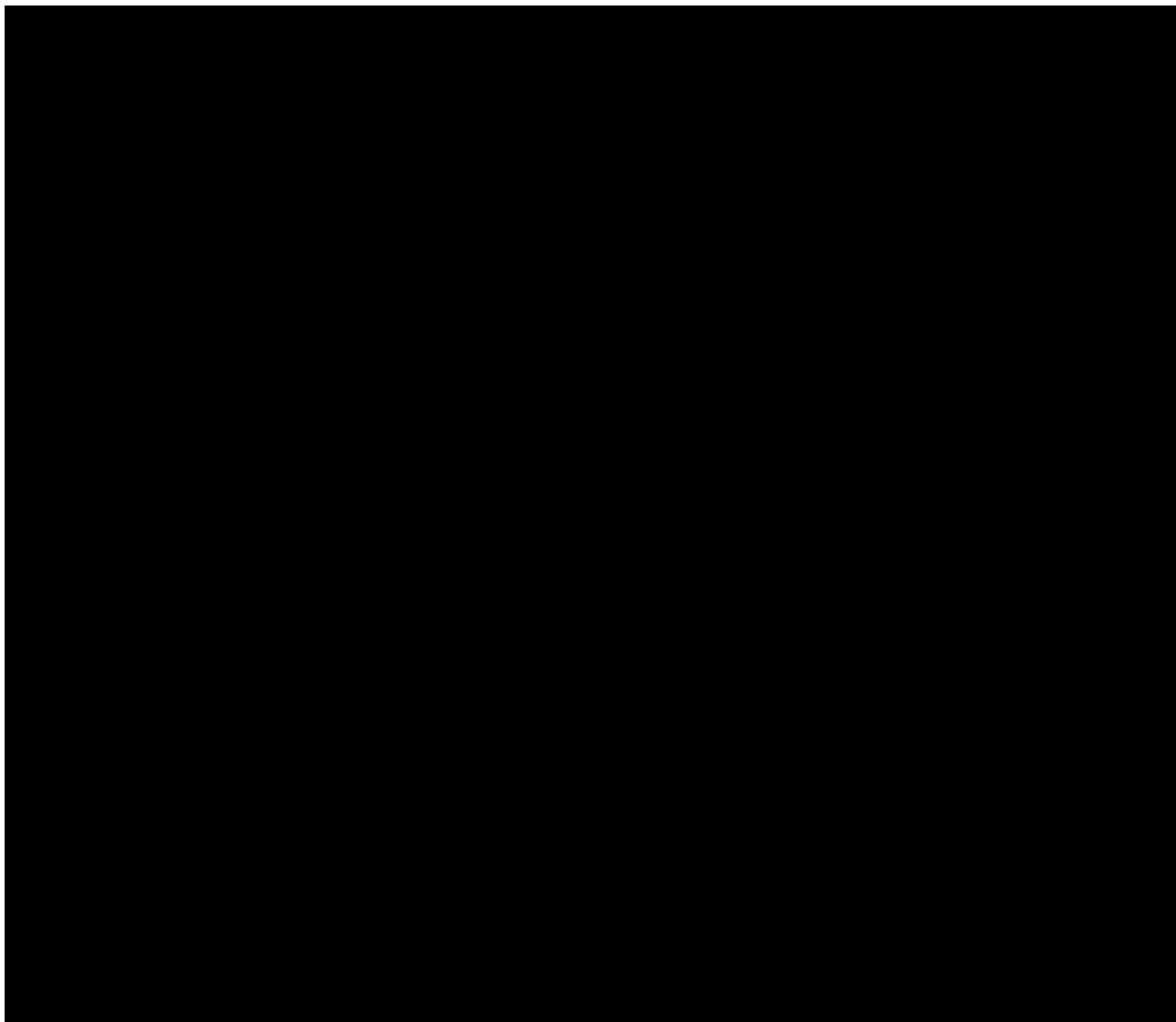
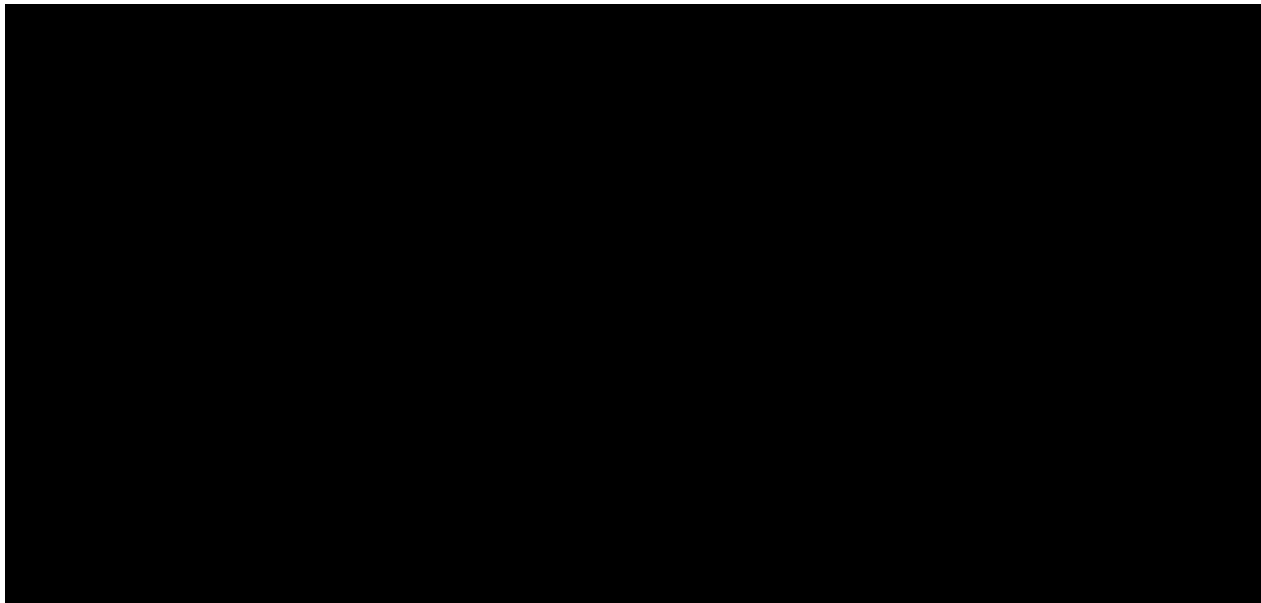


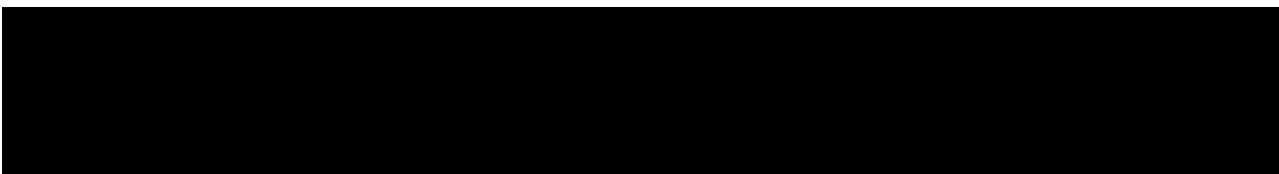
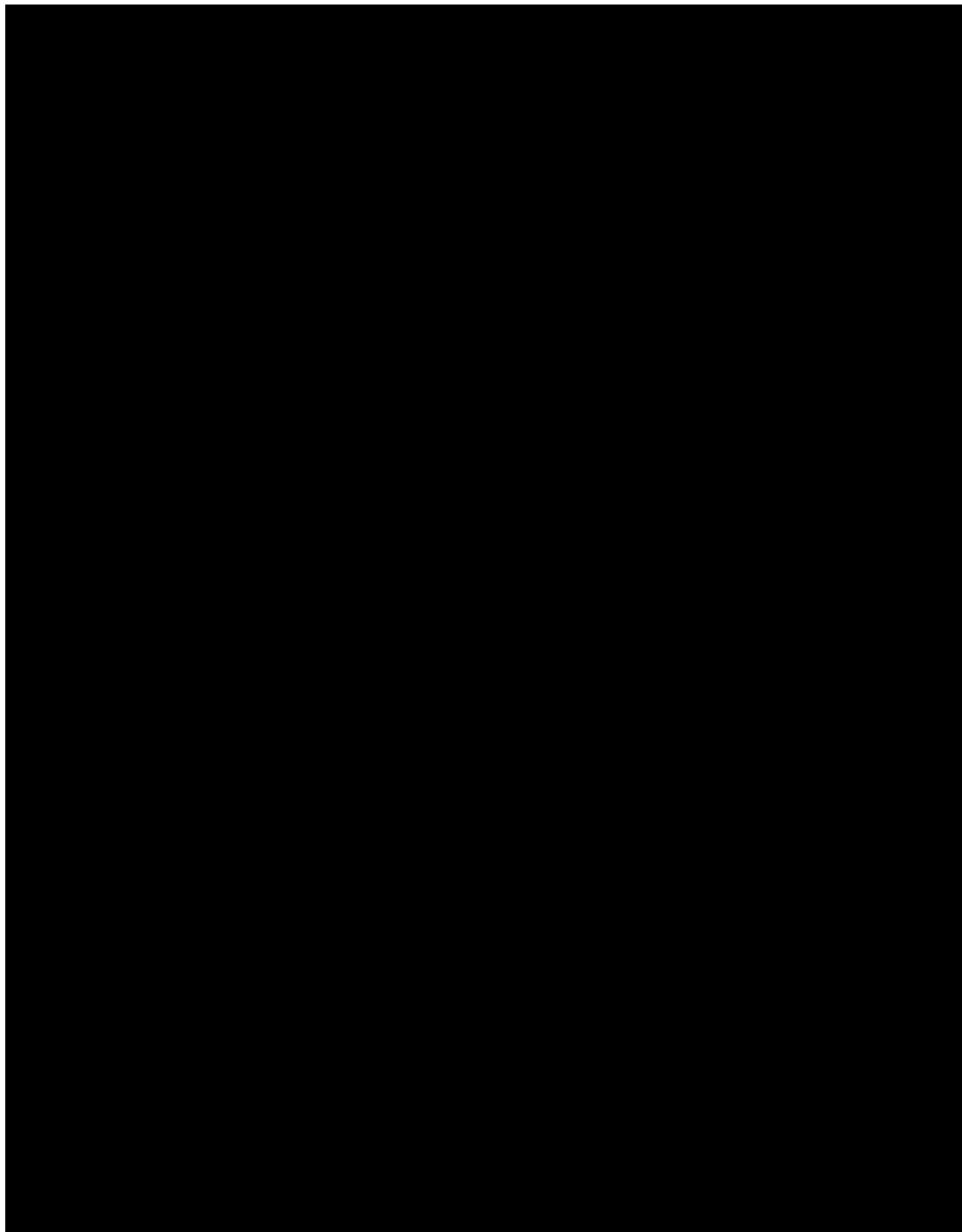


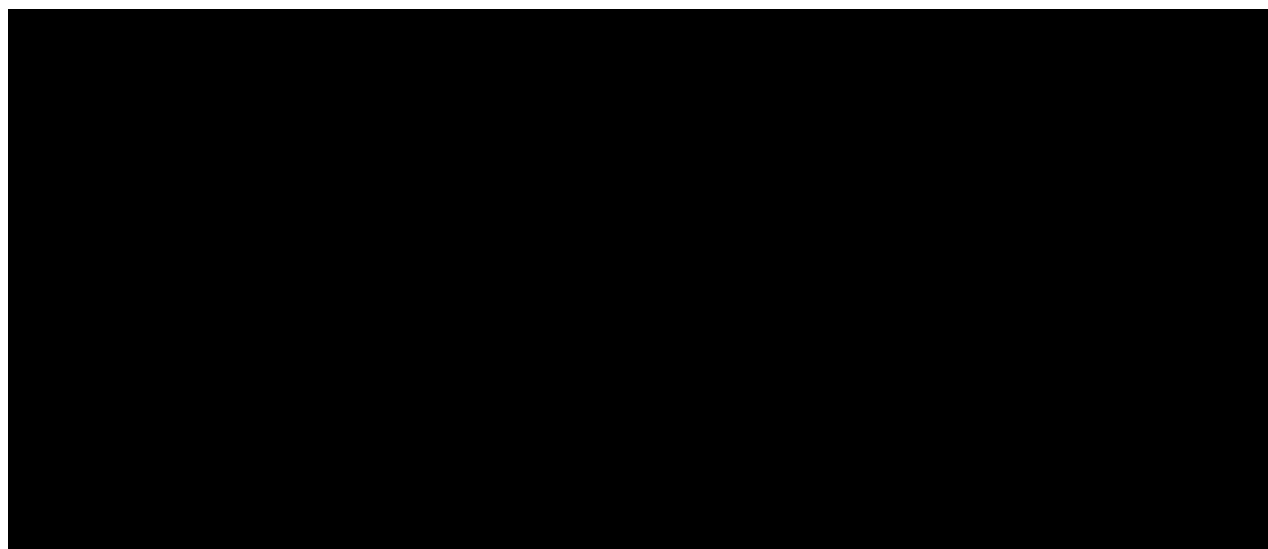
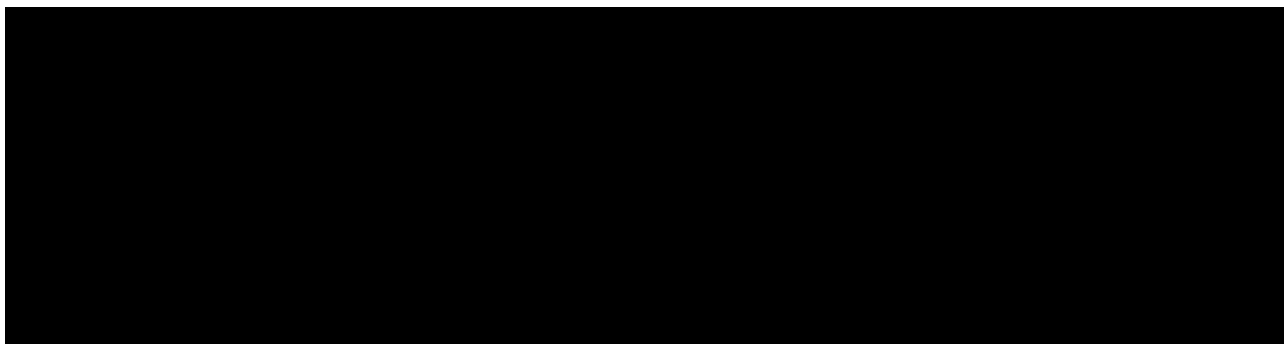
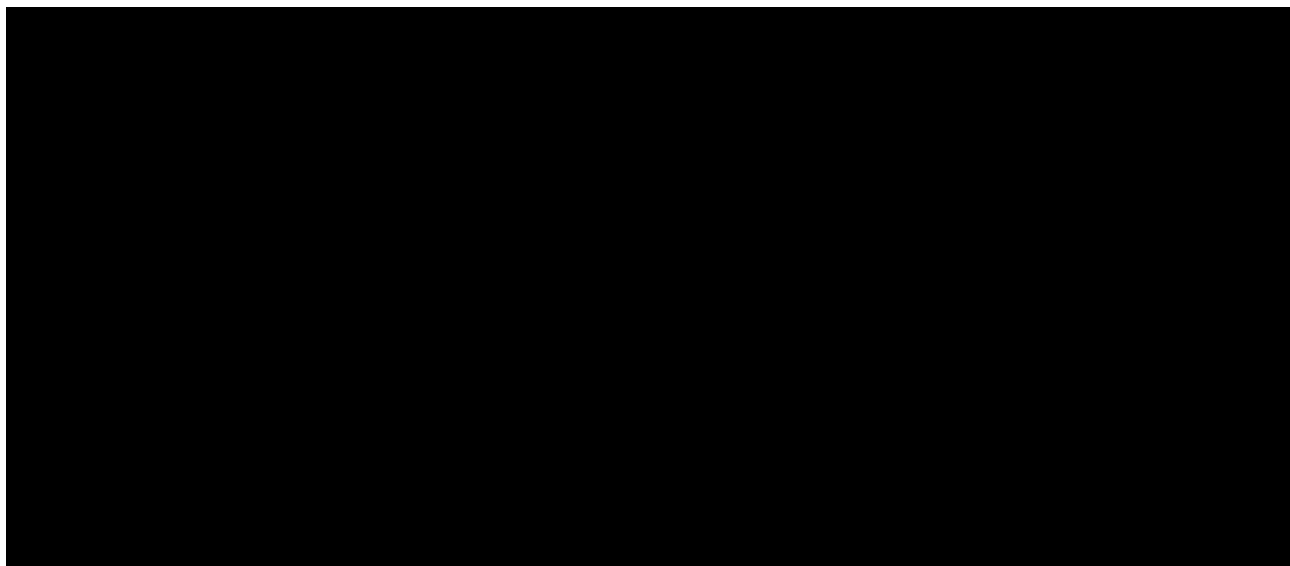
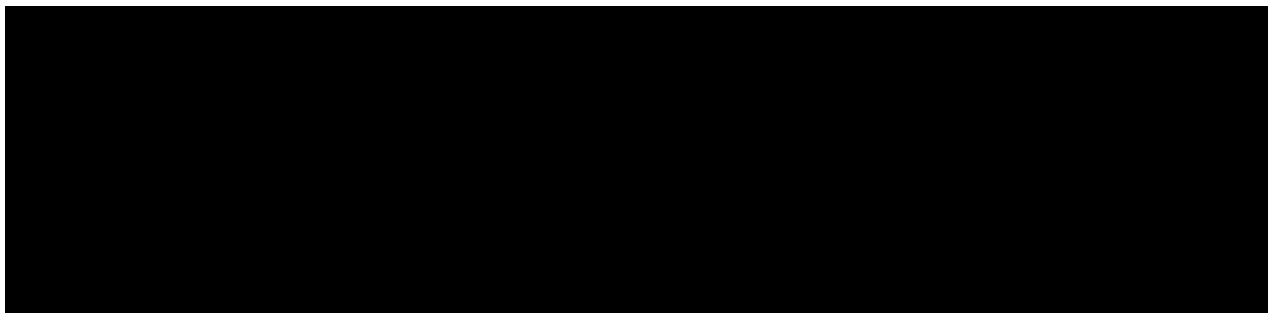


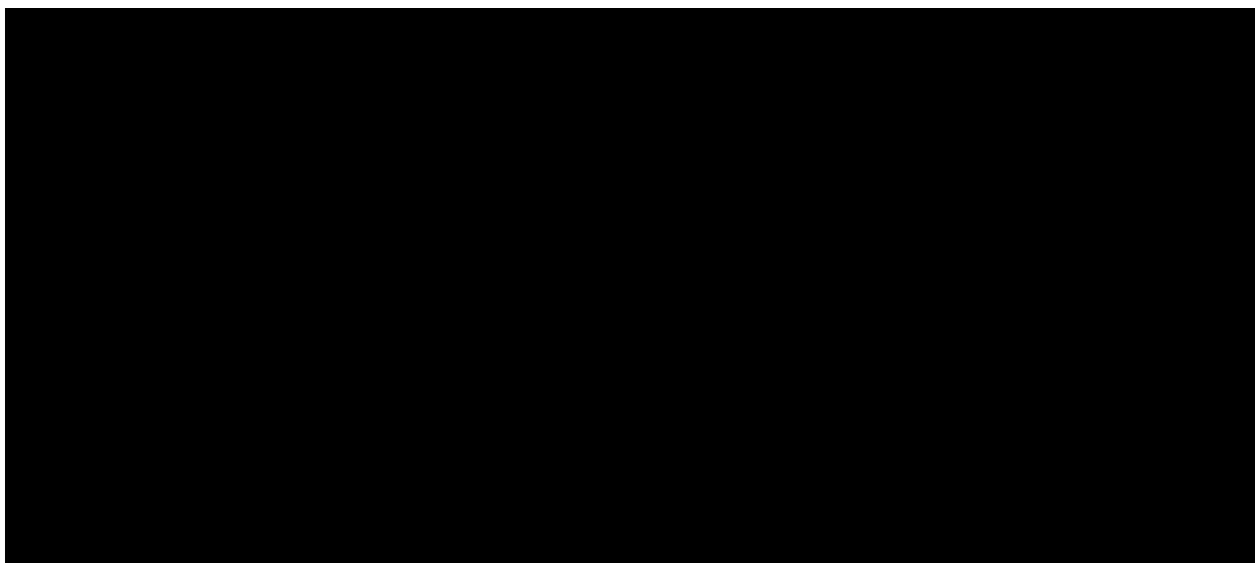
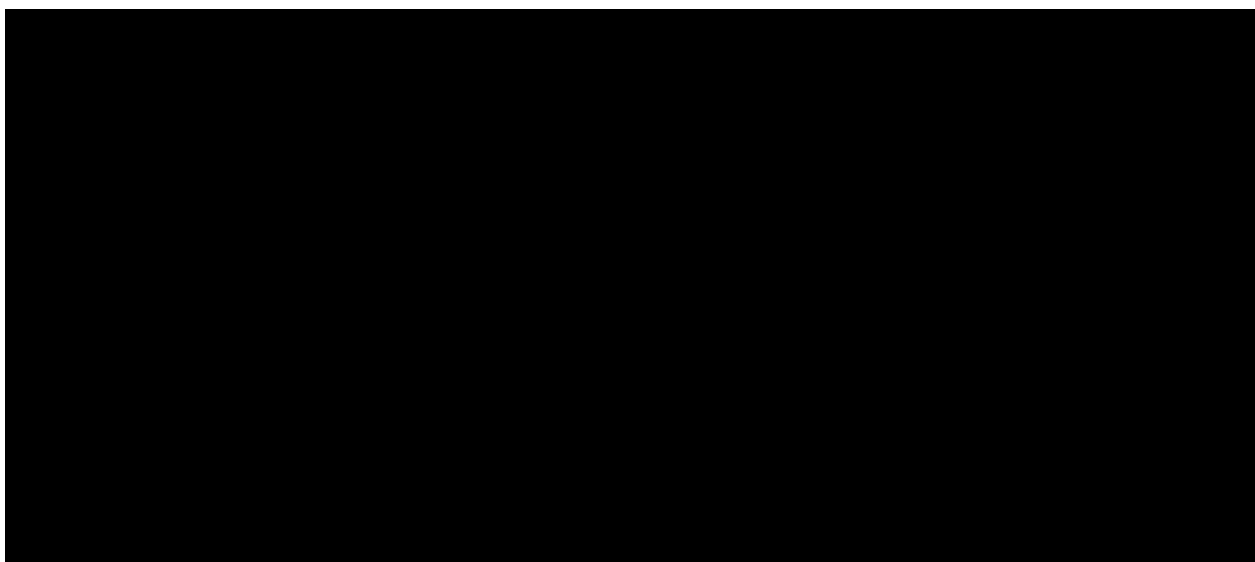
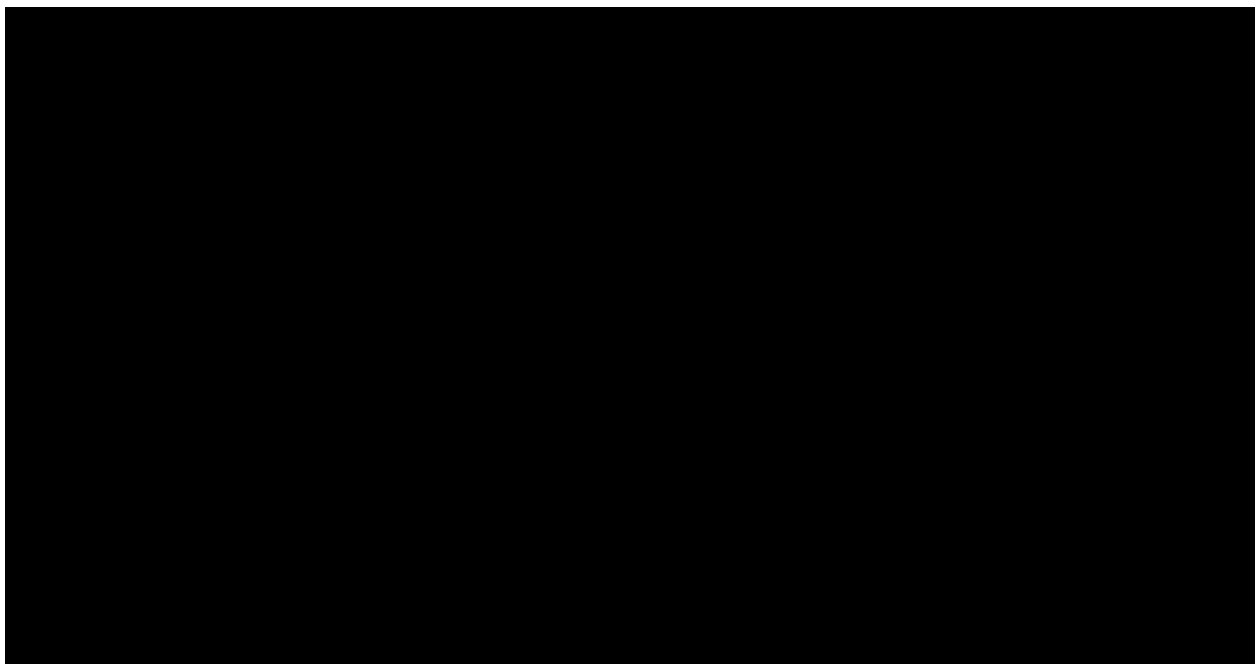


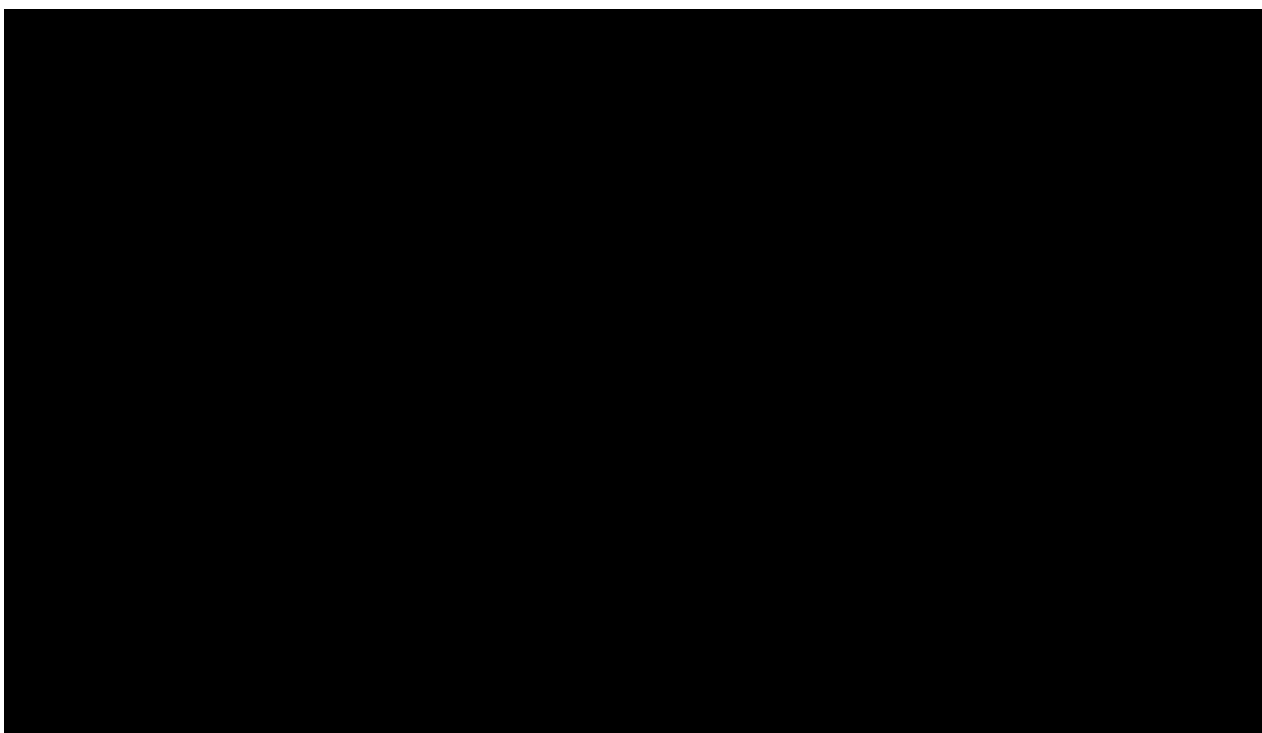
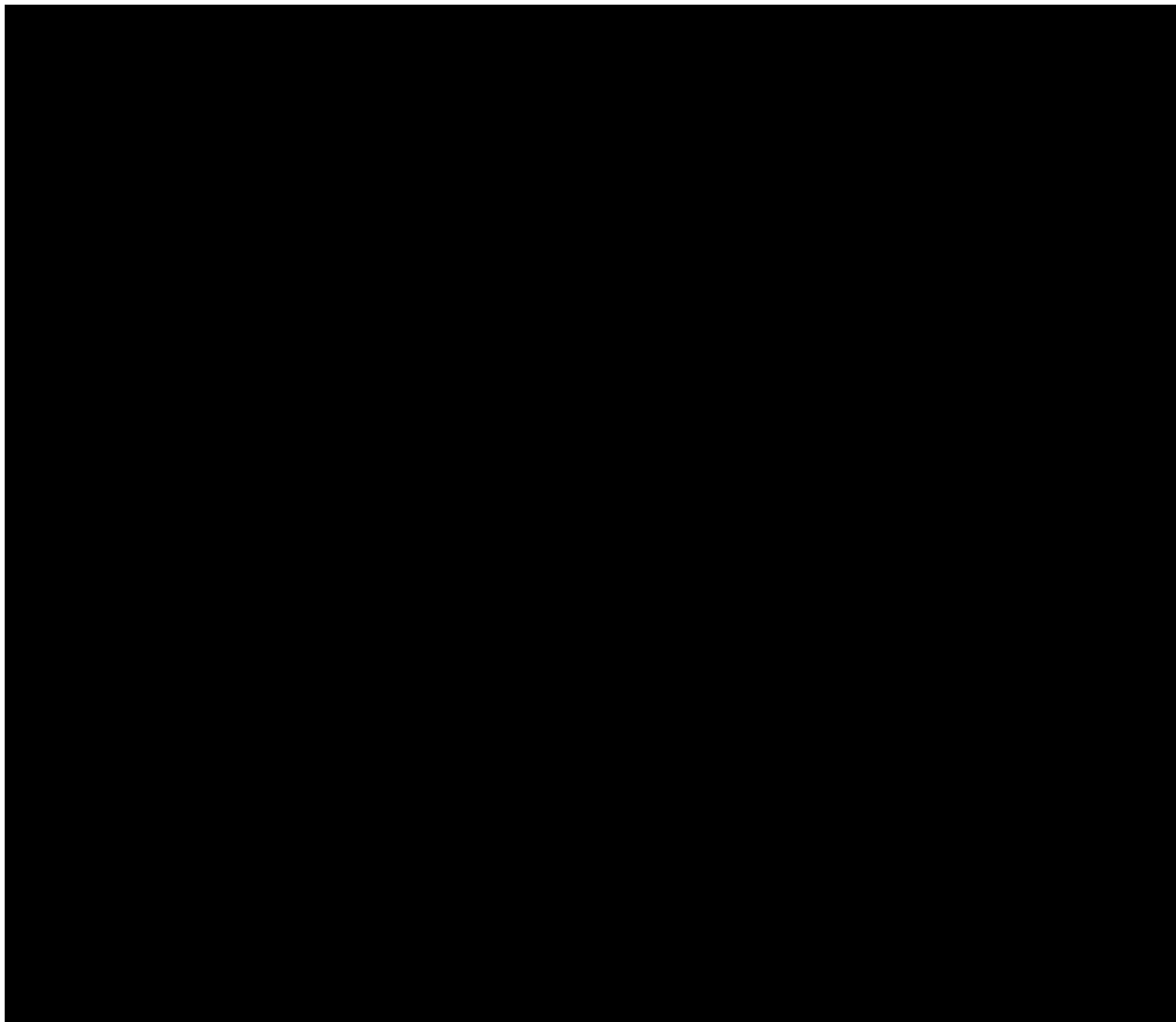


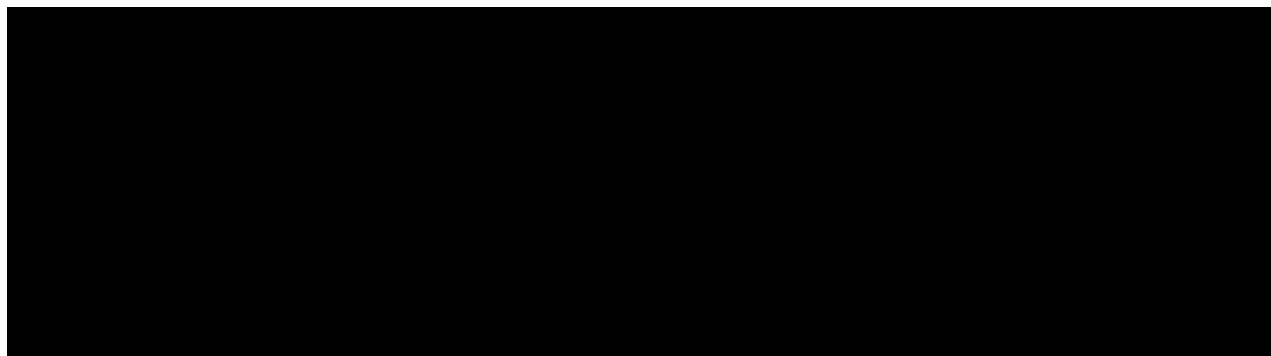


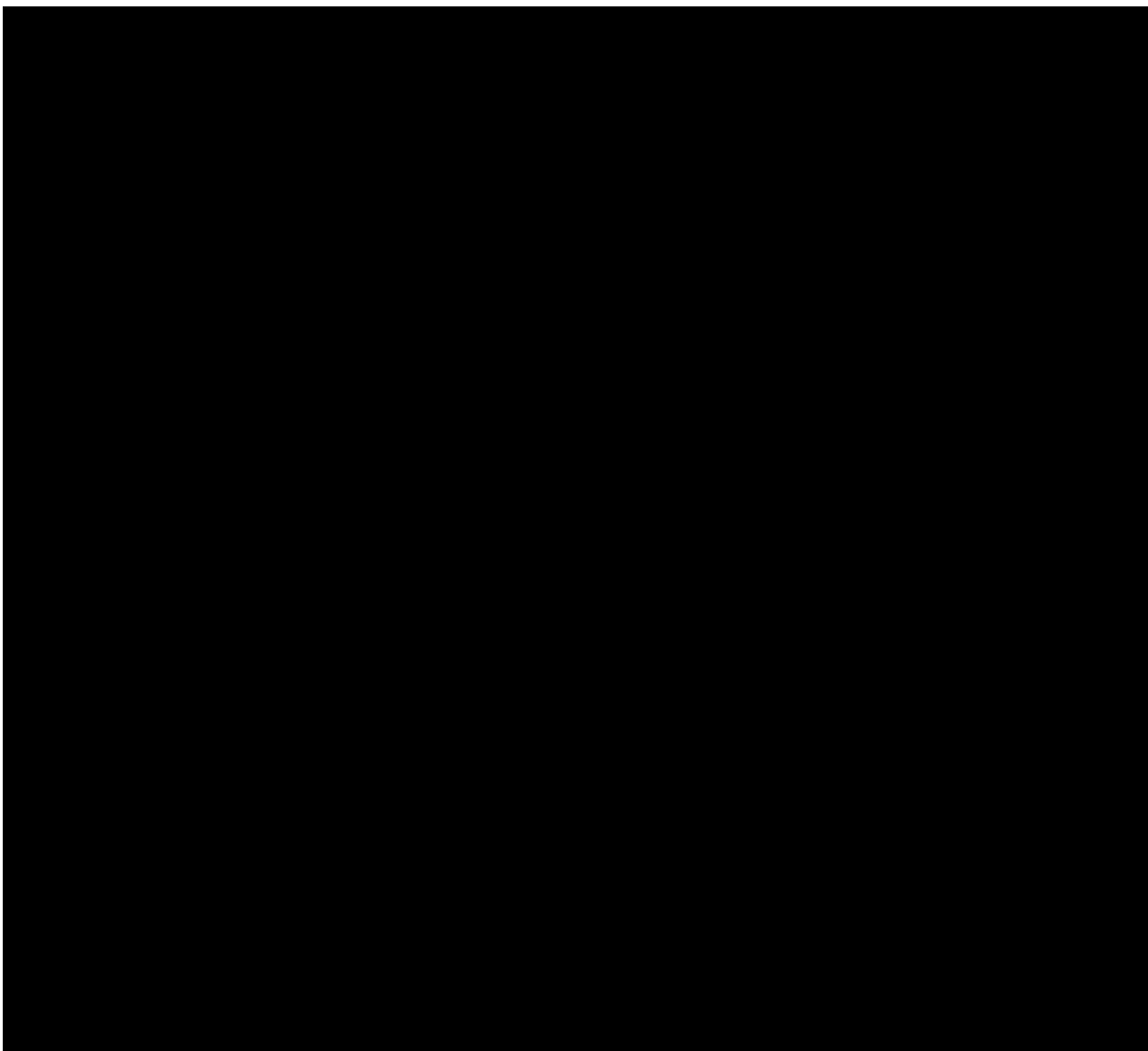
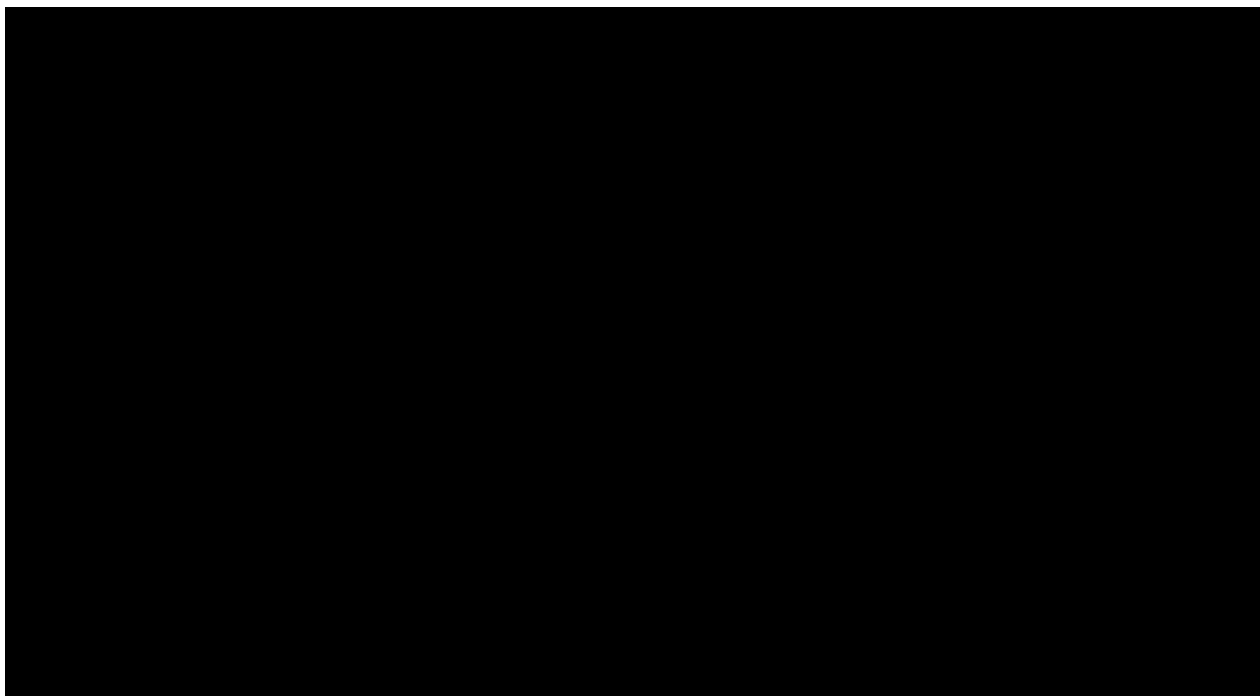


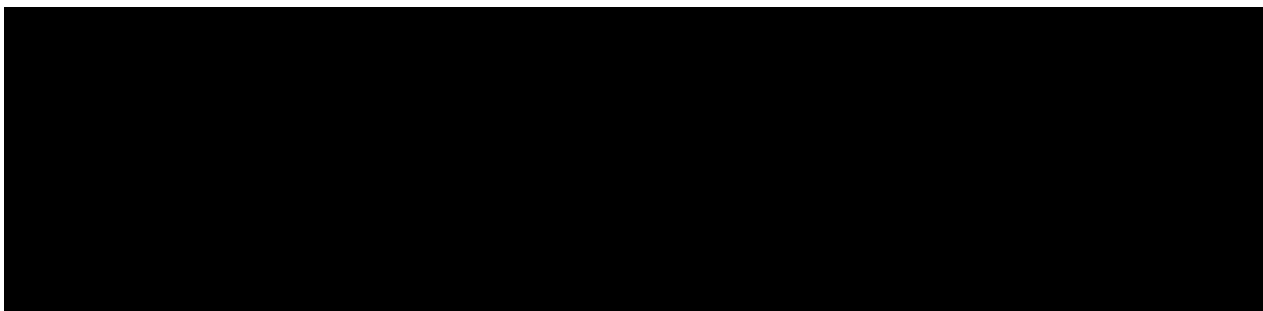
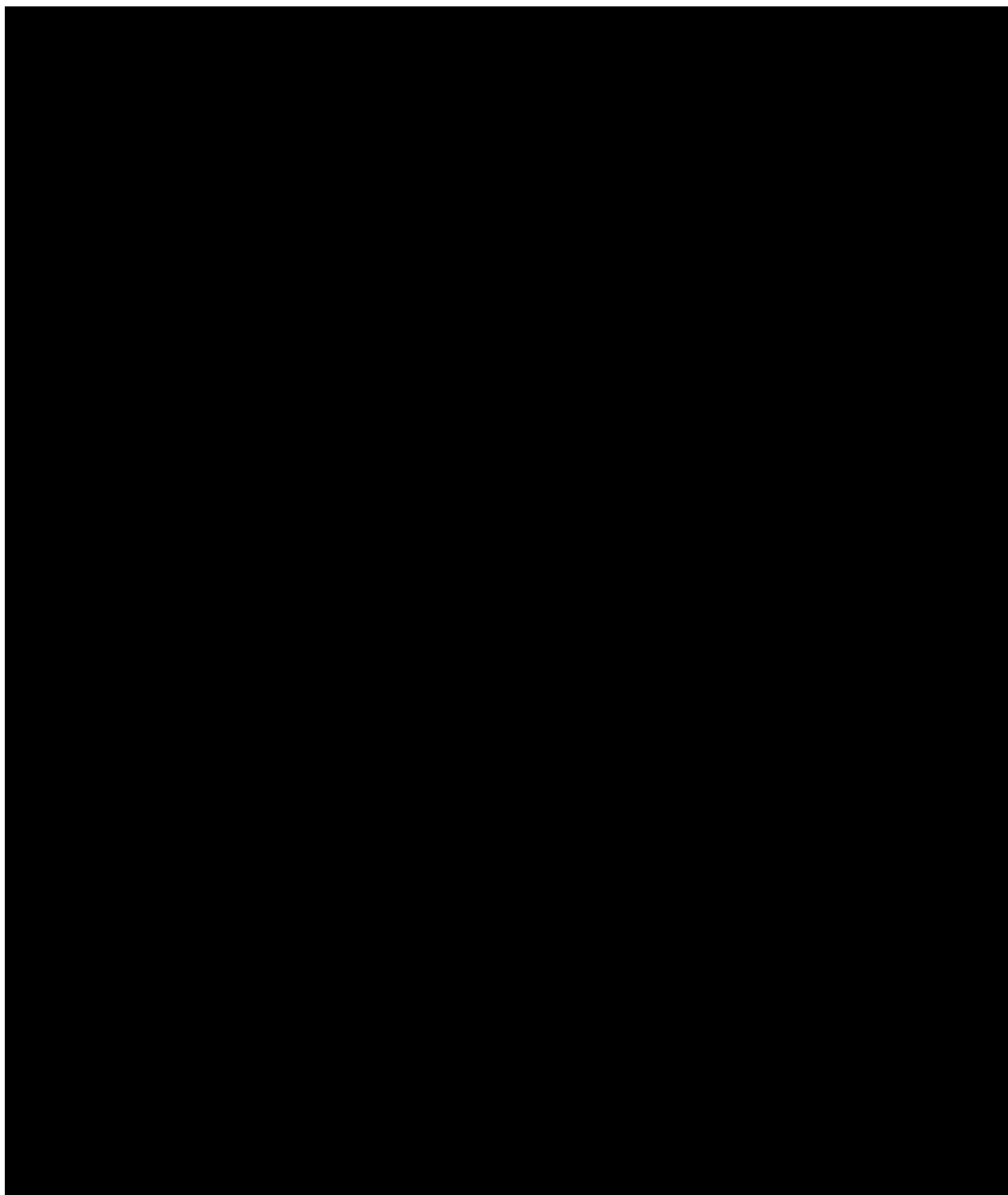


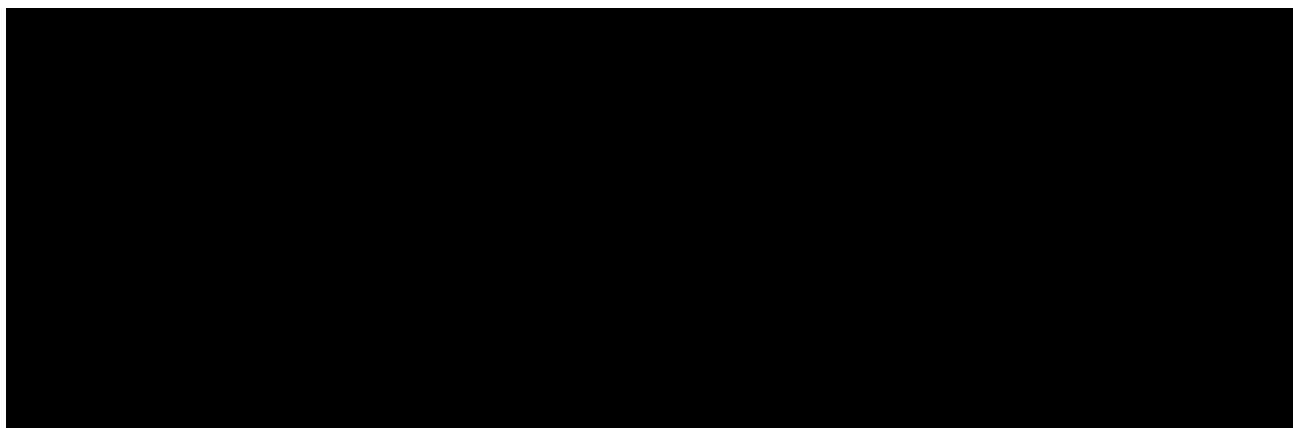
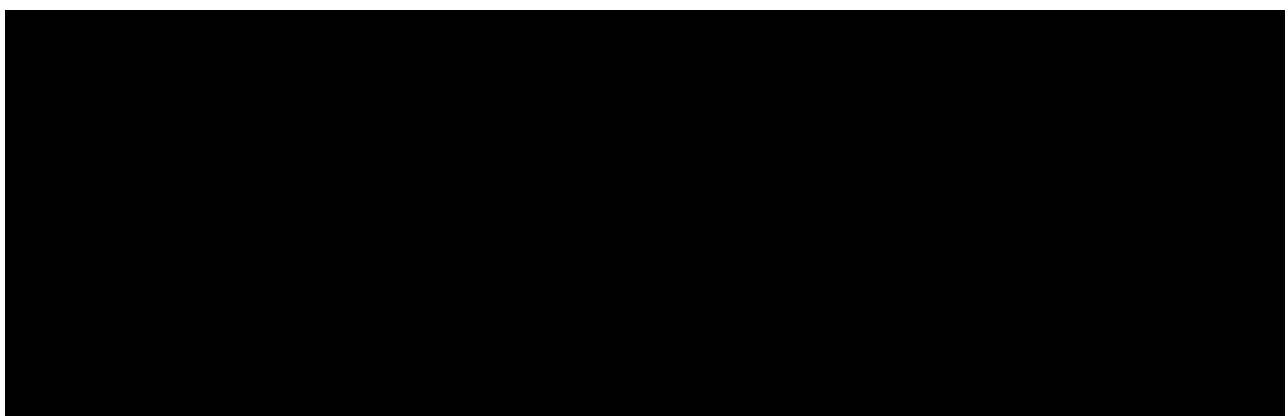
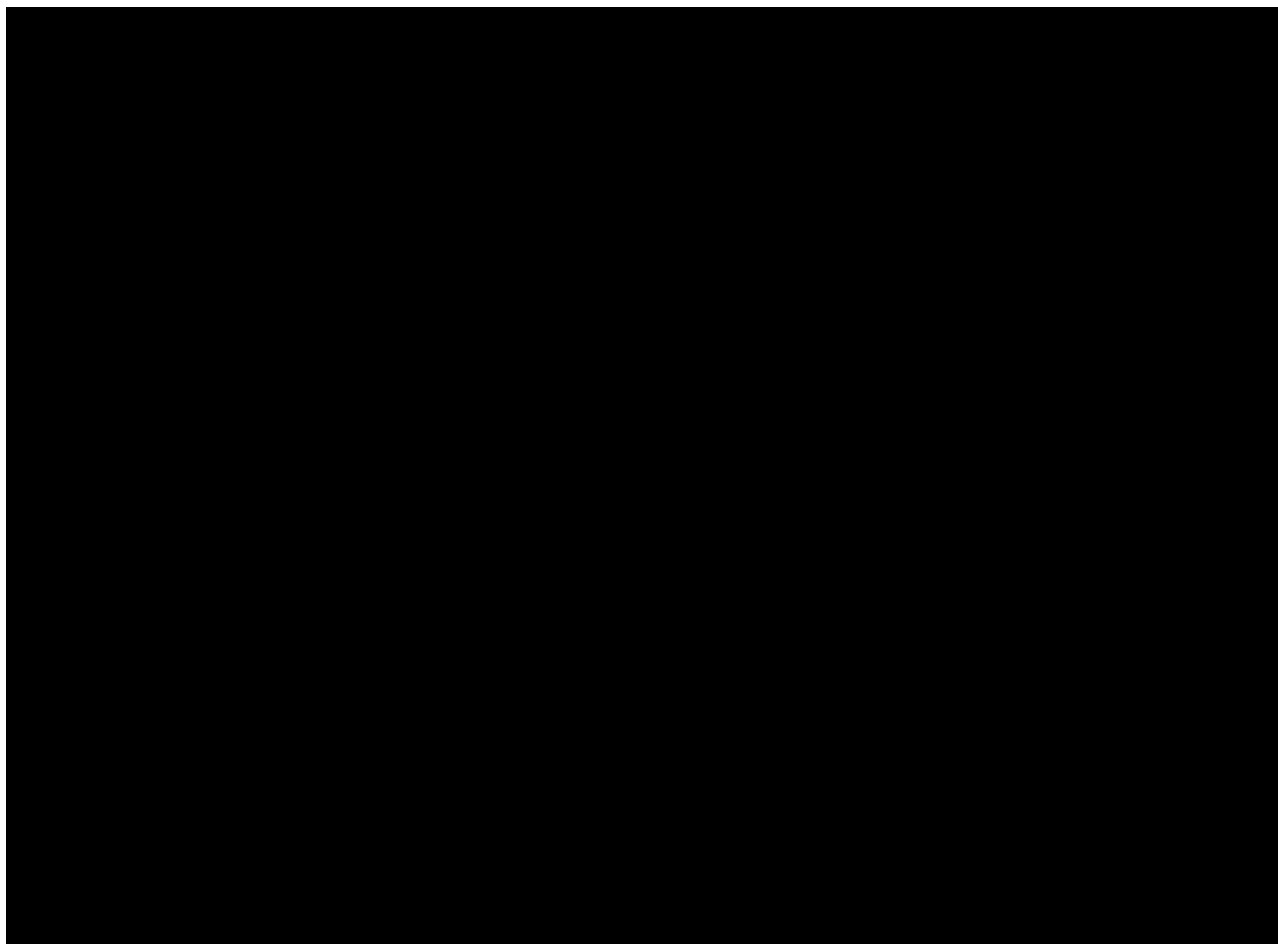


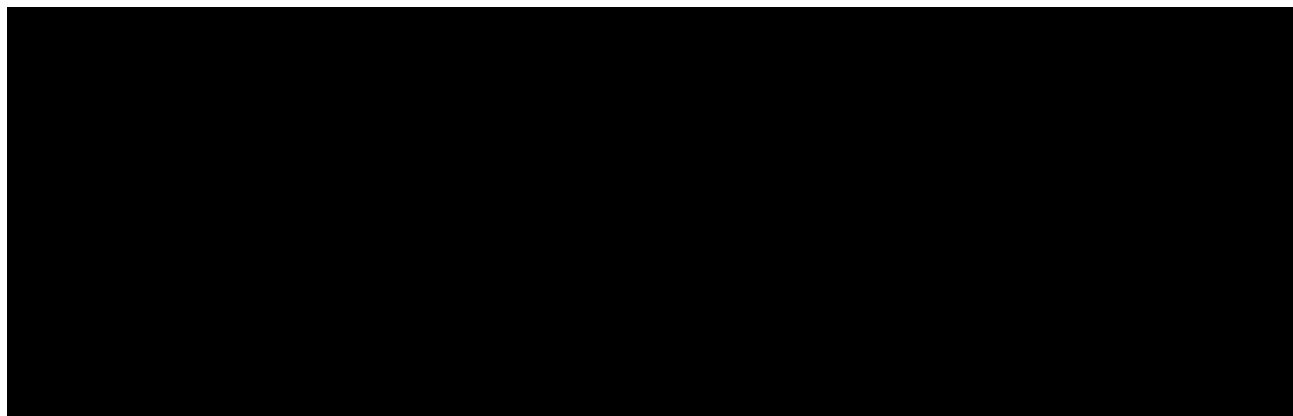
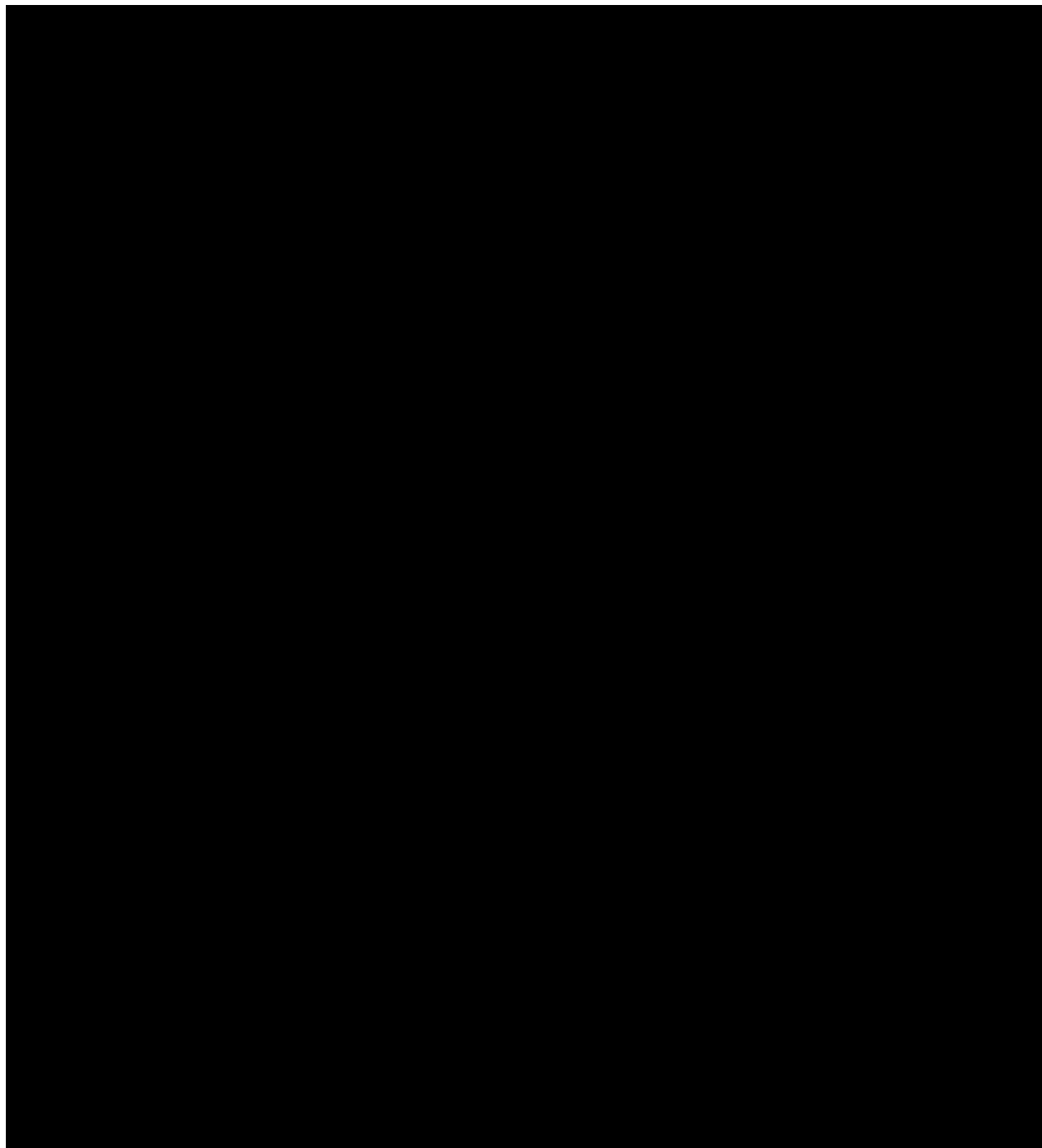


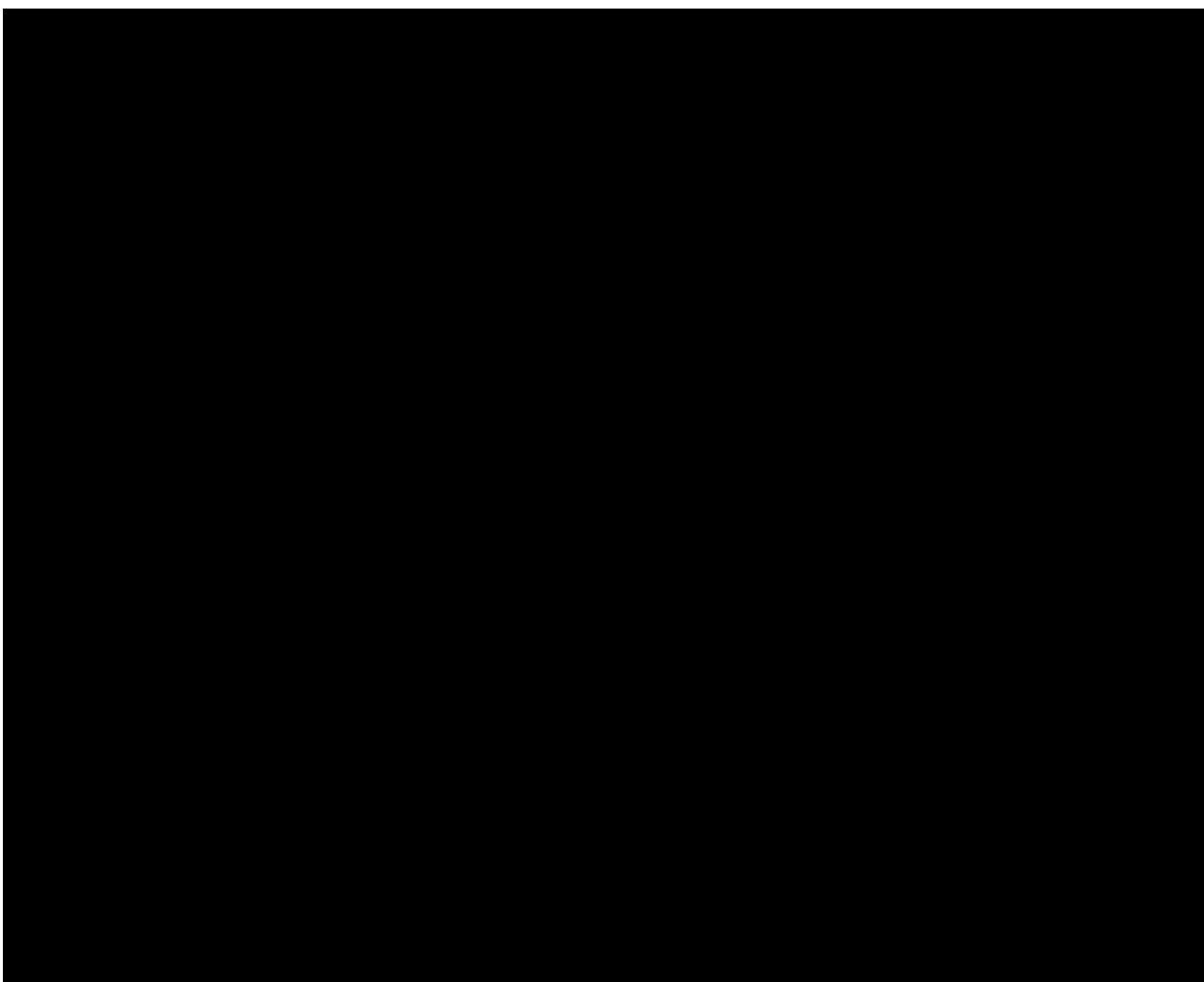
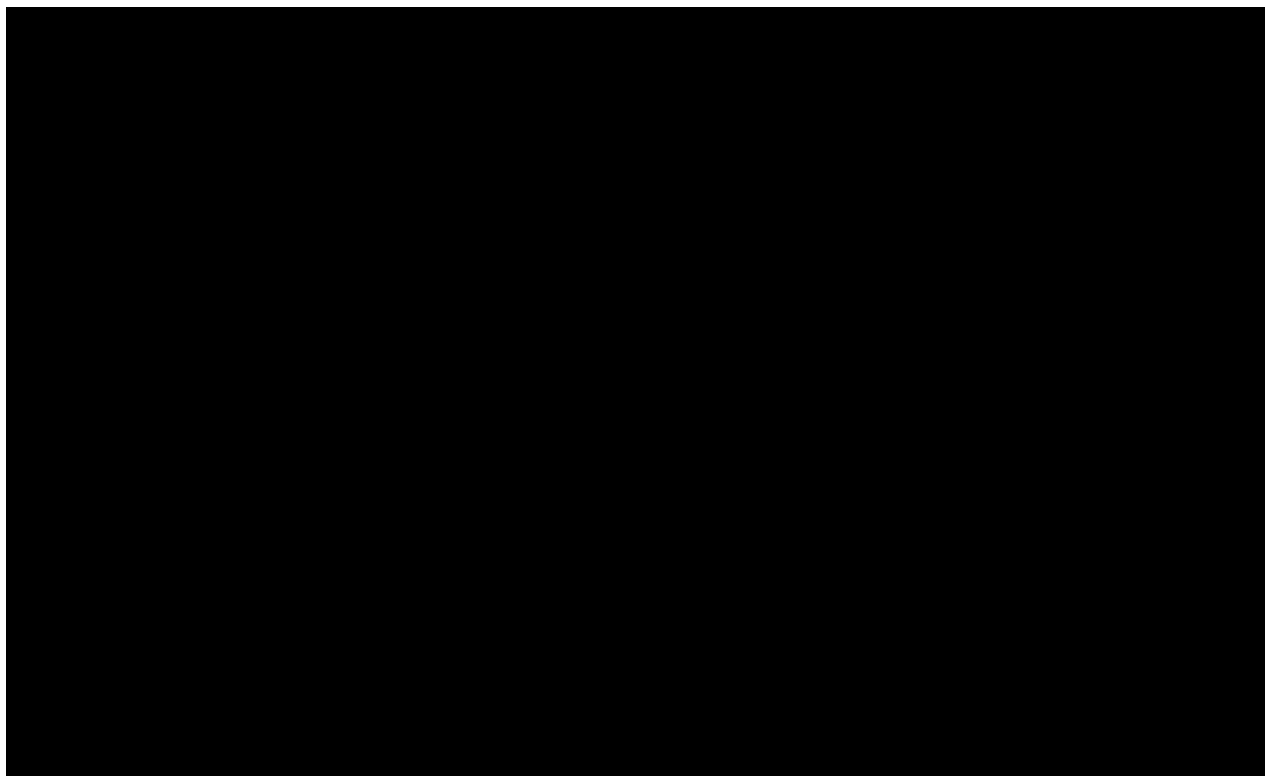


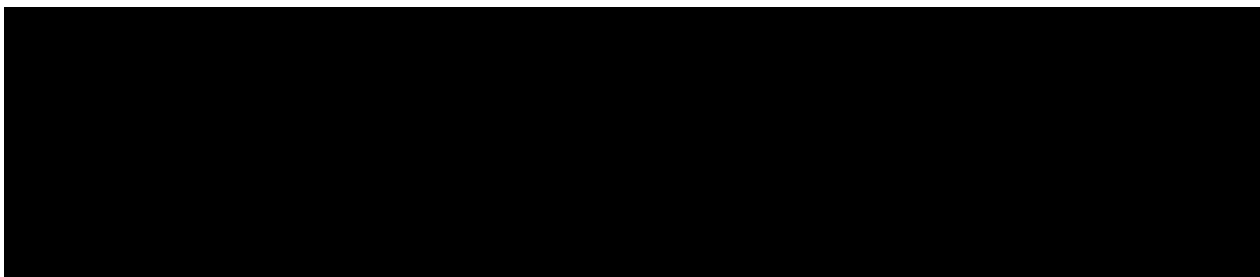
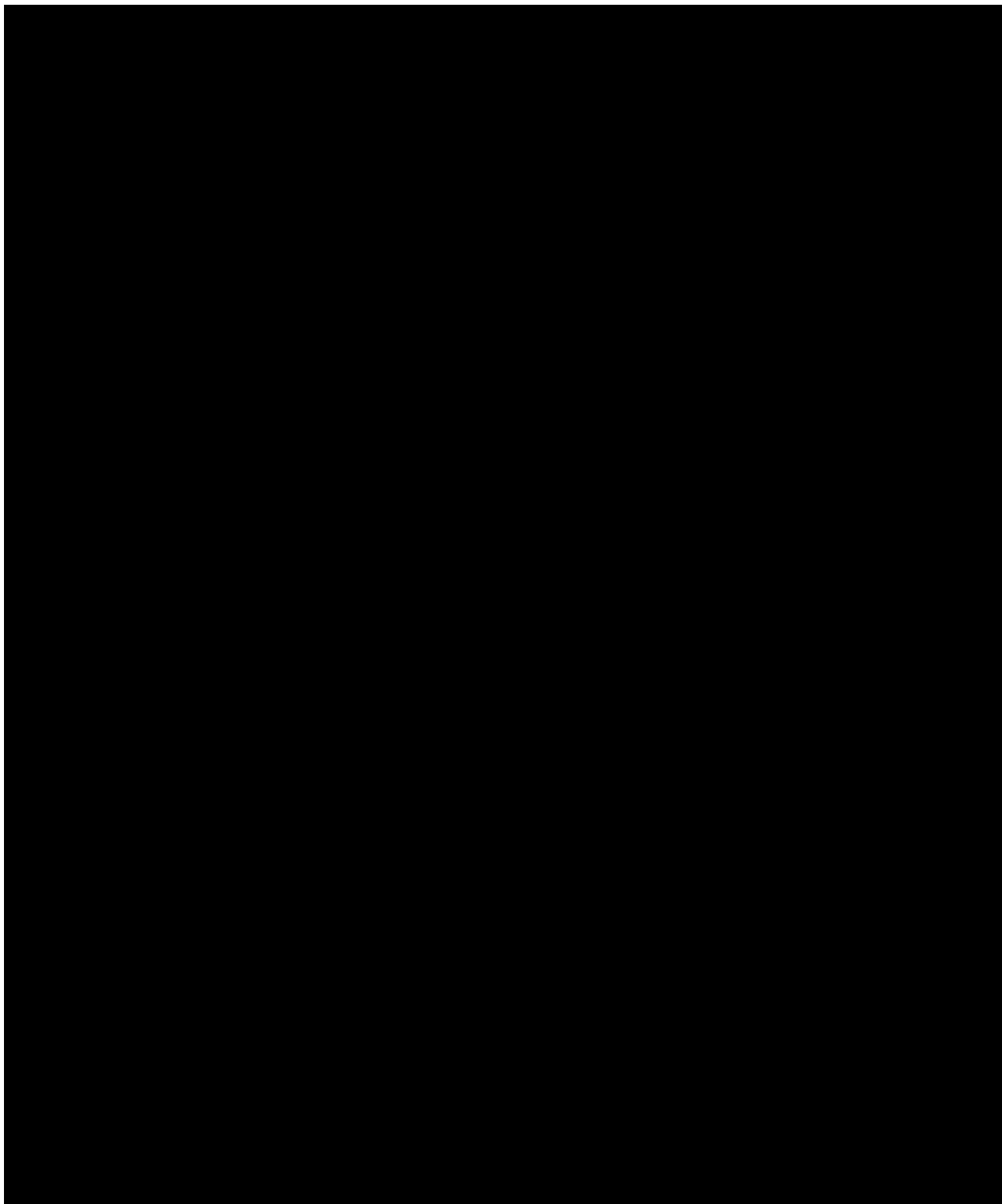


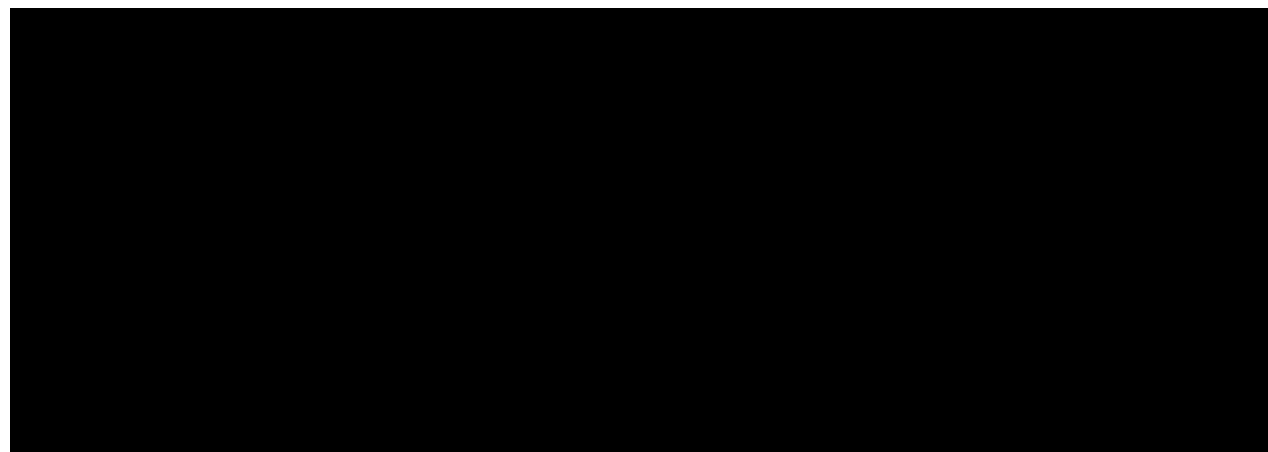
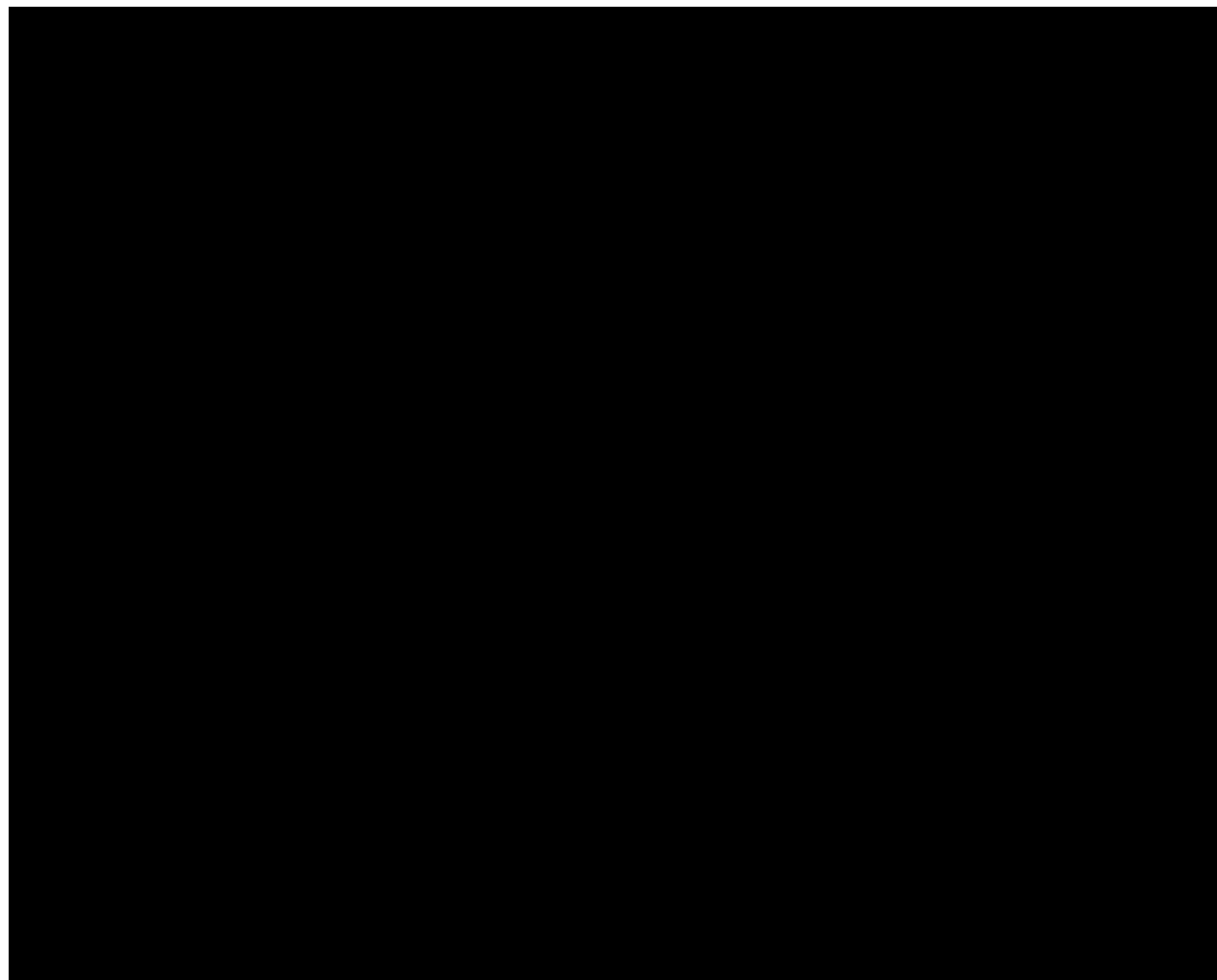
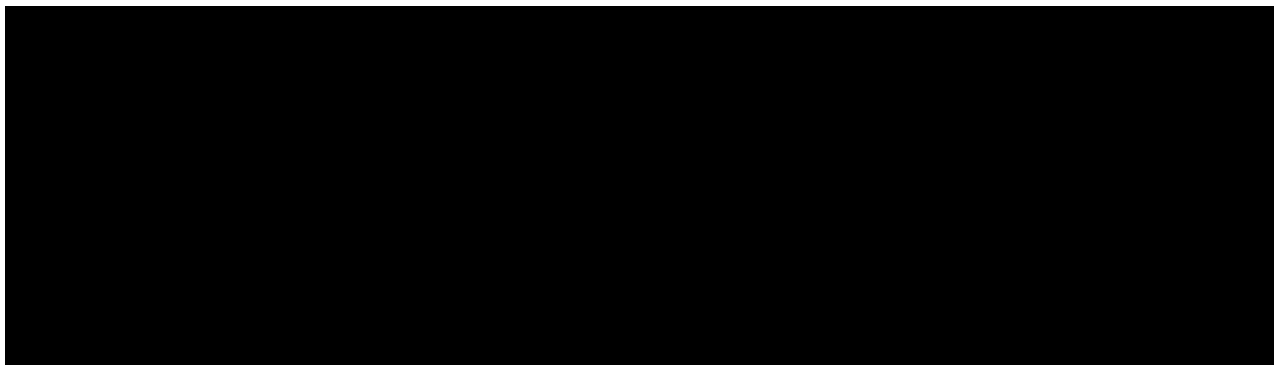


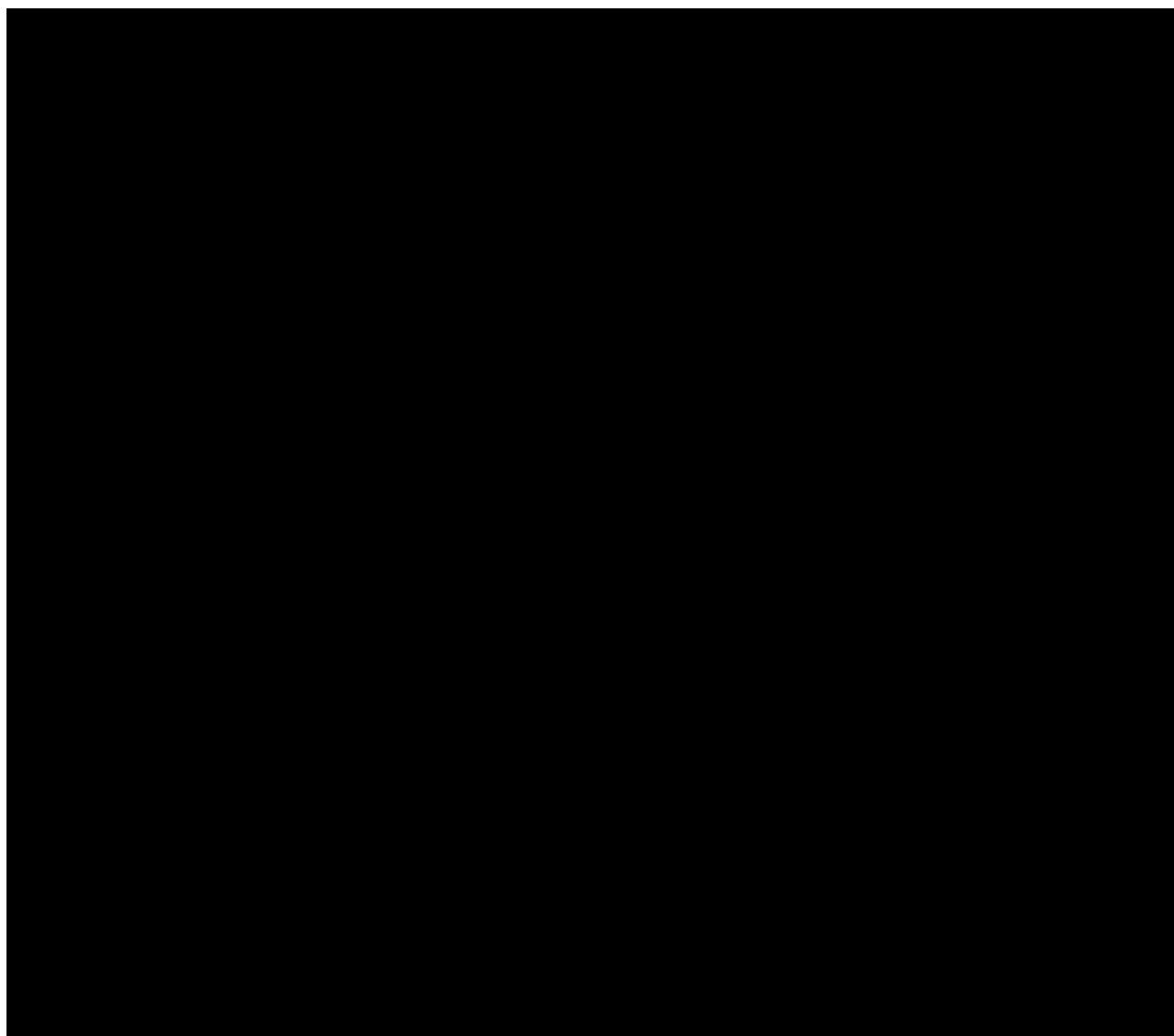
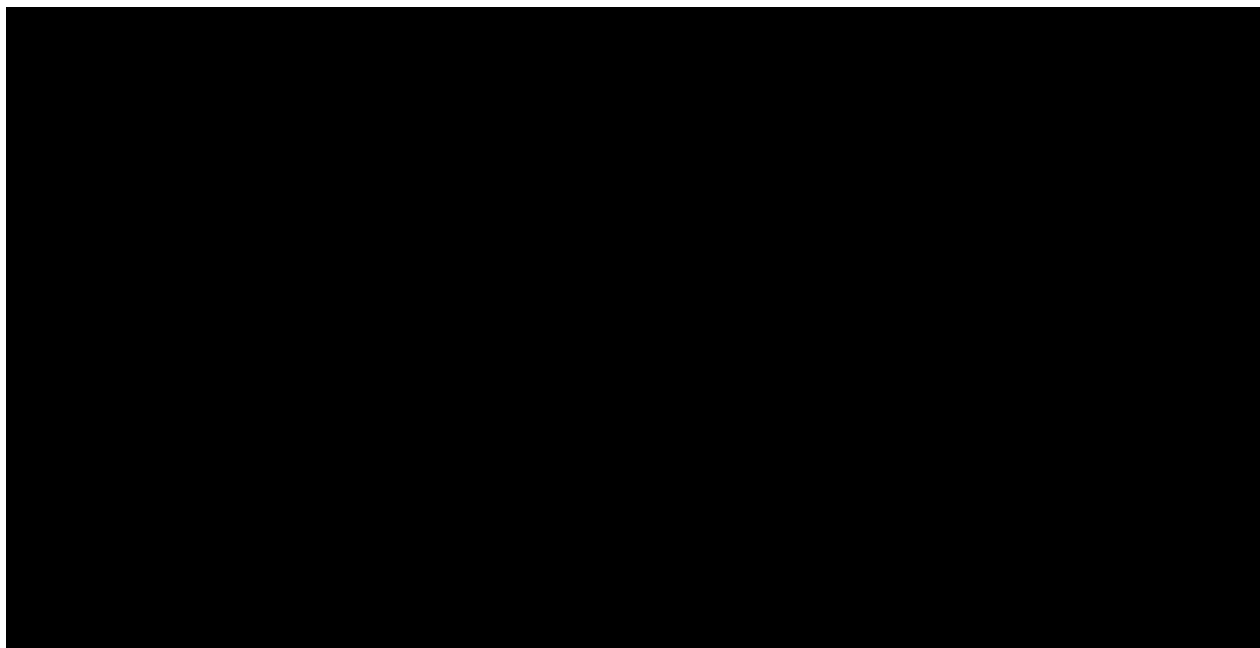












Gharaibeh i wsp. 2020 [14]

W opracowaniu Gharaibeh i wsp. 2020 [14], przedstawiono wyniki porównania pośredniego z dopasowaniem populacji (ang. *Matching-adjusted indirect comparison*; MAIC) filgotynibu stosowanego wraz z MTX względem tofacytynibu stosowanego wraz z MTX, w populacji dorosłych pacjentów z RZS, o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, z nieodpowiednią odpowiedzią na MTX.

Zakotwiczony MAIC został przeprowadzony przy użyciu indywidualnych danych pacjentów z badania FINCH-1 [1]-[4], uwzględniającego porównanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę + MTX vs adalimumab 40 mg + MTX oraz opublikowanych danych z badania ORAL STRATEGY, w którym porównywano zastosowanie tofacytynibu 5 mg/2x dobę + MTX w porównaniu z adalimumabem w dawce 40 mg + MTX. Pacjentów z badania FINCH-1 dostosowano na podstawie wieku, płci, rasy, liczby tkliwych i obrzękniętych stawów spośród 28 ocenianych, poziomu białka C-reaktywnego i ogólnej oceny pacjenta, w celu dopasowania do wyjściowych cech pacjentów z badania dedykowanemu tofacytynibowi. Po dopasowaniu zastosowano testy Walda do zbadania istotnych różnic w ACR 20/50/70 i wynikach remisji klinicznych (tj. $SDAI \leq 3,3$, $CDAI \leq 2,8$, $DAS28(CRP) < 2,6$, remisja wg Boolean) między filgotynibem + MTX a tofacytynibem (5 mg) + MTX względem adalimumabu (40 mg) + MTX [14].

Po dopasowaniu, charakterystyka populacji pacjentów z badania FINCH 1 i ORAL STRATEGY była dobrze zbalansowana.

Tabela 65. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania FINCH 1 oraz ORAL STRATEGY, przed i po dopasowaniu populacji [14].

Cechybrane pod uwagę przy dopasowaniu	FINCH 1				ORAL STRATEGY	
	Przed dopasowaniem		Po dopasowaniu		Tofacytynib 5 mg/2x dobowe+MTX, N=376	Adalimumab+MTX, N=386
	Filgotynib 200 mg/1x dobowe+MTX, N=475	Adalimumab+MTX, N=325	Filgotynib 200 mg/1x dobowe+MTX, ESS=475	Adalimumab+MTX, ESS=233		
Płeć żeńska, (%)	79,8%	81,8%	83,0%	83,0%	83,0%	83,0%
Wiek, średnia (SD) [lata]	51,8 (12,8)	53,3 (12,9)	50,0 (13,4)	50,7 (13,4)	50,0 (13,4)	50,7 (13,4)
Rasa biała (%)	65,7%	70,5%	76,0%	76,0%	76,0%	76,0%
Liczba tkliwych stawów (TJC28), średnia (SD)	15,0 (6,4)	14,6 (6,3)	15,6 (6,5)	15,2 (6,7)	15,6 (6,5)	15,2 (6,7)
Liczba obrzękniętych stawów (SJC28), średnia (SD)	11,2 (5,2)	11,2 (5,0)	11,8 (5,7)	11,0 (5,4)	11,8 (5,7)	11,0 (*5,4)
Poziom CPR, średnia (SD) [mg/l]	16,1 (21,0)	14,6 (18,0)	18,7 (21,9)	16,7 (21,3)	18,7 (21,9)	16,7 (21,3)
Ogólna ocena stanu wg pacjenta*, średnia (SD)	67,1 (19,2)	67,0 (19,1)	61,7 (22,0)	60,2 (23,5)	61,7 (22,0)	60,2 (23,5)

CRP – poziom białka c-reaktywnego; CDAI (ang. *Clinical Disease Activity Index*) – wskaźnik klinicznej aktywności choroby; ESS (ang. *effective sample size*) – efektywna wielkość próby; MTX – metotreksat; SJC28 (ang. *swollen joint count of 28 joints*) – liczba obrzękniętych stawów z 28 stawów; SDAI (ang. *Simplified Disease Activity Index*) – uproszczony wskaźnik aktywności choroby; TJC28 (ang. *tender joint count of 28 joints*) – liczba tkliwych stawów z 28 stawów. *w referencji nie podano szczegółów skali oceny; prawdopodobnie była to skala VAS.

Tabela 66. Skuteczność kliniczna filgotynibu+MTX i tofacytynibu+MTX, w odniesieniu do adalimumabu+MTX [14].

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Filgotynib 200 mg/1x dobowe+MTX vs adalimumab + MTX	Tofacytynib 5 mg/2x dobowe+MTX vs adalimumab + MTX	Średnia różnica w różnicy (<i>mean difference in difference</i>)*	Wartość p8
% redukcja ryzyka (ang. <i>risk difference</i>) dla porównania vs adalimumab + MTX					
Odpowiedź na leczenie wg ACR20	12 tygodni	10,4%	1,6%	8,8%	0,065
	24 tygodnie	5,7%	2,2%	3,5%	0,446
	52 tygodnie	9,3%	2,6%	6,7%	0,161
Odpowiedź na leczenie wg ACR50	12 tygodni	16,9%	3,4%	13,5%	0,009
	24 tygodnie	6,8%	2,2%	4,6%	0,390
	52 tygodnie	4,8%	1,8%	3,0%	0,559
Odpowiedź na leczenie wg ACR70	12 tygodni	12,9%	4,6%	8,3%	0,042

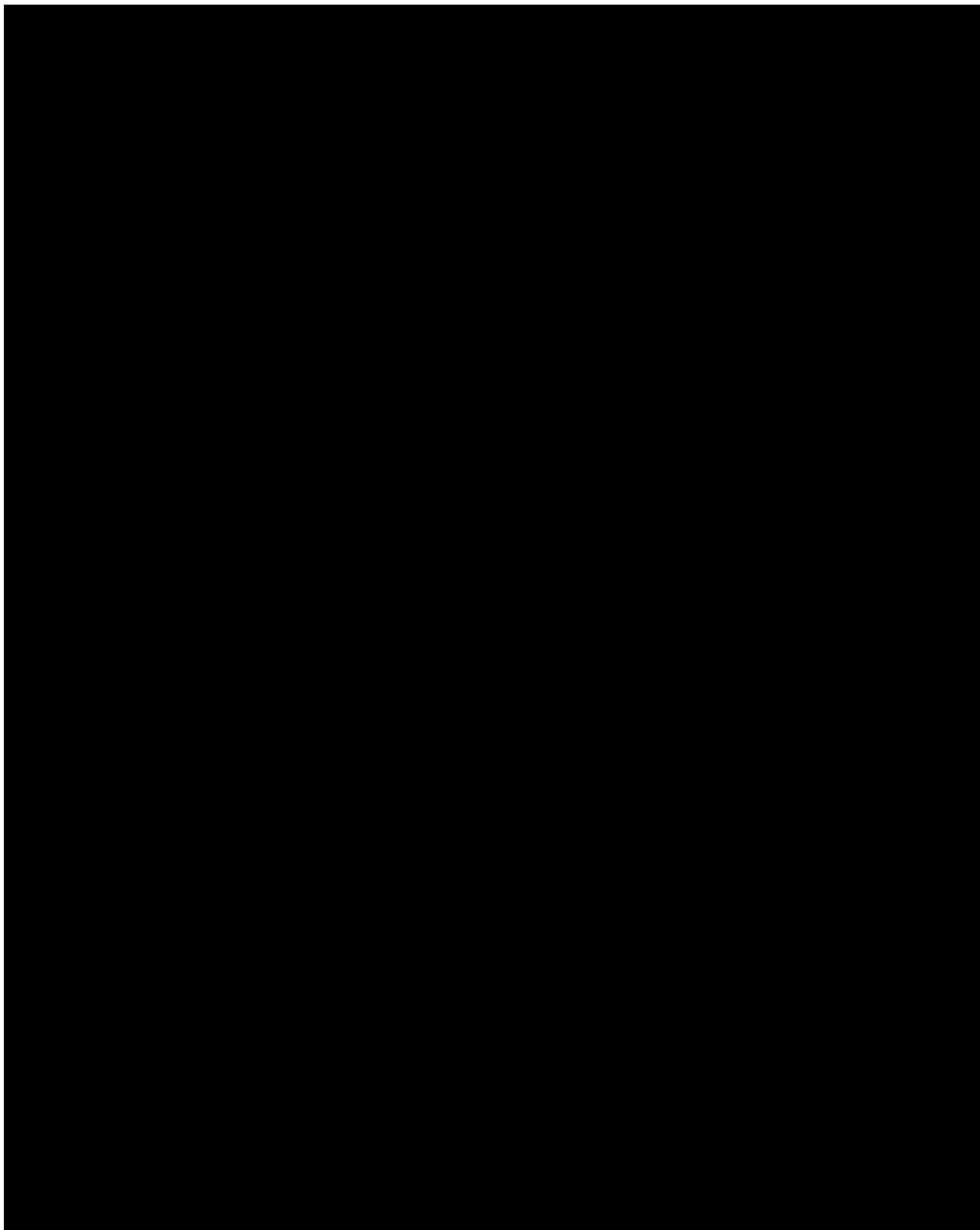
Punkt końcowy	Okres obserwacji	Filgotynib 200 mg/1x dobę+MTX vs adalimumab + MTX	Tofacytynib 5 mg/2x dobę+MTX vs adalimumab + MTX	Średnia różnica w różnicy (<i>mean difference in difference</i>)*	Wartość p8
	24 tygodnie	7,1%	4,3%	2,8%	0,553
	52 tygodnie	7,3%	3,1%	4,2%	0,403
DAS28 (CRP) <2,6	24 tygodnie	12,7%	2,6%	10,1%	0,045
	52 tygodnie	8,3%	-4,9%	13,2%	0,011
SDAI ≤3,3	24 tygodnie	6,4%	0,3%	6,1%	0,124
	52 tygodnie	6,7%	0,2%	6,5%	0,133
CDAI ≤2,8	24 tygodnie	3,6%	0,6%	3,0%	0,441
	52 tygodnie	7,2%	1,8%	5,4%	0,233
Remisja wg Boolean	24 tygodnie	5,7%	-0,6%	6,3%	0,072
	52 tygodnie	7,2%	0,9%	6,3%	0,108

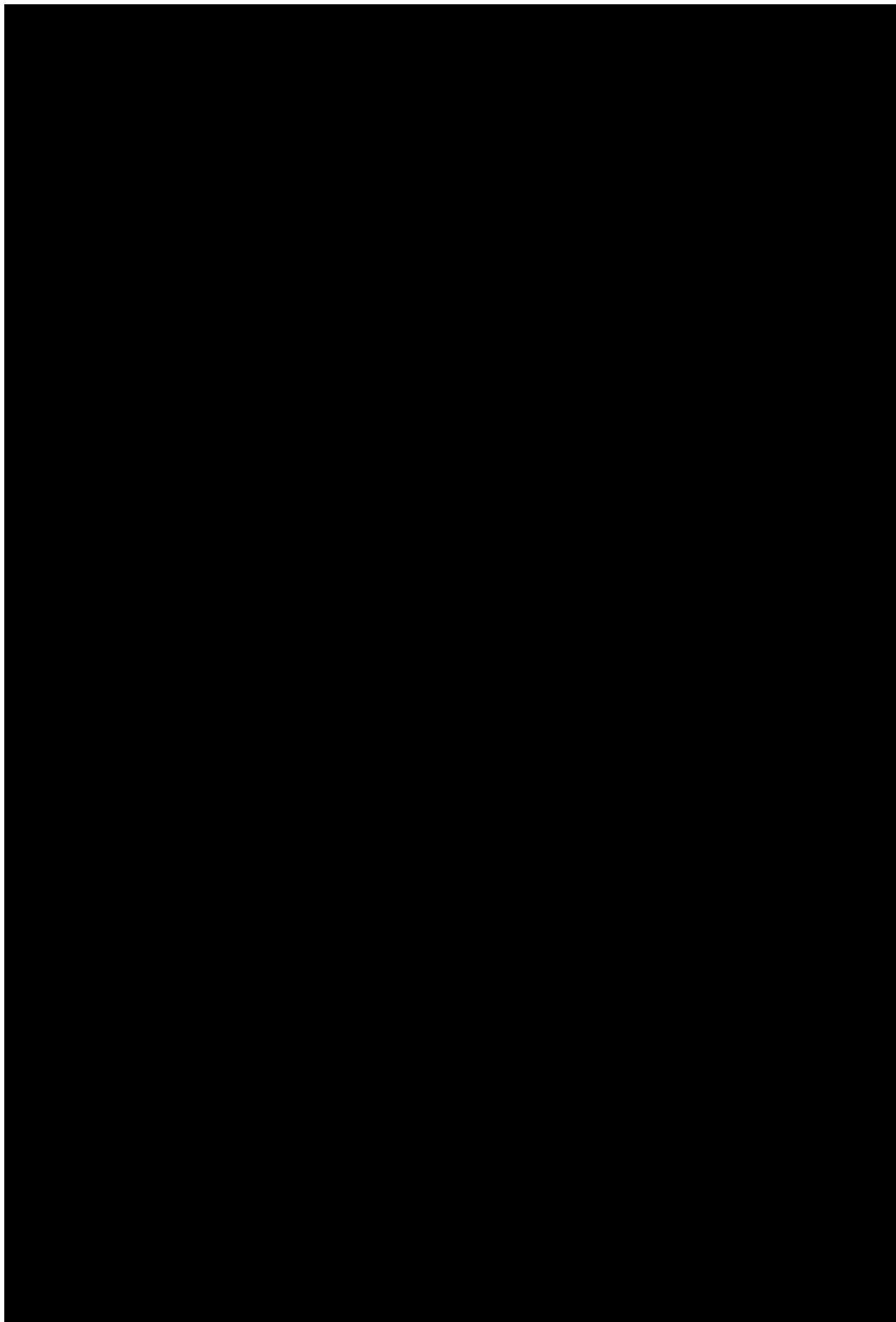
*wartość podana w referencji.

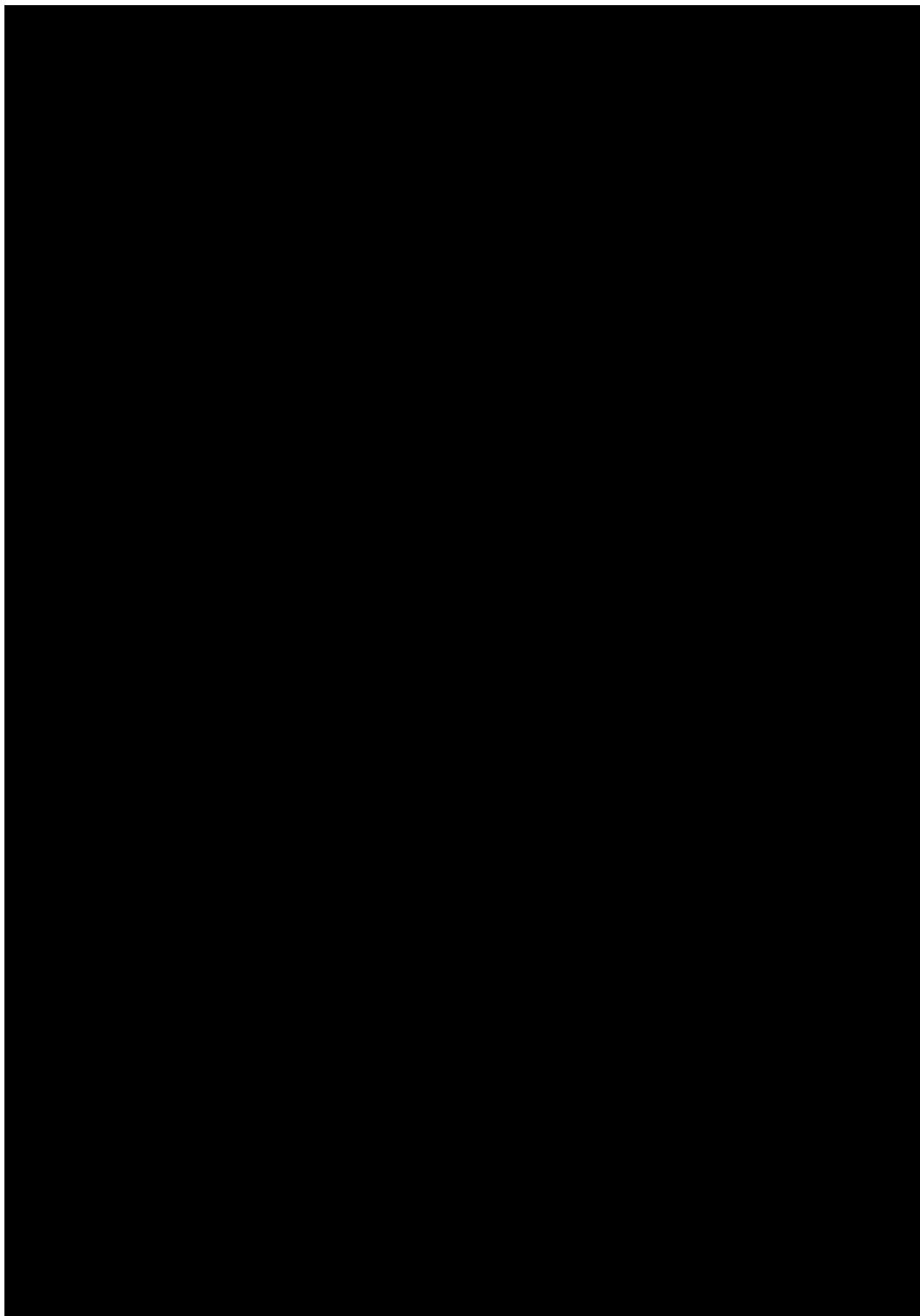
Przeprowadzona analiza wykazała, że pacjenci z RZS stosujący filgotynib + MTX doświadczyli istotnie statystycznie częściej poprawy w zakresie ACR50 i ACR70 w porównaniu do tofacytynibu + MTX, ze średnią różnicą w różnicy (ang. *difference in difference*) wynoszącą odpowiednio 13,5% (p <0,05) i 8,3% (p <0,05) oraz liczbową poprawą wyników ACR50 i ACR70 po 12, 24 i 52 tygodniach terapii.

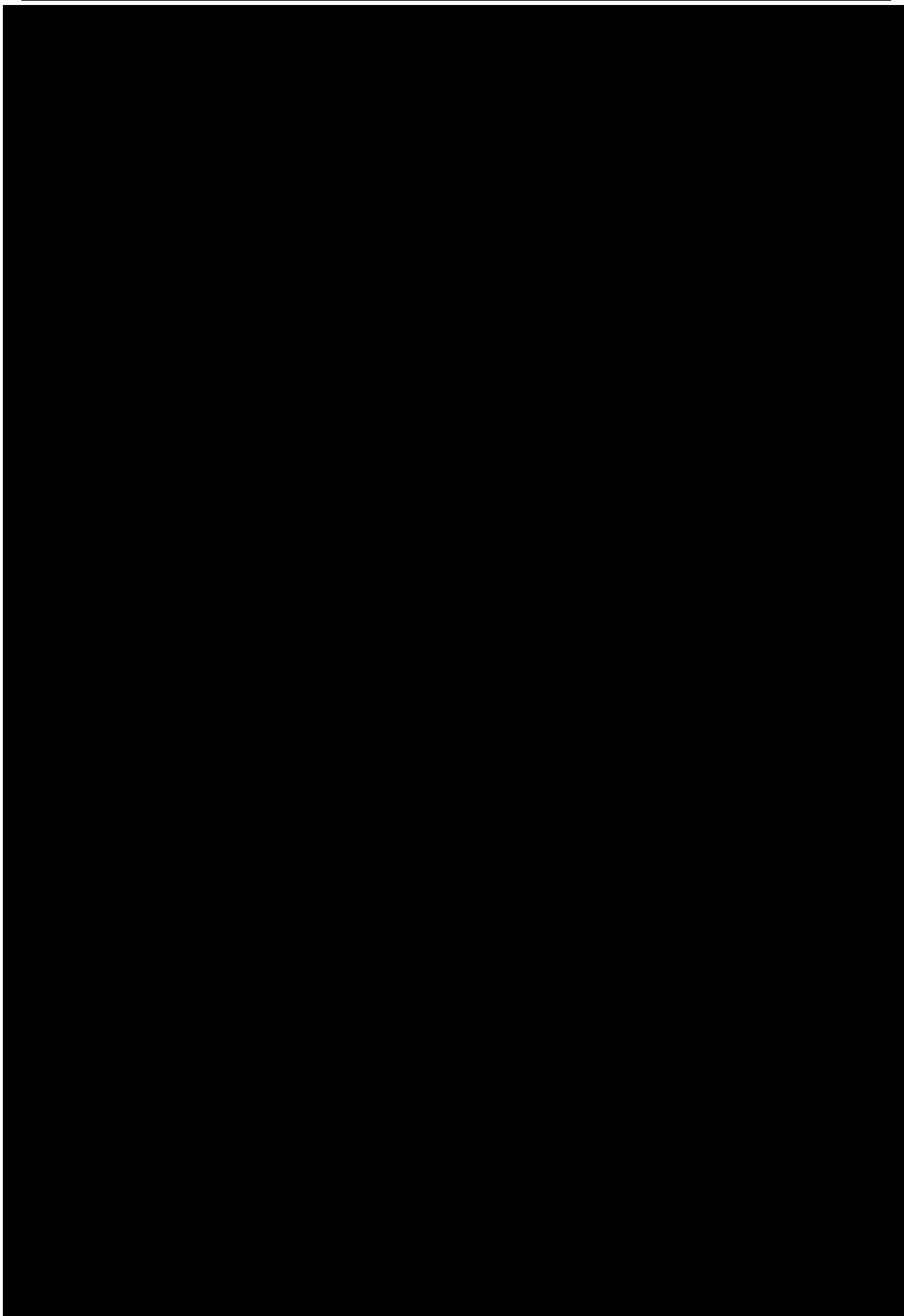
Po 24 tygodniach terapii, pacjenci stosujący filgotynib + MTX doświadczyli istotnie statystycznie większej poprawy w zakresie remisji klinicznej wg DAS28 (CRP) w porównaniu do tofacytynibu + MTX, ze średnią różnicą w różnicy wynoszącą 10,1% (p <0,05), jak również poprawę liczbową innych parametrów z zakresu skuteczności (SDAI, CDAI, remisji wg Boolean). Po 52 tygodniach pacjenci stosujący filgotynib + MTX doświadczyli istotnie większej poprawy w zakresie remisji klinicznej DAS28 (CRP) w porównaniu z tofacytynibem + MTX ze średnią różnicą w różnicy wynoszącą 13,2% (p <0,05) oraz liczbową poprawę w zakresie pozostałych wyników z zakresu skuteczności (SDAI, CDAI, remisji wg Boolean).

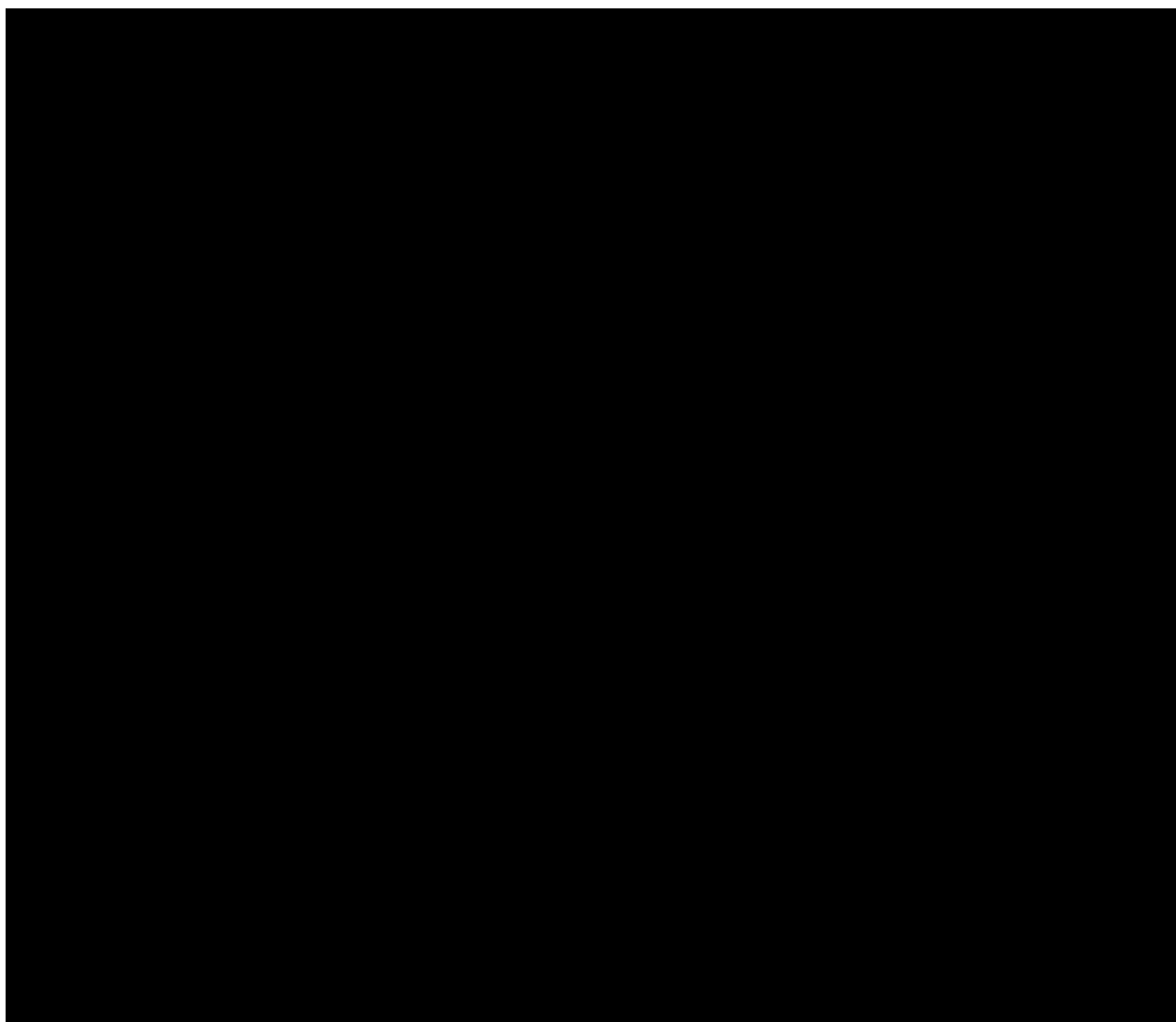
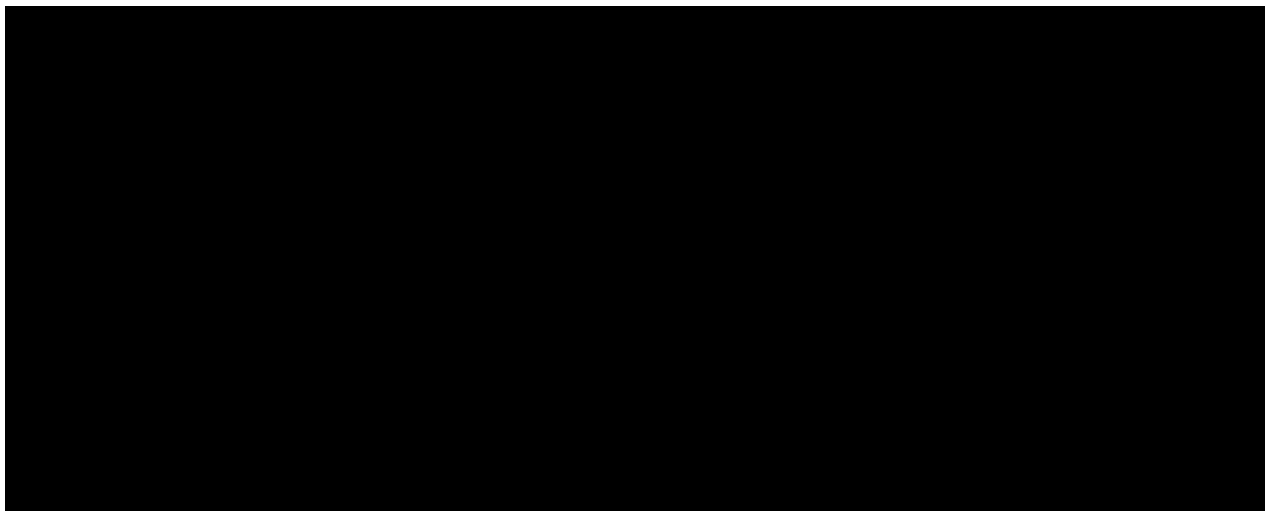
5.2.2. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ FILGOTYNIBU W PORÓWNANIU DO KOMPparatorów W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZS, Z NIEZADOWALAJĄCĄ ODPOWIEDZIĄ NA bDMARDs – wyniki porównań pośrednich z dopasowaniem populacji

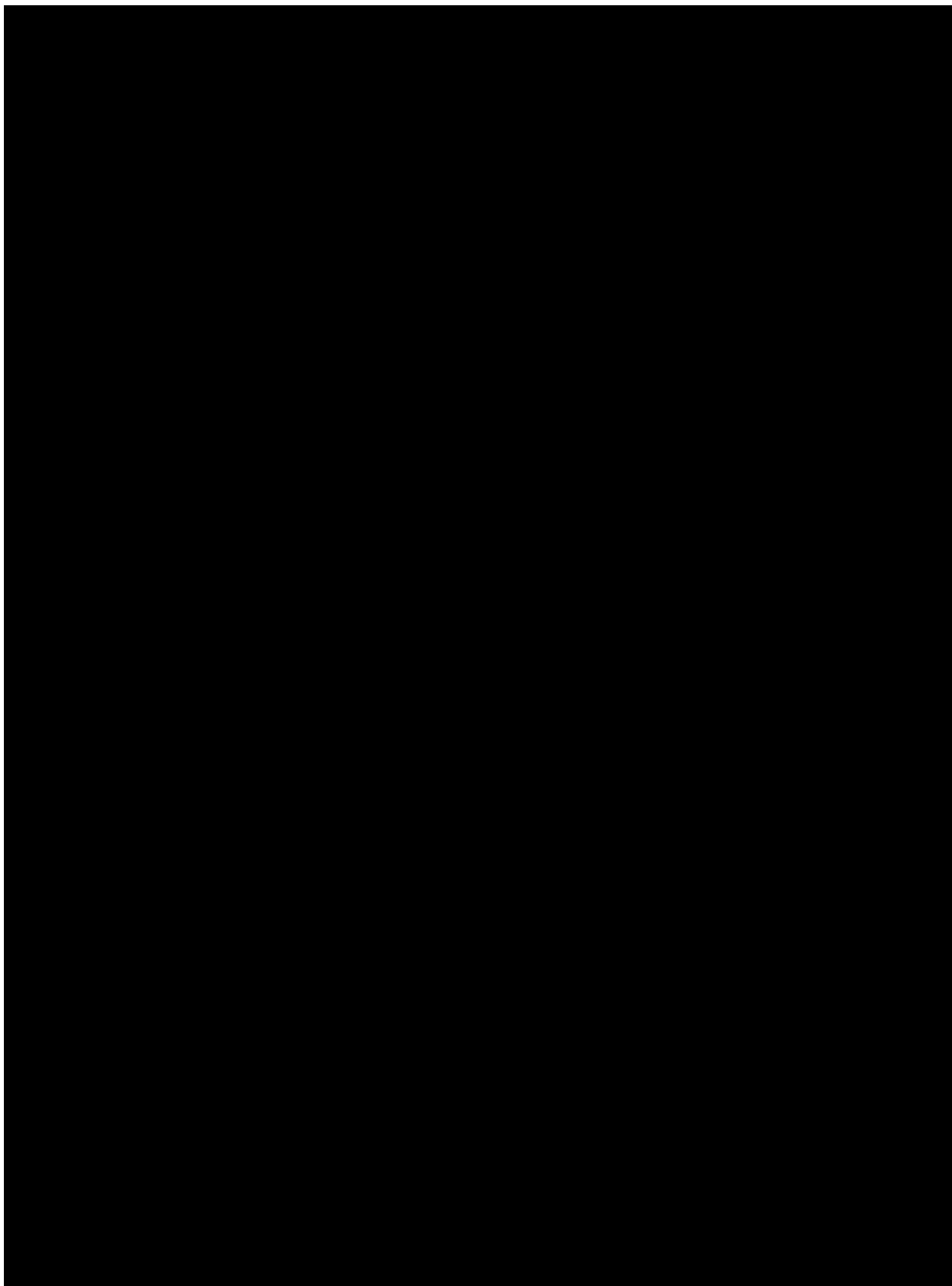


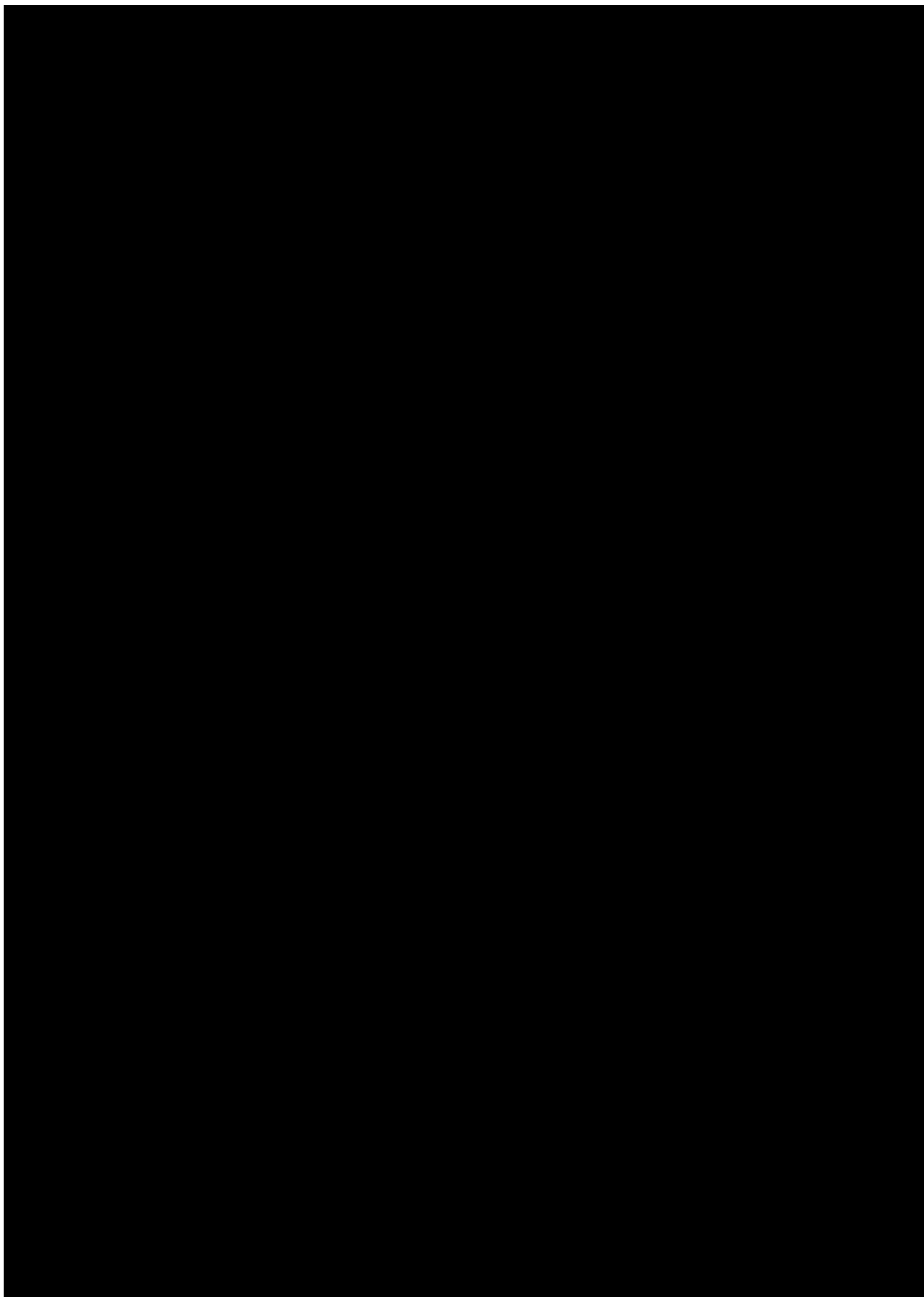


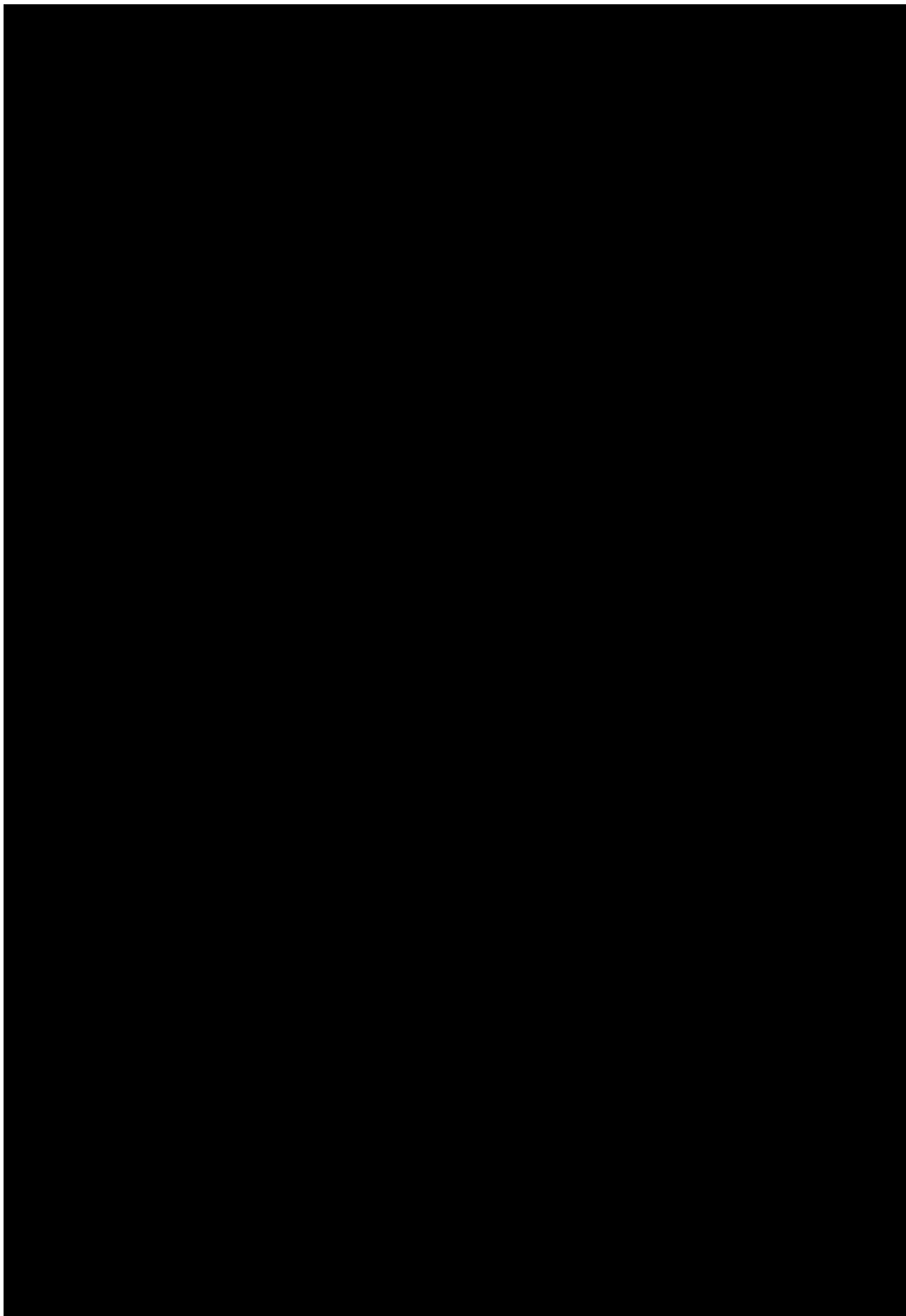


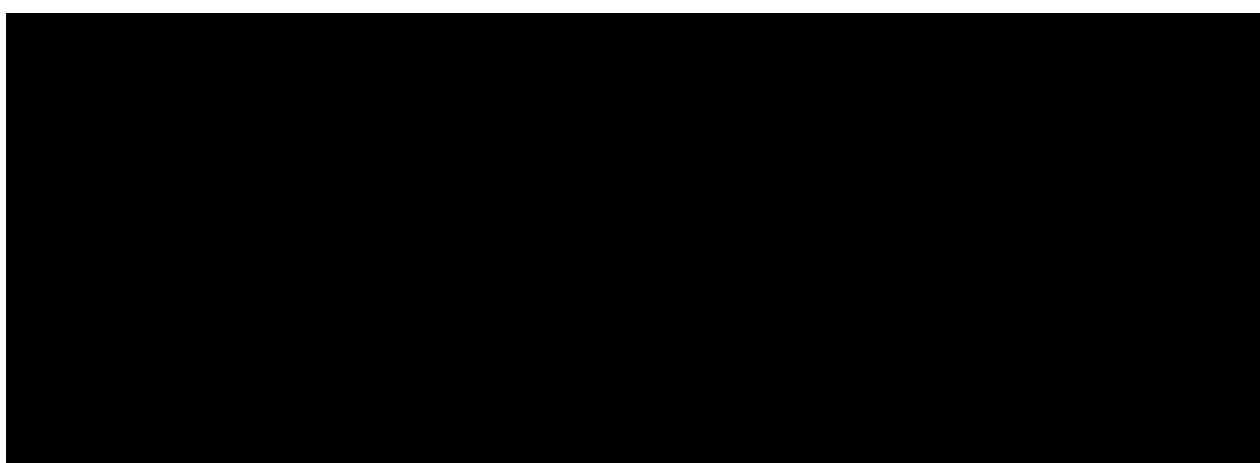
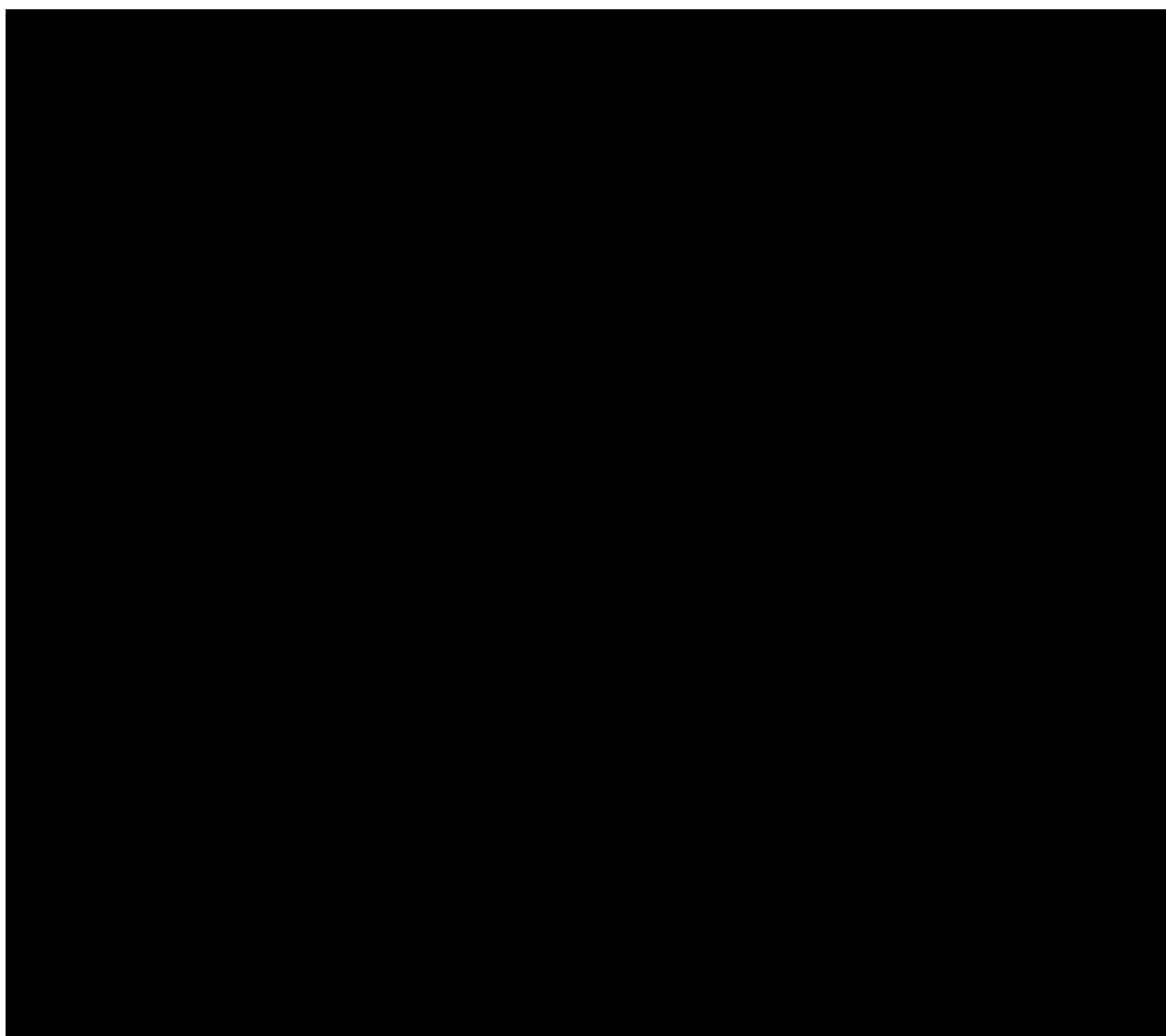


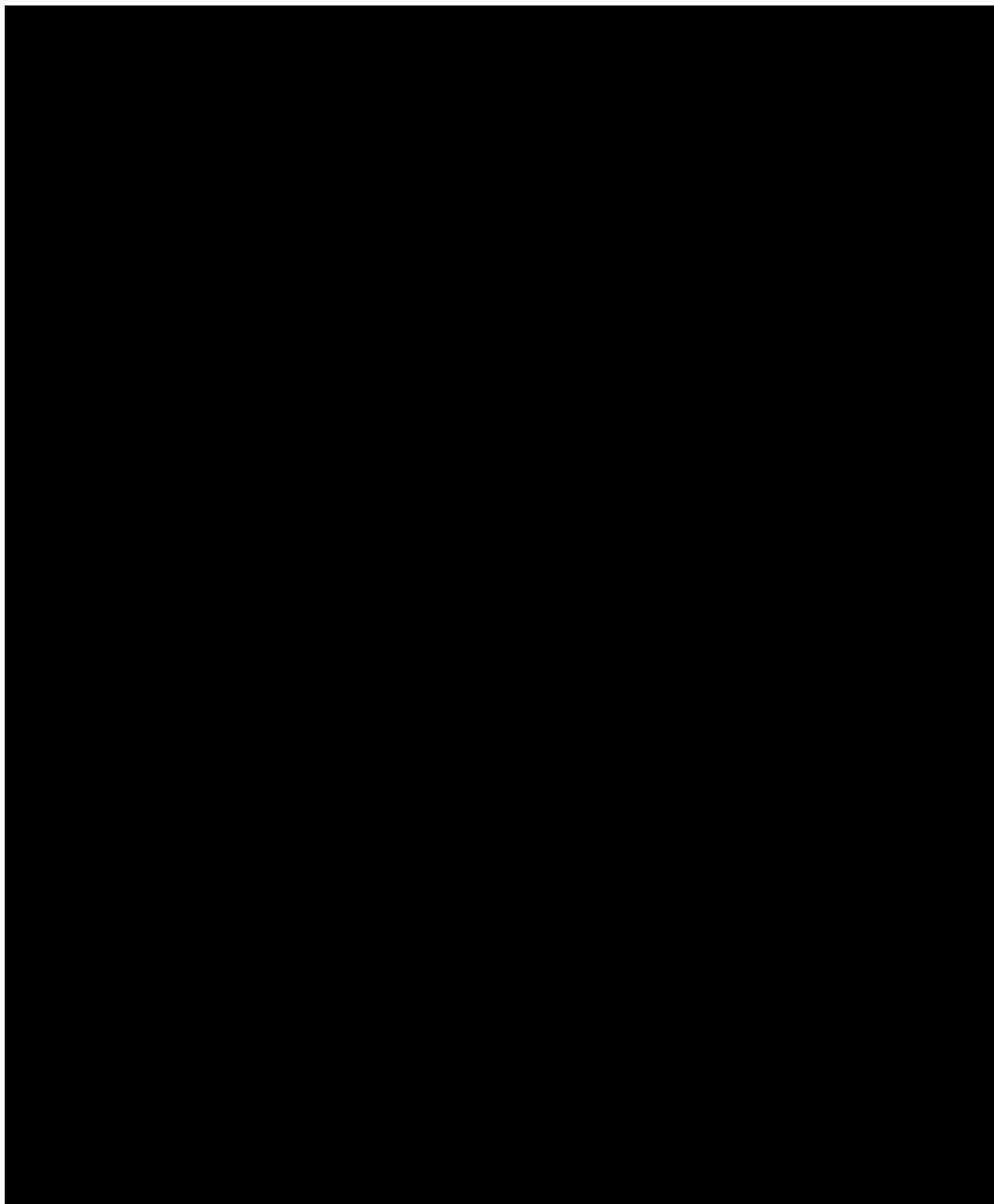


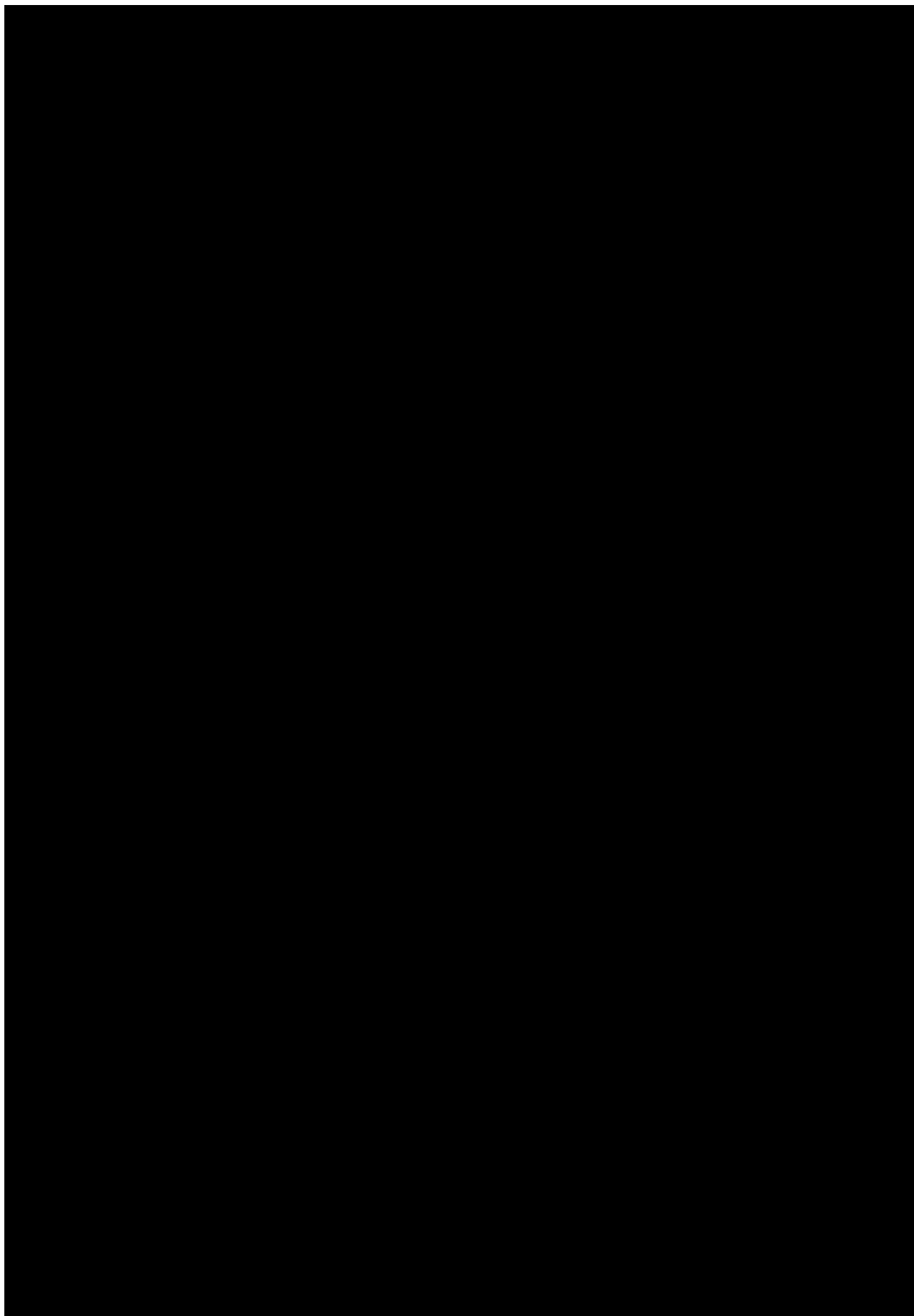


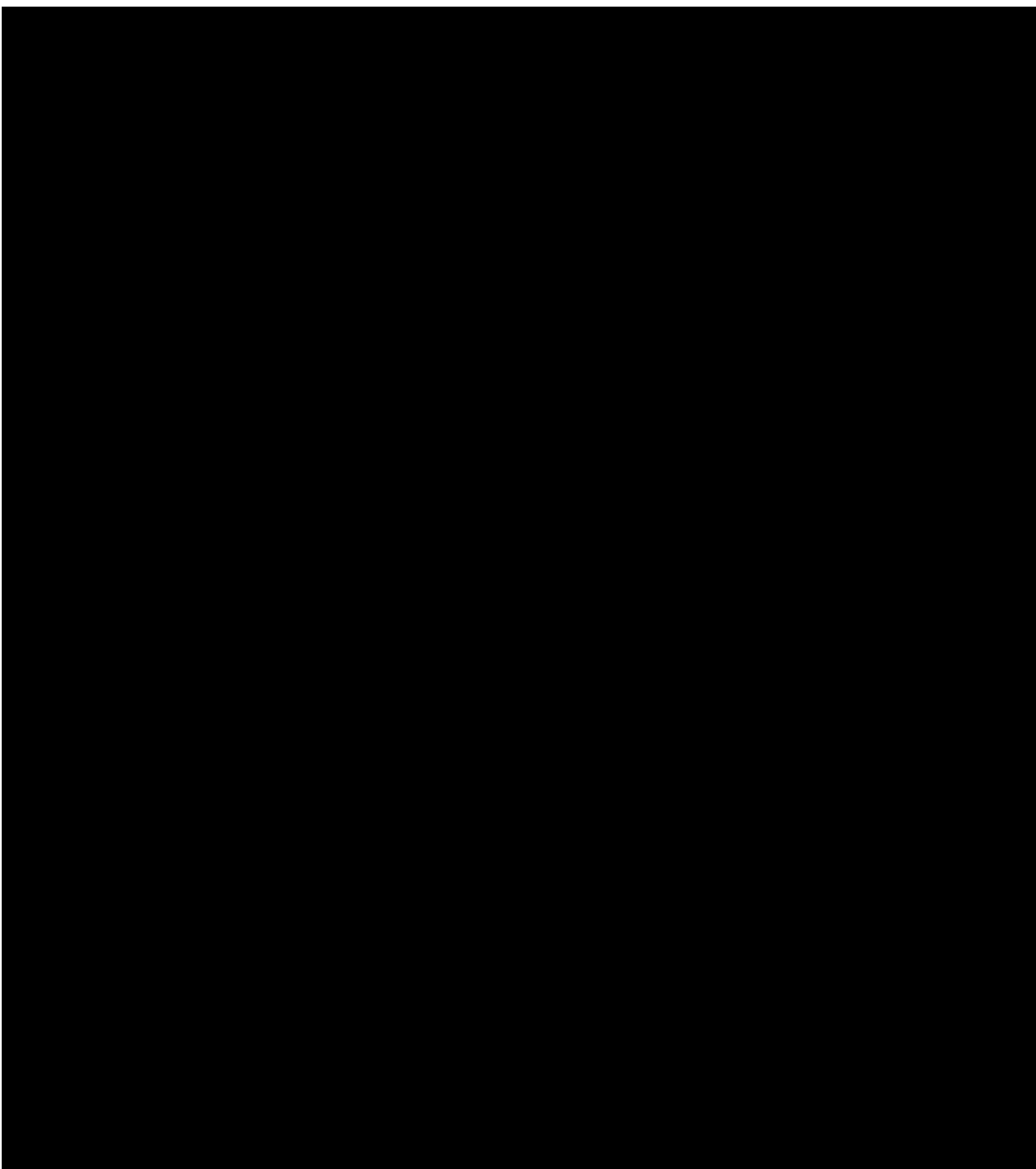
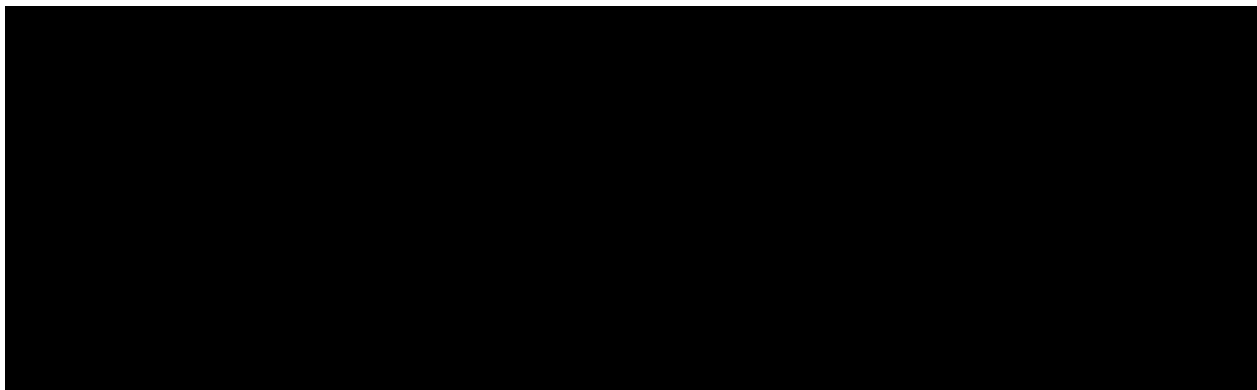


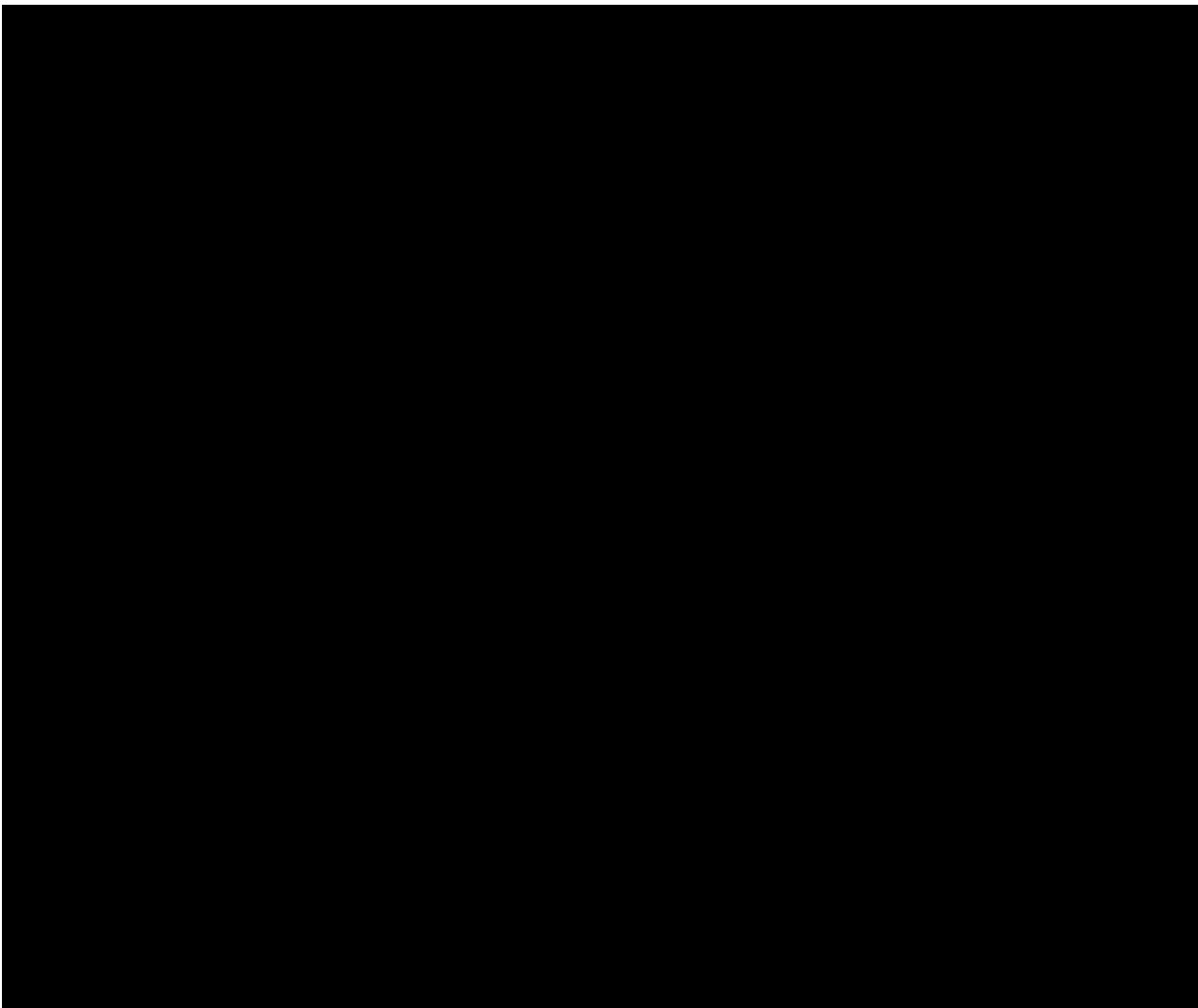
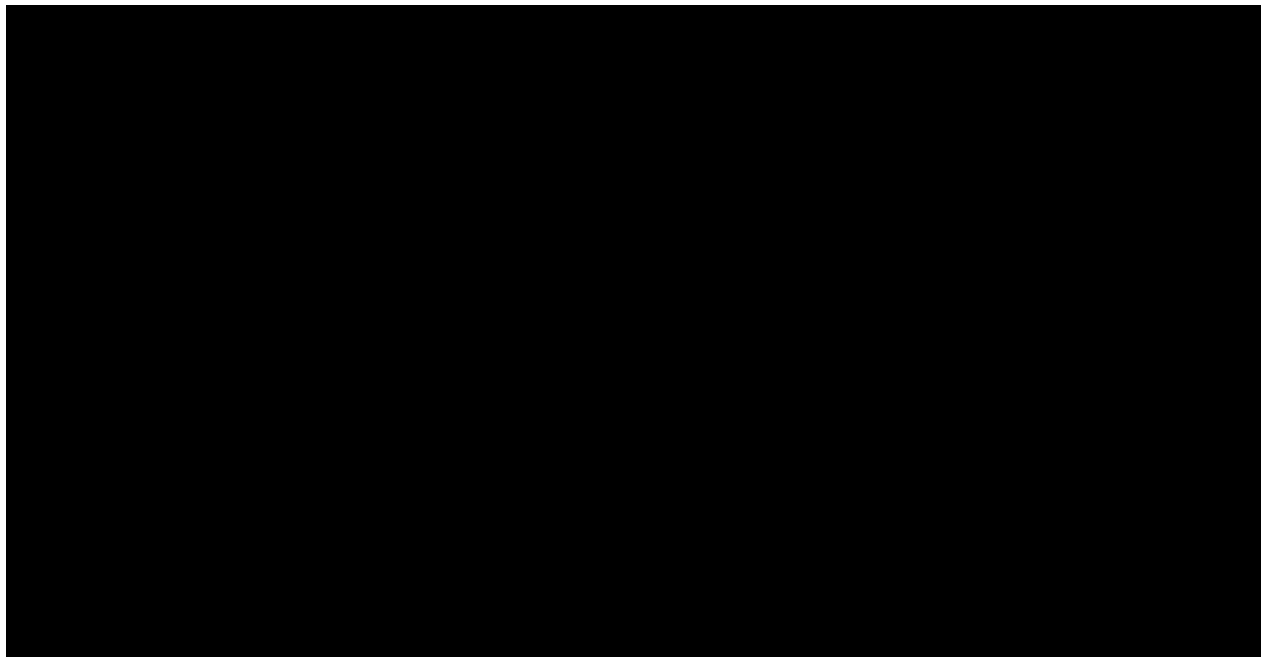












5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ FILGOTYNIBU W POŚREDNIM PORÓWNANIU DO KOMPparatorÓW W LECZENIU PACJENTÓW Z RZS

Nie odnaleziono badań randomizowanych bezpośrednio porównujących stosowanie filgotynibu do pozostałych komparatorów, tj. inhibitorów JAK (baricytynibu, tofacytynibu i upadacytynibu) jak i bDMARDs (za wyjątkiem adalimumabu), zarówno w populacji pacjentów RZS po niepowodzeniu MTX jak również w populacji po niepowodzeniu bDMARDs.

Niemniej jednak uwzględniono szereg przeglądów systematycznych z meta-analizami sieciowymi, zawierających porównanie interwencji wnioskowanej z ww. komparatorami podstawowymi i dodatkowymi, których wyniki omówiono w niniejszym rozdziale:

- Gordon i wsp. 2019 [15], [18], Gordon i wsp. 2020 [16], [18]; Gordon i wsp. 2020 [17], [18] - dostarczonych przez Zamawiającego;
- Lee i Song 2020 [19], Lee i Song 2020 [20], Lee i Song 2020a [21], Lee i Song 2020b [23], Lee i Song 2020c [22], Best i wsp. 2021 [24] – zidentyfikowanych w czasie przeszukania medycznych baz danych.

Opracowania te powstały relatywnie niedawno i zawierają kluczowe badania dla filgotynibu i komparatorów w rozpatrywanych wskazaniach, stąd uznano je za wystarczająco aktualne.

Ocenę metodologii ww. przeglądów w skali AMSTAR II przedstawiono w aneksie, w rozdziale 14.10.

5.3.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ FILGOTYNIBU W PORÓWNANIU DO KOMPparatorÓW W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZS, Z NIEZADOWALAJĄCĄ ODPOWIEDZIĄ NA csDMARDs – wyniki meta-analiz sieciowych

Gordon i wsp. 2020 [16], [18]

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciąową była ocena względnej skuteczności filgotynibu względem alternatywnych terapii stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS, z niezadowalającą odpowiedzią na MTX (populacja zgodna z badaniem FINCH-1).

Wyniki opracowania opisano na podstawie dokumentu dostarczonego przez Zamawiającego [16], które uzupełniano danymi dotyczącymi metodyki opublikowanymi w dokumencie sporządzonym przez brytyjską agencję NICE [18], na wniosek której wykonano omawiane NMA.

Podsumowanie metodyki przeglądu Gordon i wsp. 2020 [16], [18] przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 84. Opis metodyki przeglądu z meta-analizą sieciową przeglądu Gordon i wsp. 2020 [16], [18].

Opis metodyki	Gordon i wsp. 2020 [16]
Uwzględniona populacja pacjentów	Pacjenci z aktywnym RZS, z nieodpowiednią odpowiedzią na MTX (populacja analogiczna jak w badaniu FINCH-1, dedykowanemu filgotynibowi)
Przeszukane bazy danych	Medline, EMBASE, Cochrane Library (przeszukanie prowadzone przez 1 analityka), strony agencji HTA, strony organizacji/towarzystw naukowych z abstraktami konferencyjnymi, strony rejestrów badań klinicznych. Ostatnie przeszukanie baz wykonano w 2020 roku; dokument zamieszczony na stronie NICE zawiera wcześniejszą wersję NMA z 2019 roku.
Kryteria włączenia/wykluczenia badań	Kryteria włączenia i schemat PICO były zgodne z innymi opracowaniami NICE. Włączano badania RCT (fazy II i wyższej), opublikowane w języku angielskim, przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła nietolerancja lub brak odpowiedzi na csDMARDs, w tym MTX. W NMA uwzględniano bDMARDs (w tym leki biopodobne) i tsDMARDs stosowane w terapii skojarzonej z csDMARDs, które porównywano między sobą lub względem csDMARDs lub placebo.
Oceniane interwencje	Filgotynib oraz inne alternatywne terapie stosowane w leczeniu RZS: inne inhibitory JAK, leki biologiczne (stosowane w zarejestrowanych dawkach)
Oceniane punkty końcowe	- główny punkt końcowy – odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 (po 12 i 24 tygodniach); - odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50, ACR70 (po 12 i 24 tygodniach); - odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR (średnia; dobra; po 24 tygodniach); - remisja choroby we kryteriów DAS28-CRP (wynik <2,6) (po 12 i 24 tygodniach).
Metodyka NMA	Wszystkie csDMARDs, w tym MTX określano jako jeden komparator „csDMARDs”. Nie rozróżniano grup, w zależności od stosowania bądź nie placebo, np. grupę leczoną adalimumabem+placebo określano jako grupę leczoną adalimumabem. Leki biopodobne i produkty oryginalne analizowano łącznie. Meta-analizę sieciową przeprowadzono zgodnie z wytycznymi NICE Decision Support Unit (DSU). Meta-analizę przeprowadzono z zastosowaniem modelu Bayesowskiego, efektów stałych oraz losowych; zastosowano metodę Monte Carlo z wykorzystaniem łańcuchów Markowa. Wykorzystano model pozwalający na analizę łącznie ACR20, ACR50 i ACR70. Wyniki NMA przedstawiono w postaci średniego efektu względnego w skali probitowej z 95% CrI. CrI można interpretować w podobny sposób do logarytmu OR: jeżeli przedział zawiera 0, to wynik jest nieistotny statystycznie. Ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego przeprowadzono z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaborations (brak dostępu do wyników tej oceny).

W wyniku przeszukania baz danych, do przeglądu i NMA włączono finalnie 62 badania RCT.

Tabela 85. Badania włączone do przeglądu Gordon i wsp. 2020 [16].

Badanie	Populacja pacjentów	Porównanie
Abe et al.	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na MTX [csDMARDs]	Infliksymab 3 mg/kg+csDMARDs vs sDMARDs
AIM		Abatacept 10 mg/kg+csDMARDs vs csDMARDs
ATTEST, (NCT00095147)		Abatacept+ csDMARDs vs infliksymab 3 mg/kg+ csDMARDs vs csDMARDs
AURIEL-RA		Adalimumab (BS) 40 mg+ csDMARDs vs adalimumab 40 mg+ csDMARDs vs csDMARDs
Baek et al.		Tocilizumab 8 mg/kg+ csDMARDs vs csDMARDs
Beals et al. (NCT0131520)		Infliksymab 3 mg/kg+ csDMARDs vs csDMARDs
Chen et al.		Adalimumab 40 mg+ csDMARDs vs csDMARDs
Cohen et al.		Anakinra 100 mg+ csDMARDs vs csDMARDs

Badanie	Populacja pacjentów	Porównanie
DANCER		Rytuksymab 1000 mg+ csDMARDs vs csDMARDs
DARWIN 1		Filgotynib 100 mg+ csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs vs csDMARDs
Etanercept 309		Etanercept+intensywne csDMARDs vs csDMARDs
EXXELERATE		Certolizumab pegol+ csDMARDs vs adalimumab 40 mg+ csDMARDs
FINCH 1		Filgotynib 200 mg+ csDMARDs vs filgotynib 100 mg+ csDMARDs vs adalimumab 40 mg+ csDMARDs vs csDMARDs
GO-FORTH		csDMARDs vs golimumab 50 mg+ csDMARDs vs golimumab 100 mg+ csDMARDs
GO-FORWARD		csDMARDs vs golimumab 50 mg+ csDMARDs vs golimumab 100 mg+ csDMARDs
GOFURTHER		Golimumab 2 mg/kg+ csDMARDs vs csDMARDs
I4V-MC-JADA (NCT01185353)		Baricytynib 4 mg+ csDMARDs vs csDMARDs
IRCT/2015030321315N1		Adalimumab (BS) 40 mg+ csDMARDs vs adalimumab 40 mg+ csDMARDs
J-RAPID (NCT00791999)		Certolizumab pegol 400 mg+ csDMARDs vs certolizumab pegol 200 mg+ csDMARDs vs csDMARDs
KAKEHASI		Sarilumab 200 mg+ csDMARDs vs sarilumab 150 mg+ csDMARDs vs csDMARDs
Keystone et al.		Adalimumab 40 mg+ csDMARDs vs csDMARDs
Kim et al.		Adalimumab 40 mg+ csDMARDs vs csDMARDs
Kremer et al.		Intensywne csDMARDs vs csDMARDs
LARA		Etanercept 50 mg+intensywne csDMARDs vs intensywne csDMARDs
Lim et al.		Tocilizumab 8 mg/kg+ csDMARDs vs csDMARDs
MOBILITY		Sarilumab 150 mg+ csDMARDs vs sarilumab 200 mg+ csDMARDs vs csDMARDs
NCT00345748		Abatacept 10 mg/kg+ csDMARDs vs abatacept 2 mg/kg+ csDMARDs vs csDMARDs
NCT00405275		Etanercept 50 mg+hydroksychlorochina 400 mg vs sulfasalazyna 1-2 mg+hydroksychlorochina 400 mg
NCT00413660		Tofacytynib 5 mg+ csDMARDs vs csDMARDs
NCT00544154		Certolizumab pegol 400 mg+ csDMARDs vs csDMARDs
NCT00603512		Tofacytynib 5 mg+ csDMARDs vs csDMARDs
NCT00993317		Certolizumab pegol 200 mg+ csDMARDs vs csDMARDs
NCT01313208		Etanercept 50 mg+ csDMARDs vs csDMARDs
RA-BEAM (NCT01710358)		Baricytynib 4 mg+ csDMARDs vs adalimumab 40 mg+ csDMARDs vs csDMARDs
NCT01758198		Abatacept 10 mg/kg+ csDMARDs vs csDMARDs
NCT02557100		Adalimumab 40 mg+ csDMARDs vs csDMARDs
NCT01248780		Golimumab 50 mg+ csDMARDs vs csDMARDs
OPTION		Tocilizumab 8 mg/kg+ csDMARDs vs tocilizumab 4 mg/kg+ csDMARDs vs csDMARDs
ORAL-SCAN		Tofacytynib 5 mg+ csDMARDs vs csDMARDs
ORAL-STRATEGY		Tofacytynib 5 mg+ csDMARDs vs adalimumab 40 mg+ csDMARDs
ORAL-SYNC		csDMARDs vs tofacytynib 5 mg+ csDMARDs vs tofacytynib 10 mg+ csDMARDs
RA0025		Certolizumab pegol+ csDMARDs vs csDMARDs
RA-BALANCE		Baricytynib 4 mg+ csDMARDs vs csDMARDs
RA-BUILD		Baricytynib 4 mg+ csDMARDs vs csDMARDs
RAPID 1		Certolizumab pegol 400 mg+ csDMARDs vs certolizumab pegol+ csDMARDs vs csDMARDs
RAPID 2, (NCT00175877)		Certolizumab pegol 400 mg+ csDMARDs vs certolizumab pegol+ csDMARDs vs csDMARDs
RAPID-C		Certolizumab pegol 200 mg+ csDMARDs vs csDMARDs
RA-SCORE		Rytuksymab 1000 mg+ csDMARDs vs csDMARDs
REALISTIC (NCT00717236)		Certolizumab 400 mg+ csDMARDs vs csDMARDs

Badanie	Populacja pacjentów	Porównanie
REFLECTIONS B538-02		Adalimumab (BS) 40 mg+ csDMARDs vs adalimumab 40 mg+ csDMARDs
SARIL-RA-MOBILITY		Sarilumab 150 mg+ csDMARDs vs sarilumab 200 mg+ csDMARDs vs csDMARDs
SELECT-COMPARE		Upadacytynib 15 mg+ csDMARDs vs adalimumab 40 mg+ csDMARDs vs csDMARDs
SELECT-NEXT		Upadacytynib 15 mg+ csDMARDs vs upadacytynib 30 mg+ csDMARDs vs csDMARDs
SELECT-SUNRISE		Upadacytynib 15 mg+ csDMARDs vs csDMARDs
SERENE		Rytuksymab 1000 mg+ csDMARDs vs csDMARDs
Smolen et al.		Upadacytynib 15 mg+ csDMARDs vs upadacytynib 30 mg+ csDMARDs vs csDMARDs
STAR		Adalimumab 40 mg+ csDMARDs vs csDMARDs
Tanaka et al.		Baricytynib 4 mg+ csDMARDs vs csDMARDs
TOWARD		Tocilizumab 8 mg/kg+ csDMARDs vs csDMARDs
VOLTAIRE-RA		Adalimumab (BS) 40 mg+ csDMARDs vs adalimumab 40 mg+ csDMARDs
Weinblatt et al.		Etanercept 25 mg+ csDMARDs vs csDMARDs
Weinblatt et al. (2017)		Adalimumab (BS) 40 mg+ csDMARDs vs adalimumab 40 mg+ csDMARDs

BS – biopodobny.

Odpowiedź na leczenie wg ACR po 12 tygodniach

W analizie uwzględniono 30 badań, w których raportowano ten punkt końcowy (bez jednego z badań, w którym w jednej z grup odsetek pacjentów z odpowiedzią wynosił 0%), a wspólny komparator w sieci stanowiły csDMARDs.

Tabela 86. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na MTX – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR po 12 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [16].

Porównanie	Efekt względny w skali probitowej			
	Średnia	SD	Mediana	95% CrI
Model efektów stałych				
Baricytynib 4 mg + csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	0,008492	0,0766	0,008433	-0,1416; 0,1601
Upadacytynib 15 mg+ csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	-0,1059	0,07376	-0,1059	-0,2509; 0,03753
Tofacytynib 5 mg + csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	-0,00445	0,1204	-0,00334	-0,2427; 0,2266
Golimumab 50 mg + csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	-0,05916	0,275	-0,05884	-0,6081; 0,4861
Adalimumab 40 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	0,219	0,06279	0,2182	0,09666; 0,3424
Adalimumab (BS) 40 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	0,2597	0,1026	0,2598	0,05851; 0,4601
Certolizumab 200 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+csDMARDs	0,1463	0,1003	0,1466	-0,05062; 0,3428
Certolizumab 400 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+csDMARDs	-0,238	0,1641	-0,2375	-0,5605; 0,07979
Etanercept 50 mg/1x tydz +csDMARDs vs filgotynib 200 mg+csDMARDs	-0,1829	0,1255	-0,1825	-0,432; 0,06049
Etanercept 25 mg/2x tydz +csDMARDs vs filgotynib 200 mg+csDMARDs	0,8986	100,1	0,5653	-195,2; 197
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs	-0,7995	0,06058	-0,7994	-0,9184; -

Porównanie	Efekt względny w skali probitowej			
	Średnia	SD	Mediana	95% CrI
csDMARDs				0,6808
Model efektów losowych (preferowany)				
Baricytynib 4 mg + csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	-0,03859	0,242	-0,03672	-0,528; 0,4373
Upadacytynib 15 mg+ csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	-0,128	0,2469	-0,1256	-0,6277; 0,3595
Tofacytynib 5 mg + csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	-0,1712	0,294	-0,1612	-0,784; 0,3843
Golimumab 50 mg + csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	-0,05916	0,275	-0,05884	-0,6081; 0,4861
Adalimumab 40 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	0,174	0,2148	0,1763	-0,2586; 0,5983
Adalimumab (BS) 40 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	0,1814	0,2832	0,1835	-0,3921; 0,7424
Certolizumab 200 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+csDMARDs	-0,04851	0,2995	-0,04269	-0,6592; 0,5318
Certolizumab 400 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+csDMARDs	-0,3757	0,3659	-0,372	-1,108; 0,3439
Etanercept 50 mg/ 1x tydz +csDMARDs vs filgotynib 200 mg+csDMARDs	-0,1203	0,3038	-0,122	-0,7229; 0,4863
Etanercept 25 mg/ 2x tydz +csDMARDs vs filgotynib 200 mg+csDMARDs	1,041	99,93	0,8238	-194,5; 196,9
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,7981	0,2015	-0,7981	-1,199; -0,3917

BS – biopodobny.

Wyniki NMA (preferowany model efektów losowych) wskazują na porównywalną skuteczność ($p > 0,05$, na podstawie CrI) pomiędzy filgotynibem w dawce 200 mg+csDMARD względem komparatorów (baricytynibu, upadacytynibu, tofacytynibu, adalimumabu, golimumab, certolizumab, etanerceptu) stosowanych wraz z csDMARDs w zakresie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR po 12 tygodniach. Wykazano natomiast istotną przewagę wnioskowanej interwencji nad stosowaniem samych csDMARDs.

Tabela 87. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów* stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na MTX– odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR po 12 tygodniach modelowane prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie wg ACR [16].

Terapia	Modelowane prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie – tylna mediana (<i>posterior median</i>) [95% CrI]		
	ACR20	ACR50	ACR70
Filgotynib 200mg + csDMARDs	0,6416 [0,462; 0,7941]	0,345 [0,1958; 0,5234]	0,1523 [0,06891; 0,2847]
Baricytynib 4mg + csDMARDs	0,6388 [0,4615; 0,7907]	0,3423 [0,195; 0,5189]	0,1505 [0,06846; 0,281]
Tofacytynib 5mg + csDMARDs	0,6435 [0,4532; 0,8025]	0,3468 [0,1893; 0,536]	0,1534 [0,0656; 0,2957]
Upadacytynib 15mg + csDMARDs	0,6805 [0,5072; 0,8206]	0,3848 [0,2286; 0,5618]	0,1787 [0,08508; 0,3187]
Golimumab 50mg +csDMARDs	0,6548 [0,4689; 0,8089]	0,3581 [0,2004; 0,5158]	0,1609 [0,07099; 0,3039]

Terapia	Modelowane prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie – tylna mediana (<i>posterior median</i>) [95% CrI]		
	ACR20	ACR50	ACR70
		0,5454]	
Adalimumab 40 mg+csDMARDs	0,5571 [0,3817; 0,7234]	0,2684 [0,1437; 0,4328]	0,1063 [0,0453; 0,2129]
Adalimumab (BS) 40 mg+csDMARDs	0,5412 [0,3559; 0,7182]	0,2552 [0,1288; 0,4263]	0,09926 [0,03924; 0,2088]
Certolizumab 200 mg+csDMARDs	0,5853 [0,3999; 0,7542]	0,2926 [0,155; 0,4707]	0,1203 [0,05018; 0,2414]
Certolizumab 400 mg+csDMARDs	0,726 [0,5273; 0,8712]	0,436 [0,2444; 0,6446]	0,2151 [0,09321; 0,3985]
Etanercept 50 mg/1x tydz +csDMARDs	0,7073 [0,5217; 0,85]	0,4146 [0,24; 0,608]	0,1995 [0,091; 0,3622]
Etanercept 25 mg/2x tydz +csDMARDs	0,4358 [0; 1]	0,1787 [0; 1]	0,06047 [0; 1]
Inflixymab 3 mg/kg+csDMARDs	0,6645 [0,439; 0,8427]	0,3682 [0,1798; 0,5962]	0,1673 [0,06136; 0,3509]
csDMARDs	0,3313 [0,1897; 0,5026]	0,1155 [0,05051; 0,2249]	0,03393 [0,01161; 0,08339]

*w tabeli uwzględniono tylko komparatory dla filgotynibu. BS – biopodobny.

Odpowiedź na leczenie wg ACR po 24 tygodniach

W analizie uwzględniono 38 badań, a wspólny komparator w sieci stanowiły csDMARDs.

Tabela 88. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na MTX – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR po 24 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [16].

Porównanie	Efekt względny w skali probitowej			
	Średnia	SD	Mediana	95% CrI
Model efektów stałych				
Baricytynib 4 mg + csDMARDs vs filgotynib 200 mg+csDMARDs	-0,1301	0,08002	-0,1294	-0,2882; 0,02405
Tofacytynib 5 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+csDMARDs	0,01518	0,07951	0,01509	-0,1413; 0,1697
Upadacytynib 15 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+csDMARDs	-0,2414	0,08306	-0,242	-0,403; -0,07965
Golimumab 50 mg + csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	-0,1428	0,1122	-0,1414	-0,3645; 0,07517
Rytuksymab 1000 mg+csDMARD vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	0,008151	0,1088	0,008485	-0,2061; 0,218
Tocilizumab 8 mg/kg+csDMARD vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	-0,3156	0,08529	-0,3156	-0,4836; -0,1498
Adalimumab 40 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	0,08262	0,06368	0,08312	-0,04315; 0,2062
Adalimumab (BS) 40 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	0,09961	0,08919	0,1003	-0,07614; 0,2702
Certolizumab 200 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	-0,4886	0,1016	-0,4877	-0,6873; -0,2909
Certolizumab 400 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	-0,4593	0,1002	-0,4596	-0,6539; -0,2653
Etanercept 50 mg/1x tydz+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	-0,6692	0,1896	-0,6682	-1,043; -0,305

Porównanie	Efekt względny w skali probitowej			
	Średnia	SD	Mediana	95% CrI
Etanercept 25 mg/2x tydz+intensywne csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	-0,4988	0,2198	-0,497	-0,935; -0,07263
Infliksymab 3 mg/kg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+csDMARDs	-0,03459	0,1336	-0,03382	-0,2998; 0,2225
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,6897	0,06041	-0,6905	-0,8075; -0,5709
Model efektów losowych (preferowany)				
Baricytynib 4 mg + csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	-0,04636	0,2183	-0,04777	-0,4772; 0,3859
Tofacytynib 5 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+csDMARDs	0,05897	0,2098	0,0579	-0,3533; 0,4768
Upadacytynib 15 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+csDMARDs	-0,2	0,2497	-0,201	-0,6908; 0,2966
Golimumab 50 mg + csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	-0,09941	0,2252	-0,101	-0,5408; 0,3471
Rytuksymab 1000 mg+csDMARD vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	0,0637	0,2243	0,06309	-0,3773; 0,5106
Tocilizumab 8 mg/kg+csDMARD vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	-0,287	0,2114	-0,2873	-0,7051; 0,1307
Adalimumab 40 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	0,1153	0,1688	0,1141	-0,2154; 0,4521
Adalimumab (BS) 40 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	0,1387	0,2207	0,1384	-0,2949; 0,5821
Certolizumab 200 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	-0,4302	0,2196	-0,431	-0,8632; 0,006888
Certolizumab 400 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	-0,3593	0,2162	-0,3615	-0,7808; 0,07625
Etanercept 50 mg/1x tydz+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	-0,5963	0,3542	-0,5977	-1,295; 0,107
Etanercept 25 mg/2x tydz+intensywne csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	-0,4479	0,3462	-0,4494	-1,127; 0,2399
Infliksymab 3 mg/kg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+csDMARDs	0,01242	0,2777	0,01174	-0,5337; 0,5612
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,7411	0,1615	-0,7401	-1,065; -0,4241

BS – biopodobny.

Wyniki NMA (preferowany model efektów losowych) wskazują na porównywalną skuteczność ($p > 0,05$, na podstawie CrI) pomiędzy filgotynibem w dawce 200 mg+csDMARD względem komparatorów (baricytynibu, upadacytynibu, tofacytynibu, adalimumabu, golimumabu, certolizumabu, etanerceptu, infliksymabu) stosowanych wraz z csDMARDs w zakresie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR po 24 tygodniach. Wykazano natomiast istotną przewagę wnioskowanej interwencji nad stosowaniem samych csDMARDs.

Tabela 89. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów* stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na MTX – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR po 24 tygodniach modelowane prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie wg ACR [16].

Terapia	Modelowane prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie – tylna mediana (<i>posterior median</i>) [95% CrI]		
	ACR20	ACR50	ACR70
Filgotynib 200mg + csDMARDs	0,5399 [0,2987; 0,7652]	0,3101 [0,1304; 0,5501]	0,1416 [0,04438; 0,3258]
Baricytynib 4mg + csDMARDs	0,5913 [0,3476; 0,8016]	0,3577 [0,1617; 0,5991]	0,1728 [0,05874; 0,3719]
Tofacytynib 5 mg+csDMARDs	0,5338 [0,2951; 0,7594]	0,3044 [0,1282; 0,5433]	0,138 [0,04338; 0,3192]
Upadacytynib 15 mg+csDMARDs	0,6338 [0,3888; 0,8312]	0,3997 [0,1899; 0,6418]	0,2027 [0,0743; 0,4155]
Tocilizumab 8 mg/kg+csDMARDs	0,6614 [0,4172; 0,8509]	0,4286 [0,2103; 0,6714]	0,2242 [0,08319; 0,447]
Rytuksymab 1000 mg+csDMARDs	0,5369 [0,2922; 0,7674]	0,3073 [0,1264; 0,5534]	0,1397 [0,04263; 0,3282]
Golimumab 50mg +csDMARDs	0,5958 [0,3456; 0,8102]	0,3618 [0,16; 0,6111]	0,1757 [0,05792; 0,384]
Adalimumab 40 mg+csDMARDs	0,5068 [0,2737; 0,7352]	0,2813 [0,1155; 0,513]	0,1237 [0,03798; 0,2933]
Adalimumab (BS) 40 mg+csDMARDs	0,5005 [0,2648; 0,7347]	0,276 [0,1102; 0,5122]	0,1205 [0,03556; 0,2925]
Certolizumab 200 mg+csDMARDs	0,722 [0,4822; 0,8895]	0,4971 [0,2609; 0,7348]	0,2794 [0,1114; 0,5198]
Certolizumab 400 mg+csDMARDs	0,7124 [0,4707; 0,8834]	0,4856 [0,2513; 0,7243]	0,2696 [0,106; 0,5071]
Etanercept 50 mg/1x tydz+csDMARDs	0,7794 [0,5242; 0,9305]	0,5689 [0,2962; 0,8115]	0,3431 [0,1329; 0,6201]
Etanercept 25 mg/2x tydz+ csDMARDs	0,7252 [0,444; 0,9093]	0,501 [0,2306; 0,7707]	0,2825 [0,09442; 0,5652]
Infliksymab 3 mg/kg+csDMARDs	0,5538 [0,3007; 0,7845]	0,3224 [0,1315; 0,5759]	0,1494 [0,04492; 0,3493]
csDMARDs	0,278 [0,114; 0,5079]	0,1179 [0,0358; 0,2821]	0,03892 [0,008665; 0,1241]

*w tabeli uwzględniono tylko komparatory dla filgotynibu.

Odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR po 24 tygodniach

W analizie uwzględniono 11 badań, a wspólny komparator w sieci stanowiły csDMARDs.

Tabela 90. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na MTX – odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR po 24 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [16].

Porównanie	Efekt względny w skali probitowej			
	Średnia	SD	Mediana	95% CrI
Model efektów stałych (preferowany)				
Golimumab 50 mg + csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	0,02542	0,1962	0,02425	-0,362; 0,4072
Rytuksymab 1000 mg+csDMARD vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	-0,00698	0,1182	-0,00678	-0,2399; 0,2205
Tocilizumab 8 mg/kg+csDMARD vs	-0,489	0,1004	-0,4877	-0,6885; -

Porównanie	Efekt względny w skali probitowej			
	Średnia	SD	Mediana	95% CrI
filgotynib 200 mg+ csDMARDs				0,2959
Adalimumab 40 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	0,3595	0,09215	0,3606	0,1781; 0,5383
Adalimumab (BS) 40 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	0,3559	0,1066	0,3568	0,1454; 0,5644
Certolizumab 200 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	-0,7796	0,2413	-0,7775	-1,253; -0,3067
Certolizumab 400 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	-0,9825	0,2495	-0,981	-1,476; -0,5024
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,8092	0,07841	-0,8092	-0,9609; -0,6528
Model efektów losowych				
Golimumab 50 mg + csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	0,1274	0,3326	0,1272	-0,5269; 0,7977
Rytuksymab 1000 mg+csDMARD vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	0,06976	0,2401	0,06484	-0,394; 0,5636
Tocilizumab 8 mg/kg+csDMARD vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	-0,5213	0,226	-0,5149	-0,9872; -0,08376
Adalimumab 40 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	0,3764	0,2222	0,375	-0,06789; 0,834
Adalimumab (BS) 40 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	0,3647	0,2544	0,3639	-0,1479; 0,8821
Certolizumab 200 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	-0,6908	0,3618	-0,6919	-1,402; 0,03987
Certolizumab 400 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	-0,8893	0,3689	-0,889	-1,61; -0,1519
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,9008	0,1814	-0,8934	-1,279; -0,5567

BS – biopodobny.

Wyniki NMA (preferowany model efektów stałych) wskazują, że filgotynib stosowany w dawce 200 mg był istotnie statystycznie gorszy od certolizumabu pegol 200 mg i 400 mg oraz tocilizumabu 8 mg/kg w zakresie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR po 24 tygodniach, natomiast istotnie lepszy od samych csDMARDs, oraz obu postaci adalimumabu (+csDMARDs).

Pacjenci w badaniu FINCH 1 wykazywali wyjątkowo wysoki poziom odpowiedzi podczas leczenia csDMARDs. W związku z tym prawdopodobnie wpłynęło to na szacowaną skuteczność filgotynibu względem csDMARDs, gdyż u osób ze słabszą odpowiedzią wyjściową można spodziewać się większej poprawy. Niższa skuteczność filgotynibu w porównaniu z csDMARDs z kolei wpływa na szacowaną porównawczą skuteczność filgotynibu w porównaniu z innymi terapiami w sieci, ponieważ csDMARDs stanowią wspólny komparator w sieci. Dlatego wyniki te należy interpretować z ostrożnością, mając na uwadze duże różnice we włączonych badaniach pod względem odpowiedzi EULAR w ramionach kontrolnych.

Tabela 91. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów* stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na MTX – odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR po 24 tygodniach modelowane prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie wg EULAR [16].

Terapia	Modelowane prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie – tylna mediana (<i>posterior median</i>) [95% CrI]	
	Umiarkowana (średnia) odpowiedź	Dobra odpowiedź
Filgotynib 200mg + csDMARDs	0,7601 [0,3346; 0,9666]	0,2311 [0,03082; 0,6531]
Tocilizumab 8 mg/kg+csDMARDs	0,8902 [0,5488; 0,9903]	0,4154 [0,09359; 0,8151]
Rytuksymab 1000 mg+csDMARDs	0,7389 [0,3151; 0,9596]	0,2114 [0,02721; 0,6197]
Golimumab 50mg +csDMARDs	0,7193 [0,2648; 0,963]	0,1946 [0,01922; 0,6357]
Adalimumab 40 mg+csDMARDs	0,6295 [0,2029; 0,9319]	0,1334 [0,01151; 0,5198]
Adalimumab (BS) 40 mg+csDMARDs	0,6346 [0,1992; 0,937]	0,1361 [0,01117; 0,5342]
Certolizumab 200 mg+csDMARDs	0,919 [0,5615; 0,9958]	0,4826 [0,09912; 0,8841]
Certolizumab 400 mg+csDMARDs	0,9449 [0,637; 0,9977]	0,5618 [0,1376; 0,9185]
csDMARDs	0,4236 [0,1025; 0,8095]	0,05107 [0,003398; 0,2868]

*w tabeli uwzględniono tylko komparatory dla filgotynibu. BS – biopodobny.

Remisja choroby wg kryteriów DAS28-CRP po 12 tygodniach

W analizie uwzględniono 18 badań, a wspólny komparator w sieci stanowiły csDMARDs.

Tabela 92. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na MTX – remisja choroby wg kryteriów DAS28-CRP po 12 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [16].

Porównanie	Efekt względny w skali logit			
	Średnia	SD	Mediana	95% CrI
Model efektów stałych (preferowany)				
Baricytynib 4 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg + csDMARDs	-0,06242	0,186	-0,06257	-0,4264; 0,3015
Tofacytynib 5 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg + csDMARDs vs	-0,216	0,3633	-0,2253	-0,9014; 0,5219
Upadacytynib 15 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg + csDMARDs vs	0,1461	0,1821	0,146	-0,211; 0,5034
Adalimumab 40 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	-0,4262	0,1434	-0,4264	-0,7079; -0,145
Certolizumab 400 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	-0,4627	0,3521	-0,4723	-1,126; 0,2536
Etanercept 50 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+csDMARDs	-1,063	0,4295	-1,067	-1,894; -0,2082
Golimumab 50 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+csDMARDs	-0,3297	0,5251	-0,3471	-1,309; 0,7513
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	1,662	0,1506	1,662	1,369; 1,959
Model efektów losowych				
Baricytynib 4 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg + csDMARDs	-0,01303	0,3605	-0,02257	-0,7197; 0,7464
Tofacytynib 5 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg + csDMARDs	-0,2051	0,5185	-0,2133	-1,217; 0,8411
Upadacytynib 15 mg+csDMARDs vs	0,2435	0,3818	0,2196	-0,4689; 1,084

Porównanie	Efekt względny w skali logit			
	Średnia	SD	Mediana	95% CrI
filgotynib 200 mg + csDMARDs				
Adalimumab 40 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	-0,3532	0,3144	-0,3691	-0,9545; 0,3284
Certolizumab 400 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs	-0,4193	0,5564	-0,4286	-1,515; 0,7222
Etanercept 50 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+csDMARDs	-1,023	0,6076	-1,031	-2,215; 0,2102
Golimumab 50 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+csDMARDs	-0,279	0,6819	-0,2915	-1,586; 1,11
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	1,618	0,2986	1,625	0,9907; 2,212

Wyniki NMA (preferowany model efektów stałych) wskazują, że w zakresie remisji choroby wg kryteriów DAS28-CRP po 12 tygodniach filgotynib w dawce 200 mg był istotnie statystycznie skuteczniejszy niż etanercept i adalimumab, a także samymi csDMARDs. Nie stwierdzono innych statystycznie istotnych różnic między filgotynibem w dawce 200 mg a pozostałymi komparatorami.

Tabela 93. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów* stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na MTX – odpowiedź na leczenie wg kryteriów DAS28-CRP po 12 tygodniach - modelowane prawdopodobieństwo remisji wg DAS28-CRP [16].

Terapia	Modelowane prawdopodobieństwo remisji – tylna mediana (<i>posterior median</i>) [95% CrI]
Filgotynib 200mg + csDMARDs	0,2714 [0,1354; 0,4702]
Baricytynib 4 mg+csDMARD	0,2594 [0,1291; 0,4527]
Tofacytynib 5 mg +csDMARD	0,2302 [0,09648; 0,464]
Upadacytynib 15 mg +csDMARDs	0,3015 [0,1549; 0,5045]
Adalimumab 40 mg+csDMARDs	0,1958 [0,09432; 0,3629]
Certolizumab 400 mg+csDMARDs	0,1895 [0,07847; 0,3996]
Etanercept 50 mg+csDMARDs	0,1138 [0,04018; 0,2875]
Golimumab 50 mg+csDMARDs	0,2094 [0,07166; 0,5002]
csDMARDs	0,06606 [0,03034; 0,1381]

*w tabeli uwzględniono tylko komparatory dla filgotynibu.

Remisja choroby wg kryteriów DAS28-CRP po 24 tygodniach

W analizie uwzględniono 15 badań, a wspólny komparator w sieci stanowią csDMARDs.

Tabela 94. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na MTX– remisja choroby wg kryteriów DAS28-CRP po 24 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [16].

Porównanie	Efekt względny w skali logit			
	Średnia	SD	Mediana	95% CrI
Model efektów stałych (preferowany)				
Baricytynib 4 mg+csDMARDs vs	-0,1729	0,1668	-0,1727	-0,4994;

Porównanie	Efekt względny w skali logit			
	Średnia	SD	Mediana	95% CrI
filgotynib 200 mg + csDMARDs				0,1538
Tofacytynib 5 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+csDMARDs	-0,1949	0,1863	-0,195	-0,5581; 0,1709
Upadacytynib 15 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+csDMARDs	0,2789	0,1713	0,2786	-0,05656; 0,6159
Adalimumab 40 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg + csDMARDs	-0,3464	0,1288	-0,3463	-0,5993; -0,09499
Golimumab 50 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+csDMARDs	-0,2135	0,3848	-0,2267	-0,9285; 0,5792
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	1,65	0,1313	1,65	1,395; 1,909
Model efektów losowych				
Baricytynib 4 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg + csDMARDs	-0,1333	0,3655	-0,1366	-0,8698; 0,6103
Tofacytynib 5 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+csDMARDs	-0,06666	0,3917	-0,07961	-0,8186; 0,7548
Upadacytynib 15 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+csDMARDs	0,3886	0,4323	0,3731	-0,4536; 1,3
Adalimumab 40 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg + csDMARDs	-0,234	0,3077	-0,2477	-0,8221; 0,4198
Golimumab 50 mg+csDMARDs vs filgotynib 200 mg+csDMARDs	-0,1129	0,5796	-0,1272	-1,23; 1,079
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	1,55	0,2916	1,562	0,9354; 2,107

Wyniki NMA (preferowany model efektów stałych) wskazują, że filgotynib stosowany w dawce 200 mg był istotnie statystycznie bardziej skuteczny niż adalimumab w zakresie remisji choroby wg DAS28-CRP po 24 tygodniach, a także samych csDMARDs; nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy filgotynibem a pozostałymi komparatorami.

Tabela 95. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów* stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na MTX – odpowiedź na leczenie wg kryteriów DAS28-CRP po 24 tygodniach - modelowane prawdopodobieństwo remisji wg DAS28-CRP [16].

Terapia	Modelowane prawdopodobieństwo remisji – tylna mediana (<i>posterior median</i>) [95% CrI]
Filgotynib 200mg + csDMARDs	0,3301 [0,1795; 0,5274]
Baricytynib 4 mg+csDMARD	0,2931 [0,1558; 0,4839]
Tofacytynib 5 mg+csDMARDs	0,2887 [0,1499; 0,4837]
Upadacytynib 15 mg+csDMARDs	0,3947 [0,2239; 0,5963]
Adalimumab 40 mg+csDMARDs	0,2585 [0,136; 0,4366]
Golimumab 50 mg+csDMARDs	0,2837 [0,1242; 0,5377]
csDMARDs	0,08652 [0,04186; 0,1705]

*w tabeli uwzględniono tylko komparatory dla filgotynibu.

Lee i Song 2020b [23]

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa filgotynibu, tofacytynibu, baricytynibu i upadacytynibu, względem adalimumabu, w populacji pacjentów z aktywnym RZS, z nieodpowiednią odpowiedzią na MTX.

Podsumowanie metodyki przeglądu Lee i Song 2020b [23] przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 96. Opis metodyki przeglądu z meta-analizą sieciową przeglądu Lee i Song 2020b [23].

Opis metodyki	Lee i Song 2020b [23]
Uwzględniona populacja pacjentów	Pacjenci z aktywnym RZS, z nieodpowiednią odpowiedzią na MTX
Przeszukane bazy danych	Medline, EMBASE, Cochrane Controlled Trials Register oraz materiały konferencyjne organizacji takich jak ACR i EULAR (opublikowane do sierpnia 2019 roku). Przeszukano także bibliografie z publikacji do zidentyfikowanych badań. W przeszukaniu wykorzystano słowa kluczowe dla populacji i ocenianych interwencji.
Kryteria włączenia/wykluczenia badań	Kryteria włączenia – włączano badania RCT, w których: - porównywano tofacytynib, baricytynib, upadacytynib lub filgotynib , stosowane z MTX względem adalimumabu+MTX w leczeniu pacjentów z aktywnym RZS, z nieodpowiednią odpowiedzią na MTX; - przedstawiono dane z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianych leków w okresie 24 tygodni ; - uczestniczyli pacjenci z RZS zdiagnozowanym na podstawie kryteriów ACR/EULAR z 2010 roku. Kryteria wykluczenia: - badania zawierające zduplikowane dane; - badania niezawierające odpowiednich danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa.
Oceniane interwencje	Tofacytynib, filgotynib , baricytynib, upadacytynib, adalimumab
Oceniane punkty końcowe	- główny punkt końcowy – odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20; - odsetek pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi. - odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50 i ACR70; - odsetek pacjentów z infekcją <i>herpes zoster</i> .
Metodyka NMA	Dane z badań ekstrahowało dwóch niezależnych analityków. Jakość metodologiczną badań oceniano w skali JADAD, a meta-analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA. Meta-analizę przeprowadzono z zastosowaniem modelu Bayesowskiego, efektów stałych (dodatkowo analiza wrażliwości z zastosowaniem modelu efektów losowych). W celu uzyskania zbiorczych rozmiarów efektu (ang. <i>pooled effect sizes</i>) zastosowano metodę Monte Carlo z wykorzystaniem łańcuchów Markowa. Aby uszeregować terapie w zależności od skuteczności/bezpieczeństwa oszacowano powierzchnię pod krzywą skumulowanego rankingu (SUCRA). Wyniki NMA przedstawiono w postaci OR z 95% CrI, skorygowanych o badania z wieloma ramionami.

W wyniku przeszukania baz danych, do przeglądu i NMA włączono finalnie 4 badań RCT, których jakość metodologiczną oceniono na 3-5 w skali JADAD. Informacja o dawkowaniu jednocześnie stosowanego MTX została przedstawiona jedynie w jednym badaniu.

Tabela 97. Badanie włączone do przeglądu Lee i Song 2020b [23].

Badanie	Populacja pacjentów	Łączna liczba pacjentów	Porównanie
Fleischmann, 2017	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na MTX	762	Tofacytynib 5 mg + MTX vs adalimumab 40 mg + MTX
Taylor, 2017	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na MTX	1005	Baricytynib 4 mg + MTX vs adalimumab 40 mg + MTX vs placebo + MTX

Badanie	Populacja pacjentów	Łączna liczba pacjentów	Porównanie
Fleischmann, 2018	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na MTX	1129	Upadacytynib 15 mg + MTX vs adalimumab 40 mg + MTX vs placebo + MTX
Combe, 2019 (FINCH 1)	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na MTX	1755	Placebo+MTX vs filgotynib 100mg+MTX vs filgotynib 200mg+MTX vs adalimumab 40 mg+MTX

Odpowiedź na leczenie wg ACR20

Tabela 98. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitora JAK, adalimumabu i placebo) stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS z brakiem odpowiedzi na MTX – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20 (model efektów stałych i losowych) [23].

Porównanie	OR [95% CrI]	Wartość p
Model efektów stałych		
Baricytynib 4 mg + MTX vs filgotynib 200 mg+MTX	1,64 [1,14; 2,35]	<0,05
Upadacytynib 15 mg + MTX vs filgotynib 200 mg+MTX	1,43 [1,02; 2,00]	<0,05
Tofacytynib 5 mg + MTX vs filgotynib 200 mg+MTX	1,07 [0,70; 1,64]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs filgotynib 100 mg+MTX	1,03 [0,75; 1,39]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs adalimumab+MTX	1,04 [0,78; 1,39]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs placebo+MTX	2,68 [2,05; 3,53]	<0,05
Model efektów losowych		
Baricytynib 4 mg + MTX vs filgotynib 200 mg+MTX	1,56 [0,24; 10,30]	>0,05
Upadacytynib 15 mg + MTX vs filgotynib 200 mg+MTX	1,43 [0,23; 9,52]	>0,05
Tofacytynib 5 mg + MTX vs filgotynib 200 mg+MTX	1,07 [0,13; 9,10]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs filgotynib 100 mg+MTX	1,04 [0,13; 9,15]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs adalimumab+MTX	1,04 [0,26; 4,23]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs placebo+MTX	2,75 [0,66; 11,09]	<0,05

Przeprowadzona analiza (model efektów stałych) wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, z brakiem odpowiedzi na MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę+MTX wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p<0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie na poziomie ACR20, w porównaniu do:

- tofacytynibu w dawce 5 mg+MTX;
- adalimumabu w dawce 40 mg 1x/tydzień+MTX.

Zastosowanie analizowanej interwencji zmniejszyło istotnie statystycznie ($p<0,05$) szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg ACR20 w porównaniu z:

- baricytynibem w dawce 4 mg+MTX;
- upadacytynibem w dawce 15 mg+MTX,

natomiast **zwiększało istotnie statystycznie ($p<0,05$) szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg ACR20 w porównaniu z placebo+MTX.**

W przypadku zastosowania modelu efektów losowych, zastosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę+MTX wiązało się z brakiem istotnych statystycznie ($p<0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie na poziomie ACR20, w porównaniu do tofacytynibu w dawce 5 mg+MTX, baricytynibu w dawce 4 mg+MTX, upadacytynibu w dawce 15

mg+MTX i adalimumabu w dawce 40 mg+MTX, natomiast wiązało się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) wyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi ACR20 w porównaniu z placebo+MTX.

Tabela 99. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów stosowanych w populacji pacjentów z RZS z brakiem odpowiedzi na MTX – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20 [23].

Interwencja	SUCRA
Baricytynib 4 mg+MTX	0,961
Upadacytynib 15 mg+MTX	0,849
Tofacytynib 5 mg+MTX	0,525
Filgotynib 200 mg+MTX	0,430
Filgotynib 100 mg+MTX	0,386
Adalimumab+MTX	0,349
Placebo+MTX	0,000

Spośród ocenianych interwencji filgotynib w dawce 200 mg/1x dobę+MTX uplasował się na czwartym miejscu, po baricytynibie w dawce 4 mg+MTX, upadacytynibie w dawce 15 mg+MTX i tofacytynibie w dawce 5 mg+MTX, w rankingu prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią w zakresie odpowiedzi na leczenie wg ACR20.

Odpowiedź na leczenie wg ACR50

Tabela 100. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitora JAK, adalimumabu i placebo) stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS z brakiem odpowiedzi na MTX – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR50 (model efektów stałych) [45].

Porównanie	OR [95% CrI]	Wartość p
Model efektów stałych		
Baricytynib 4 mg + MTX vs filgotynib 200 mg+MTX	1,25 [0,90; 1,74]	>0,05
Upadacytynib 15 mg + MTX vs filgotynib 200 mg+MTX	1,36 [0,99; 1,86]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs tofacytynib 5 mg + MTX	1,00 [0,69; 1,47]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs filgotynib 100 mg+MTX	1,24 [0,96; 1,60]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs adalimumab+MTX	1,10 [0,86; 1,42]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs placebo+MTX	3,02 [2,37; 3,86]	<0,05

Przeprowadzona analiza wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, z niewystarczającą odpowiedzią na MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę+MTX wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p<0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie na poziomie ACR50, w porównaniu do:

- upadacytynibu w dawce 15 mg+MTX;
- baricytynibu w dawce 4 mg+MTX;
- tofacytynibu w dawce 5 mg+MTX;
- adalimumabu w dawce 40 mg+MTX.

Zastosowanie analizowanej interwencji **zwiększało istotnie statystycznie ($p < 0,05$) szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg ACR50 w porównaniu z placebo+MTX.**

Tabela 101. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów, w populacji pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi MTX – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR50 [45].

Interwencja	SUCRA
Upadacytynib 15 mg+MTX	0,936
Baricytynib 4 mg +MTX	0,484
Filgotynib 200 mg+MTX	0,559
Tofacytynib 5 mg+MTX	0,542
Adalimumab 40 mg+MTX	0,386
Filgotynib 100 mg+MTX	0,229
Placebo+MTX	0,000

Spółród ocenianych interwencji, filgotynib w dawce 200 mg/1x dobę+MTX uplasował się na trzecim miejscu, tuż po upadacytynibie w dawce 15 mg+MTX i baricytynibie w dawce 4 mg+MTX, w rankingu prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią w zakresie odpowiedzi na leczenie wg ACR50.

Odpowiedź na leczenie wg ACR70

Tabela 102. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitora JAK, adalimumabu i placebo) stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS z brakiem odpowiedzi na MTX – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR70 (model efektów stałych) [45].

Porównanie	OR [95% CrI]	Wartość p
Model efektów stałych		
Baricytynib 4 mg + MTX vs filgotynib 200 mg+MTX	1,27 [0,87; 1,87]	>0,05
Upadacytynib 15 mg + MTX vs filgotynib 200 mg+MTX	1,43 [1,00; 2,04]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs tofacytynib 4 mg + MTX	1,00 [0,65; 1,55]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs filgotynib 100 mg+MTX	1,36 [1,04; 1,78]	<0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs adalimumab+MTX	1,27 [0,97; 1,68]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs placebo+MTX	3,49 [2,64; 4,63]	<0,05

Przeprowadzona analiza wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, z niewystarczającą odpowiedzią na MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę+MTX wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie na poziomie ACR70 w porównaniu do:

- upadacytynibu w dawce 15 mg+MTX (wynik na granicy istotności statystycznej);
- baricytynibu w dawce 4 mg+MTX;
- tofacytynibu w dawce 5 mg+MTX;
- adalimumabu w dawce 40 mg+MTX.

Zastosowanie analizowanej interwencji **zwiększało istotnie statystycznie ($p < 0,05$) szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg ACR70 w porównaniu z placebo.**

Tabela 103. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów, w populacji pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na MTX – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR70 [45].

Interwencja	SUCRA
Upadacytynib 15 mg+MTX	0,940
Baricytynib 4 mg+MTX	0,837
Filgotynib 200 mg+MTX	0,597
Tofacytynib 5 mg+MTX	0,589
Adalimumab 40 mg+MTX	0,300
Filgotynib 100 mg+MTX	0,237
Placebo+MTX	0,000

Spośród ocenianych inhibitorów JAK, filgotynib w dawce 200 mg/1x dobę+MTX uplasował się na trzecim miejscu, tuż po upadacytynibie w dawce 15 mg+MTX i baricytynibie w dawce 4 mg+MTX, w rankingu prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią w zakresie odpowiedzi na leczenie wg ACR70.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Tabela 104. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitora JAK, adalimumabu i placebo) stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS z brakiem odpowiedzi na MTX – ciężkie zdarzenia niepożądane (model efektów stałych) [45].

Porównanie	OR [95% CrI]	Wartość p
Model efektów stałych		
Adalimumab+MTX vs filgotynib 200 mg+MTX	0,91 [0,49; 1,69]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs placebo+MTX	0,99 [0,55; 1,76]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs filgotynib 100 mg+MTX	0,86 [0,47; 1,57]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs tofacytynib 5 mg+MTX	0,93 [0,43; 2,02]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs upadacytynib 15 mg+MTX	0,93 [0,43; 2,02]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs baricytynib 4 mg+MTX	0,74 [0,33; 1,63]	>0,05
Model efektów losowych		
Adalimumab+MTX vs filgotynib 200 mg+MTX	0,90 [0,12; 6,87]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs placebo+MTX	0,99 [0,05; 18,66]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs filgotynib 100 mg+MTX	0,86 [0,11; 6,28]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs tofacytynib 5 mg+MTX	0,95 [0,05; 17,60]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs upadacytynib 15 mg+MTX	0,95 [0,07; 13,62]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs baricytynib 4 mg+MTX	0,68 [0,04; 8,94]	>0,05

Przeprowadzona analiza (model efektów losowych i stałych) wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, z brakiem odpowiedzi na MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę+MTX wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, w porównaniu do:

- tofacytynibu w dawce 5 mg+MTX;
- adalimumabu w dawce 40 mg 1x/tydzień+MTX;
- baricytynibu w dawce 4 mg+MTX;
- upadacytynibu w dawce 15 mg+MTX;

- placebo+MTX.

Tabela 105. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów stosowanych w populacji pacjentów z RZS z brakiem odpowiedzi na MTX – ciężkie zdarzenia niepożądane [23].

Interwencja	SUCRA
Adalimumab 40 mg+MTX	0,731
Filgotynib 200 mg+MTX	0,528
Placebo+MTX	0,578
Tofacytynib 5 mg+MTX	0,499
Upadacytynib 15 mg+MTX	0,491
Filgotynib 100 mg+MTX	0,386
Baricytynib 4 mg+MTX	0,234

Spośród ocenianych inhibitorów JAK i placebo, filgotynib w dawce 200 mg/1x+MTX dołączył do grupy uplasowanej na drugim miejscu, zaraz po adalimumabie+MTX, w rankingu prawdopodobieństwa bycia najbezpieczniejszą terapią w zakresie ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Infekcje herpes zoster

Tabela 106. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitora JAK, adalimumabu i placebo) stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS z brakiem odpowiedzi na MTX – infekcje herpes zoster (model efektów stałych) [45].

Porównanie	OR [95% CrI]	Wartość p
Model efektów stałych		
Filgotynib 200 mg+MTX vs adalimumab+MTX	0,61 [0,07; 3,74]	>0,05
Placebo+MTX vs filgotynib 200 mg+MTX	1,01 [0,17; 8,81]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs filgotynib 100 mg+MTX	0,99 [0,10; 9,55]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs tofacytynib 5 mg+MTX	0,43 [0,04; 3,54]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs upadacytynib 15 mg+MTX	0,40 [0,03; 3,70]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs baricytynib 4 mg+MTX	0,38 [0,04; 3,06]	>0,05

Przeprowadzona analiza wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, z brakiem odpowiedzi na MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dołączył do grupy uplasowanej na drugim miejscu, zaraz po adalimumabie+MTX, w rankingu prawdopodobieństwa bycia najbezpieczniejszą terapią w zakresie ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych. Przeprowadzona analiza wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, z brakiem odpowiedzi na MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dołączył do grupy uplasowanej na drugim miejscu, zaraz po adalimumabie+MTX, w rankingu prawdopodobieństwa bycia najbezpieczniejszą terapią w zakresie ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych. Przeprowadzona analiza wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, z brakiem odpowiedzi na MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dołączył do grupy uplasowanej na drugim miejscu, zaraz po adalimumabie+MTX, w rankingu prawdopodobieństwa bycia najbezpieczniejszą terapią w zakresie ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych.

- Przeprowadzona analiza wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, z brakiem odpowiedzi na MTX, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dołączył do grupy uplasowanej na drugim miejscu, zaraz po adalimumabie+MTX, w rankingu prawdopodobieństwa bycia najbezpieczniejszą terapią w zakresie ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych.**
- tofacytynibu w dawce 5 mg+MTX;
 - adalimumabu w dawce 40 mg 1x/tydzień+MTX;
 - baricytynibu w dawce 4 mg+MTX;
 - upadacytynibu w dawce 15 mg+MTX;
 - placebo+MTX.

Tabela 107. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów stosowanych w populacji pacjentów z RZS z brakiem odpowiedzi na MTX – infekcje *herpes zoster* [23].

Interwencja	SUCRA
Placebo+MTX	0,743
Filgotynib 200 mg+MTX	0,683
Filgotynib 100 mg+MTX	0,680
Adalimumab 40 mg+MTX	0,499
Tofacytynib 5 mg+MTX	0,325
Upadacytynib 15 mg+MTX	0,306
Baricytynib 4 mg+MTX	0,263

Spśród ocenianych inhibitorów JAK i placebo, filgotynib w dawce 200 mg/1x+MTX dołączył do grupy uplasowanej na drugim miejscu, zaraz po placebo+MTX, w rankingu prawdopodobieństwa bycia najbezpieczniejszą terapią w zakresie ryzyka wystąpienia infekcji *herpes zoster*.

5.3.2. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ FILGOTYNIBU W PORÓWNIANIU DO KOMPparatorów W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZS, Z NIEZADOWALAJĄCĄ ODPOWIEDZIĄ NA csDMARDs lub csDMARDs i bDMARDs (populacja mieszana) – wyniki meta-analiz sieciowych

Lee i Song 2020a [21]

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa różnych dawek filgotynibu i tofacytynibu, stosowanych wraz z MTX, w populacji pacjentów z RZS, z nieodpowiednią odpowiedzią na csDMARDs lub bDMARDs.

Podsumowanie metodyki przeglądu Lee i Song 2020a [21] przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 108. Opis metodyki przeglądu z meta-analizą sieciową przeglądu Lee i Song 2020a [21].

Opis metodyki	Lee i Song 2020 [19]
Uwzględniona populacja pacjentów	Pacjenci z aktywnym RZS, z nieodpowiednią odpowiedzią na csDMARDs lub bDMARDs
Przeszukane bazy danych	Medline, EMBASE, Cochrane Controlled Trials Register oraz materiały konferencyjne organizacji takich jak ACR i EULAR (opublikowane do listopada 2018 roku). Przeszukano także bibliografie z publikacji do zidentyfikowanych badań. W przeszukaniu wykorzystano słowa kluczowe dla populacji i ocenianych interwencji.
Kryteria włączenia/wykluczenia badań	Kryteria włączenia – włączano badania RCT, w których: - porównywano tofacytynib i filgotynib + DMARDs , w tym MTX, placebo+MTX; z placebo+DMARDs, w tym MTX, w leczeniu pacjentów z aktywnym RZS, z nieodpowiednią odpowiedzią na csDMARDs lub bDMARDs; - przedstawiono dane z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianych leków w okresie 3 lub 6 miesięcy; - uczestniczyli pacjenci z RZS zdiagnozowanym na podstawie kryteriów ACR/EULAR z 2010 roku. Kryteria wykluczenia: - badania zawierające zduplikowane dane; - badania zawierające dane nieodpowiednie do włączenia.
Oceniane interwencje	Tofacytynib, filgotynib
Oceniane punkty końcowe	- główny punkt końcowy – odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20; - odsetek pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi

Opis metodyki	Lee i Song 2020 [19]
	Dodatkowo uwzględniono też częstość występowania ciężkich infekcji, utraty z badania oraz zgonów.
Metodyka NMA	<p>Dane z badań ekstrahowało dwóch niezależnych analityków. Jakość metodologiczną badań oceniano w skali JADAD, a meta-analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA.</p> <p>Meta-analizę przeprowadzono z zastosowaniem modelu Bayesowskiego, efektów losowych. W celu uzyskania zbiorczych rozmiarów efektu (ang. <i>pooled effect sizes</i>) zastosowano metodę Monte Carlo z wykorzystaniem łańcuchów Markowa.</p> <p>Aby uszeregować terapie w zależności od skuteczności/bezpieczeństwa oszacowano powierzchnię pod krzywą skumulowanego rankingu (SUCRA). Wyniki NMA przedstawiono w postaci OR z 95% CrI, skorygowanych o badania z wieloma ramionami.</p>

W wyniku przeszukania baz danych, do przeglądu i NMA włączono finalnie 9 badań RCT, których jakość metodologiczną oceniono na 3-5 w skali JADAD. W przypadku filgotynibu skupiono się na dwóch dawkowaniach: 200 mg/1x dobę oraz 100 mg/1x dobę, a w przypadku tofacytynibu na 5 mg/dobę i 10 mg/dobę.

Tabela 109. Badanie włączone do przeglądu Lee i Song 2020a [21].

Badanie	Populacja pacjentów	Łączna liczba pacjentów	Porównanie
Kremer, 2013	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na csDMARDs lub bDMARDs	795	Placebo+MTX vs tofacytynib 5mg+MTX vs tofacytynib 10mg+MTX
Van der Heijde, 2013	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na MTX	797	Placebo+MTX vs tofacytynib 5mg+MTX vs tofacytynib 10mg+MTX
Burmester, 2013	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na inhibitory TNF	399	Placebo+MTX vs tofacytynib 5mg+MTX vs tofacytynib 10mg+MTX
Van Vollenhoven, 2012	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na MTX	717	Placebo+MTX vs tofacytynib 5mg+MTX vs tofacitinib 10mg+MTX vs adalimumab 40 mg 1x/tydzień+MTX
Kremer, 2012	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na MTX	214	Placebo+MTX vs tofacytynib 5mg+MTX vs tofacytynib 10mg+MTX
Tanaka, 2011	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na MTX	84	Placebo+MTX vs tofacytynib 5mg+MTX vs tofacytynib 10mg+MTX
Westhovens, 2017 (DARWIN 1)	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na MTX	257	Placebo+MTX vs filgotynib 100mg+MTX vs filgotynib 200mg+MTX
Combe, 2019 (FINCH 1)	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na MTX	1755	Placebo+MTX vs filgotynib 100mg+MTX vs filgotynib 200mg+MTX vs adalimumab 40 mg+MTX
Genovese, 2019 (FINCH 2)	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na bDMARDs	448	Placebo+MTX vs filgotynib 100mg+MTX vs filgotynib 200mg+MTX

Z uwagi na cel niniejszej analizy, przedstawiono wyniki z opracowania Lee i Song 2020a [21] dotyczące porównania filgotynibu w dawce 200 mg z komparatorami w zarejestrowanych dawkach tj. tofacytynibu w dawce 5 mg i adalimumabu w dawce 40 mg, oraz dodatkowo placebo, stosowanych wraz z MTX.

Odpowiedź na leczenie wg ACR20

Tabela 110. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitora JAK, adalimumabu i placebo) stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS z brakiem odpowiedzi na csDMARDs lub bDMARDs – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20 (model efektów losowych) [21].

Porównanie	OR [95% CrI]	Wartość p
Model efektów losowych		
Filgotynib 200 mg+MTX vs tofacytynib 5 mg+MTX	1,13 [0,64; 1,89]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs filgotynib 100 mg+MTX	1,38 [0,91; 2,25]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs adalimumab+MTX	1,38 [0,81; 2,44]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs placebo+MTX	3,28 [2,19; 5,29]	<0,05
Model efektów stałych		
Filgotynib 200 mg+MTX vs tofacytynib 5 mg+MTX	1,12 [0,84; 1,51]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs filgotynib 100 mg+MTX	1,29 [1,01; 1,63]	<0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs adalimumab+MTX	1,34 [1,01; 1,77]	<0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs placebo+MTX	3,05 [2,44; 3,82]	<0,05

Przeprowadzona analiza (model efektów losowych) wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, z brakiem odpowiedzi na csDMARDs lub bDMARDs, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobowo+MTX wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p<0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie na poziomie ACR20, w porównaniu do:

- tofacytynibu w dawce 5 mg+MTX;
- adalimumabu w dawce 40 mg 1x/tydzień+MTX.

Zastosowanie analizowanej interwencji **zwiększało istotnie statystycznie ($p<0,05$) szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg ACR20 w porównaniu z:**

- placebo+MTX.

W przypadku zastosowania modelu efektów stałych, zastosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobowo+MTX wiązało się z brakiem istotnych statystycznie ($p<0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie na poziomie ACR20, w porównaniu do tofacytynibu w dawce 5 mg+MTX, natomiast wiązało się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) wyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi ACR20 w porównaniu z adalimumabem 40 mg/1x tydzień +MTX oraz placebo+MTX.

Tabela 111. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów stosowanych w populacji pacjentów z RZS z brakiem odpowiedzi na csDMARDs lub bDMARDs – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20 [21].

Interwencja	SUCRA
Tofacytynib 10 mg+MTX	0,898
Filgotynib 200 mg+MTX	0,782
Tofacytynib 5 mg+MTX	0,602
Filgotynib 100 mg+MTX	0,359
Adalimumab+MTX	0,358

Interwencja	SUCRA
Placebo+MTX	0,001

Spośród ocenianych interwencji filgotynib w dawce 200 mg/1x dobę uplasował się na drugim miejscu, tuż po tofacytynie w dawce 10 mg, w rankingu prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią w zakresie odpowiedzi na leczenie wg ACR20. Należy zaznaczyć, że spośród leków stanowiących komparatory, filgotynib zajął pierwsze miejsce w ww. rankingu.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Tabela 112. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitora JAK, adalimumabu i placebo) stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS z brakiem odpowiedzi na csDMARDs lub bDMARDs – ciężkie zdarzenia niepożądane (model efektów losowych) [21].

Porównanie	OR [95% CrI]	Wartość p
Model efektów losowych		
Adalimumab+MTX vs filgotynib 200 mg+MTX	0,95 [0,43; 2,08]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs placebo+MTX	0,90 [0,44; 1,72]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs filgotynib 100 mg+MTX	0,81 [0,41; 1,49]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs tofacytynib 5 mg+MTX	0,62 [0,25; 1,43]	>0,05
Model efektów stałych		
Adalimumab+MTX vs filgotynib 200 mg+MTX	0,94 [0,50; 1,76]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs placebo+MTX	0,92 [0,55; 1,54]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs filgotynib 100 mg+MTX	0,81 [0,49; 1,32]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs tofacytynib 5 mg+MTX	0,62 [0,30; 1,23]	>0,05

Przeprowadzona analiza (model efektów losowych i stałych) wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, z brakiem odpowiedzi na csDMARDs lub bDMARDs, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę+MTX wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p<0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, w porównaniu do:

- tofacytynibu w dawce 5 mg+MTX;
- adalimumabu w dawce 40 mg 1x/tydzień+MTX.
- placebo+MTX.

Tabela 113. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów stosowanych w populacji pacjentów z RZS z brakiem odpowiedzi na csDMARDs lub bDMARDs – ciężkie zdarzenia niepożądane [21].

Interwencja	SUCRA
Adalimumab+MTX	0,762
Filgotynib 200 mg+MTX	0,710
Placebo+MTX	0,620
Filgotynib 100 mg+MTX	0,454
Tofacytynib 10 mg+MTX	0,262
Tofacytynib 5 mg+MTX	0,192

Spśród ocenianych inhibitorów JAK i placebo, filgotynib w dawce 200 mg/1x dobę uplasował się na drugim miejscu, zaraz po adalimumabie, w rankingu prawdopodobieństwa bycia najbezpieczniejszą terapią w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Ciężkie infekcje

Tabela 114. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitora JAK, adalimumabu i placebo) stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS z brakiem odpowiedzi na csDMARDs lub bDMARDs – ciężkie infekcje (model efektów losowych) [21].

Porównanie	OR [95% CrI]	Wartość p
Model efektów losowych		
Filgotynib 200 mg+MTX vs adalimumab+MTX	0,57 [0,06; 4,68]	>0,05
Placebo+MTX vs filgotynib 200 mg+MTX	0,61 [0,09; 4,81]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs filgotynib 100 mg+MTX	0,72 [0,10; 3,74]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs tofacytynib 5 mg+MTX	0,54 [0,02; 11,64]	>0,05

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z RZS, z brakiem odpowiedzi na csDMARDs lub bDMARDs, filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę+MTX wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p<0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia ciężkich infekcji, w porównaniu do:

- tofacytynibu w dawce 5 mg+MTX;
- adalimumabu w dawce 40 mg 1x/tydzień+MTX.
- placebo+MTX.

Utrata z badania

Tabela 115. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitora JAK, adalimumabu i placebo) stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS z brakiem odpowiedzi na csDMARDs lub bDMARDs – utrata z badania (model efektów losowych) [21].

Porównanie	OR [95% CrI]	Wartość p
Model efektów losowych		
Filgotynib 200 mg+MTX vs adalimumab+MTX	0,87 [0,38; 1,97]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs placebo+MTX	0,71 [0,38; 1,55]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs filgotynib 100 mg+MTX	0,84 [0,40; 1,62]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs tofacytynib 5 mg+MTX	0,59 [0,27; 1,53]	>0,05

Przeprowadzona analiza wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, z brakiem odpowiedzi na csDMARDs lub bDMARDs, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę+MTX wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p<0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa utraty z badania, w porównaniu do:

- tofacytynibu w dawce 5 mg+MTX;
- adalimumabu w dawce 40 mg 1x/tydzień+MTX.
- placebo+MTX.

Zgony

W odniesieniu do zgonów nie przeprowadzono meta-analizy sieciowej – przedstawiono natomiast zestawienie tabelaryczne zgonów z poszczególnych badań włączonych do przeglądu.

Tabela 116. Zestawienie liczby zgonów z poszczególnych badań dla filgotynibu i tofacytynibu, włączonych do przeglądu [21].

Badanie	Liczba pacjentów	Porównywane terapie (liczba zgonów/łączną liczbę pacjentów w danym ramieniu)
Kremer, 2013	795	Placebo+MTX (0/159) vs tofacytynib 5 mg+MTX (2/318) vs tofacytynib 10 mg+MTX (2/318)
Van der Heijde, 2013	797	Placebo+MTX (0/160) vs tofacytynib 5 mg+MTX (2/321) vs tofacytynib 10 mg+MTX (1/316)
Burmester, 2013	399	Placebo+MTX (0/132) vs tofacytynib 5 mg+MTX (0/133) vs tofacytynib 10 mg+MTX (0/134)
Van Vollenhoven, 2012	717	Placebo+MTX (0/108) vs tofacytynib 5 mg+MTX (1/204) vs tofacytynib 10 mg+MTX (0/201) vs adalimumab 40 mg+MTX (1/204)
Kremer, 2012	214	Placebo+MTX (0/69) vs tofacytynib 5 mg+MTX (0/71) vs tofacytynib 10 mg+MTX (0/74)
Tanaka, 2011	84	Placebo+MTX (0/28) vs tofacytynib 5 mg+MTX (0/28) vs tofacytynib 10 mg+MTX (0/28)
Westhovens, 2017 (DARWIN 1)	257	Placebo+MTX (0/86) vs filgotynib 100 mg+MTX (0/85) vs filgotynib 200 mg+MTX (0/86)
Combe, 2019 (FINCH 1)	1755	Placebo+MTX (2/475) vs filgotynib 100 mg+MTX (1/480) vs filgotynib 200 mg+MTX (2/475) vs adalimumab 40 mg+MTX (0/325)
Genovese, 2019 (FINCH 2)	448	Placebo+MTX (0/148) vs filgotynib 100 mg+MTX (0/153) vs filgotynib 200 mg+MTX (0/147)

Lee i Song 2020c [22]

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową była ocena skuteczności i bezpieczeństwa filgotynibu stosowanego w dawce 200 mg lub 100 mg 1x/dobę, w populacji pacjentów z aktywnym RZS.

Podsumowanie metodyki przeglądu Lee i Song 2020c [22] przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 117. Opis metodyki przeglądu z meta-analizą sieciową przeglądu Lee i Song 2020c [22].

Opis metodyki	Lee i Song 2020c [22]
Uwzględniona populacja pacjentów	Pacjenci z aktywnym RZS
Przeszukane bazy danych	Medline, EMBASE, Cochrane Controlled Trials Register oraz materiały konferencyjne organizacji takich jak ACR i EULAR (opublikowane do lipca 2019 roku). Przeszukano także bibliografie z publikacji do zidentyfikowanych badań. W przeszukaniu wykorzystano słowa kluczowe dla populacji i ocenianych interwencji.
Kryteria włączenia/wykluczenia badań	Kryteria włączenia – włączano badania RCT, w których: - porównywano filgotynib , stosowany z MTX lub w monoterapii MTX lub placebo, u pacjentów z aktywnym RZS; - przedstawiono dane z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianych interwencji; - uczestniczyli pacjenci z RZS zdiagnozowanym na podstawie kryteriów ACR/EULAR z 2010 roku.

Opis metodyki	Lee i Song 2020c [22]
	Kryteria wykluczenia: - badania zawierające zduplikowane dane; - badania niezawierające odpowiednich danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa.
Oceniane interwencje	Filgotynib (głównie)
Oceniane punkty końcowe	- główny punkt końcowy – odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20; - odsetek pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi.
Metodyka NMA	Meta-analizę przeprowadzono z zastosowaniem modelu Bayesowskiego, efektów losowych (dodatkowo analiza wrażliwości z zastosowaniem modelu efektów stałych). W celu uzyskania zbiorczych rozmiarów efektu (ang. <i>pooled effect sizes</i>) zastosowano metodę Monte Carlo z wykorzystaniem łańcuchów Markowa. Aby uszeregować terapie w zależności od skuteczności/bezpieczeństwa oszacowano powierzchnię pod krzywą skumulowanego rankingu (SUCRA). Wyniki NMA przedstawiono w postaci OR z 95% CrI, skorygowanych o badania z wieloma ramionami.

W wyniku przeszukania baz danych, do przeglądu i NMA włączono finalnie 5 badań RCT, dotyczących zastosowania filgotynibu w populacji pacjentów z aktywnym RZS. Z uwagi na cel Analizy klinicznej, na podstawie ww. publikacji przedstawiono przede wyniki odnoszące się do porównania analizowanej interwencji względem adalimumabu i placebo.

Tabela 118. Badanie włączone do przeglądu Lee i Song 2020c [22].

Badanie	Populacja pacjentów	Łączna liczba pacjentów	Porównanie	Okres obserwacji
Westhovens et al., 2017 (DARWIN 1)	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na MTX	257	Placebo + MTX vs filgotynib 100 mg + MTX vs filgotynib 200 mg + MTX	24 tygodnie
Kavanaugh et al., 2017 (DARWIN 2)	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na MTX	211	Placebo vs filgotynib 100 mg vs filgotynib 200 mg	24 tygodnie
Combe, 2019 (FINCH 1)	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na MTX	1755	Placebo + MTX vs filgotynib 100 mg + MTX vs filgotynib 200 mg + MTX vs adalimumab 40 mg + MTX	24 tygodnie
Genovese et al., 2019 (FINCH 2)	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na bDMARDs	448	Placebo + MTX vs filgotynib 100 mg + MTX vs filgotynib 200 mg + MTX	24 tygodnie
Westhovens et al., 2019 (FINCH 3)	Pacjenci nieleczeni wcześniej MTX	1249	Placebo + MTX vs filgotynib 100 mg + MTX vs filgotynib 200 mg + MTX vs filgotynib 200 mg	24 tygodnie

Odpowiedź na leczenie wg ACR20

Tabela 119. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z aktywnym RZS– odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20 (model efektów losowych i stałych) [22].

Porównanie	OR [95% CrI]	Wartość p
Model efektów losowych		
Filgotynib 200 mg+MTX vs filgotynib 100 mg+MTX	1,28 [0,84; 2,08]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs adalimumab 40 mg+MTX	1,34 [0,66; 2,88]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs filgotynib 200 mg	2,50 [1,19; 5,43]	<0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs placebo+MTX	2,68 [1,80; 4,39]	<0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs placebo	12,39 [3,36; 45,98]	<0,05
Filgotynib 200 mg vs placebo+MTX	1,07 [0,52; 2,33]	>0,05

Porównanie	OR [95% CrI]	Wartość p
Filgotynib 200 mg vs placebo	4,93 [1,70; 14,36]	<0,05
Model efektów stałych		
Filgotynib 200 mg+MTX vs filgotynib 100 mg+MTX	1,19 [0,97; 1,45]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs adalimumab 40 mg+MTX	1,28 [0,95; 1,73]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs filgotynib 200 mg	2,45 [1,72; 3,47]	<0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs placebo+MTX	2,50 [2,06; 3,01]	<0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs placebo	12,16 [5,57; 27,43]	<0,05
Filgotynib 200 mg vs placebo+MTX	1,02 [0,73; 1,43]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs placebo	4,97 [2,48; 10,28]	<0,05

Przeprowadzona analiza (model efektów stałych i losowych) wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę+MTX wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p<0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie na poziomie ACR20, w porównaniu do:

- filgotynibu w dawce 100 mg/dobę +MTX;
- adalimumabu w dawce 40 mg+MTX,

Zastosowanie analizowanej interwencji **zwiększało istotnie statystycznie ($p<0,05$) szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg ACR20 w porównaniu z:**

- filgotynibem w dawce 200 mg w monoterapii;
- placebo+MTX.

Przeprowadzona analiza (model efektów stałych i losowych) wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę w monoterapii wiązało się z brakiem istotnych statystycznie ($p<0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie na poziomie ACR20, w porównaniu do placebo+MTX, a także istotnie statystycznie ($p<0,05$) większą szansą w porównaniu z placebo w monoterapii.

Tabela 120. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów stosowanych w populacji pacjentów z aktywnym RZS– odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20 [22].

Interwencja	SUCRA
Filgotynib 200 mg+MTX	0,902
Filgotynib 100 mg+MTX	0,694
Filgotynib 100 mg	0,675
Adalimumab 40 mg+MTX	0,661
Filgotynib 200 mg	0,305
Placebo+MTX	0,259
Placebo	0,005

Spśród ocenianych interwencji filgotynib w dawce 200 mg/1x dobę+MTX uplasował się na pierwszym miejscu a filgotynib w dawce 200 mg/1x dobę w monoterapii na piątym miejscu, w rankingu prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią w zakresie odpowiedzi na leczenie wg ACR20.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Tabela 121. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z aktywnym RZS– ciężkie zdarzenia niepożądane (model efektów stałych i losowych) [22].

Porównanie	OR [95% CrI]	Wartość p
Model efektów stałych		
Filgotynib 200 mg+MTX vs filgotynib 100 mg+MTX	0,96 [0,63; 1,49]	>0,05
Adalimumab 40 mg+MTX vs filgotynib 200 mg+MTX	0,92 [0,47; 1,70]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs filgotynib 200 mg	0,71 [0,34; 1,58]	>0,05
Placebo+MTX vs filgotynib 200 mg+MTX	0,91 [0,59; 1,40]	>0,05
Placebo vs filgotynib 200 mg+MTX	0,34 [0,01; 3,53]	>0,05
Placebo+MTX vs filgotynib 200 mg	0,64 [0,31; 1,45]	>0,05
Placebo vs filgotynib 200 mg	0,24 [0,01; 2,29]	>0,05
Model efektów losowych		
Filgotynib 200 mg+MTX vs filgotynib 100 mg+MTX	0,95 [0,50; 1,76]	>0,05
Adalimumab 40 mg+MTX vs filgotynib 200 mg+MTX	0,94 [0,36; 2,49]	>0,05
Filgotynib 200 mg+MTX vs filgotynib 200 mg	0,69 [0,23; 1,96]	>0,05
Placebo+MTX vs filgotynib 200 mg+MTX	0,93 [0,52; 1,83]	>0,05
Placebo vs filgotynib 200 mg+MTX	0,38 [0,01; 4,55]	>0,05
Placebo+MTX vs filgotynib 200 mg	0,65 [0,16; 2,45]	>0,05
Placebo vs filgotynib 200 mg	0,27 [0,01; 2,50]	>0,05

Przeprowadzona analiza (model efektów losowych i stałych) wykazała, że w populacji pacjentów z aktywnym RZS, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę+MTX wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p<0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, w porównaniu do:

- filgotynibu w dawce 100 mg/1x dobę;
- adalimumabu w dawce 40 mg 1x/tydzień+MTX;
- filgotynibu w dawce 200 mg w monoterapii;
- placebo;
- placebo+MTX.

Przeprowadzona analiza (model efektów stałych i losowych) wykazała, że stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę w monoterapii wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p<0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu z placebo i placebo+MTX.

Best i wsp. 2021 [24]

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową była ocena względnej skuteczności ukierunkowanych modulatorów immunologicznych (TIM) w populacji dorosłych pacjentów RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na konwencjonalne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (cDMARDs). W ramach opracowania rozpatrywano subpopulacje pacjentów: nieleczonej wcześniej/mieszanej (tj. $\leq 20\%$ pacjentów wcześniej leczonych TIM) oraz leczonej wcześniej TIM ($>20\%$ pacjentów wcześniej leczonych TIM). Do grupy TIM zaliczano: inhibitory JAK, inhibitory TNF, inhibitory IL-6, rytuksymab, abatacept.

Podsumowanie metodyki przeglądu Best i wsp. 2021 [24] przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 122. Opis metodyki przeglądu z meta-analizą sieciową przeglądu Best i wsp. 2021 [24].

Opis metodyki	Best i wsp. 2021 [24]
Uwzględniona populacja pacjentów	Dorośli pacjenci z aktywnym RZS, o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego
Przeszukane bazy danych	W opracowaniu oparto się na wynikach dwóch opublikowanych wcześniej przeglądów systematycznych, przeprowadzonych zgodnie z zaleceniami PRISMA. W opracowanych tych przeszukano bazy danych: Medline, EMBASE oraz bazę Cochrane, do dnia 26 czerwca 2019 roku. W strategii wyszukiwania zastosowano schemat PICO. Dodatkowo analizowano dane z konferencji, agencji regulacyjnych, czy danych od producentów, a także literaturę szarą, w tym raporty techniczne i inne raporty dostępne online. Dodatkowo przeszukanie uzupełniono o dwa badania, FINCH-1 i FINCH-2, dedykowane filgotynibowi.
Kryteria włączenia/wykluczenia badań	Kryteria włączenia – włączano badania RCT; - opublikowane w języku angielskim; - w których uczestniczyli pacjenci z RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z nieodpowiednią odpowiedzią lub nietolerancją MTX lub innego cDMARDs; - badania w których porównywano TIM z innym tego typu lekiem, cDMARD lub placebo; - dostępne dane z 3 lub 6 miesięcznego okresu leczenia. Uwzględniono następujące subpopulacje pacjentów z RZS: I) pacjenci nieleczeni wcześniej TIM/populacja mieszana, stosująca terapię złożoną - ≤20% pacjentów wcześniej leczonych TIM, otrzymujących TIM w skojarzeniu z cDMARD; II) pacjenci nieleczeni wcześniej TIM/populacja mieszana, stosująca monoterapię - ≤20% pacjentów wcześniej leczonych TIM, otrzymujących TIM w monoterapii; III) pacjenci leczeni wcześniej TIM w ramach terapii skojarzonej - >20% pacjentów stosujących wcześniej TIM, i leczonych aktualnie TIM w skojarzeniu z cDMARD. Kryteria wykluczenia: - wytyczne, listy, edytoriale, przeglądy opisowe, opisy przypadków itp.
Oceniane interwencje	TIM stosowane w zarejestrowanych dawkach, w tym: - inhibitory JAK: tofacytynib, baricytynib, filgotynib, upadacytynib, - inhibitory TNF: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab; - anty CD-20: rytuksymab; - abatacept; - inhibitory IL-6: tocilizumab, sarilumab.
Oceniane punkty końcowe	- remisja choroby wg DAS28 (definiowana jako wynik <2,6 po 12 i 24 tygodniach terapii); - inne punkty końcowe związane z aktywnością choroby i bezpieczeństwem.
Metodyka NMA	Meta-analizę przeprowadzono z zastosowaniem modelu Bayesowskiego, efektów stałych. Wykorzystano metodę Monte Carlo z wykorzystaniem łańcuchów Markowa. Aby uszeregować terapie w zależności od skuteczności/bezpieczeństwa oszacowano powierzchnię pod krzywą skumulowanego rankingu (SUCRA). Wyniki NMA przedstawiono w postaci OR z 95% CrI

W wyniku przeszukania baz danych, do przeglądu i NMA włączono finalnie 41 badań RCT, dotyczących zastosowania TIM w populacji pacjentów z aktywnym RZS oraz 2 dodatkowe badania dla filgotynibu, w których raportowano remisję choroby wg DAS28. Spośród 43 badań, w 35 uwzględniono populację wcześniej nieleczoną/mieszaną z TIM, podczas gdy osiem badań uwzględniało pacjentów wcześniej leczonych. Trzydzieści siedem badań obejmowało pacjentów leczonych terapią skojarzoną, a sześć badań obejmowało pacjentów leczonych TIM w monoterapii. Siedemnaście badań dotyczyło zastosowania inhibitorów JAK, podczas gdy 16 badań dotyczyło inhibitorów TNF a 20 dotyczyło innych TIM, niebędących inhibitorami TNF.

Z uwagi na cel Analizy klinicznej, przedstawiono wyniki dotyczące zastosowania filgotynibu w odniesieniu do zdefiniowanych komparatorów lub placebo.

Tabela 123. Badania włączone do przeglądu Best i wsp. 2021 [24].

Badanie	Łączna liczba pacjentów	Porównanie	Odsetek pacjentów stosujących wcześniej anti-TNF
Pacjenci niestosujący TIM/populacja mieszana – terapia skojarzona z cDMARDs			
Kremer, 2003	234	Abatacept (IV)+cDMARD vs cDMARD	2,5-2,6%
Takeuchi, 2013	127	Abatacept (IV)+cDMARD vs cDMARD	0
Kremer, 2006 AIM	652	Abatacept (IV)+cDMARD vs cDMARD	0-0,2%
Schiff, 2008 ATTEST	431	Abatacept (IV)+cDMARD vs infliksymab +cDMARD vs cDMARD	7,3-8,4%
Weinblatt, 2013 AMPLE	646	Abatacept (Sc)+cDMARD vs adalimumab+cDMARD	0
Taylor, 2017 RA-BEAM	818	Adalimumab+cDMARD vs cDMARD	0
Dougados, 2016 RA-BUILD	557	Baricytynib+cDMARD vs cDMARD	0
Keystone, 2015 14 V-MC-JADA	150	Baricytynib+cDMARD vs cDMARD	0
Choy, 2012	147	Certolizumab pegol+cDMARD vs cDMARD	0
Smolen, 2009 RAPID2	373	Certolizumab pegol+cDMARD vs cDMARD	0,8-1,6%
Yamamoto, 2014 J-RAPID	159	Certolizumab pegol+cDMARD vs cDMARD	13,4-19,5%
Combe, 2019 FINCH-1	1755	Filgotynib 100+cDMARD vs Filgotynib 200+cDMARD vs adalimumab+cDMARD vs cDMARD	bd
Tanaka, 2012 GO-FORTH	174	Golimumab+cDMARD vs cDMARD	bd
Keystone, 2009 GO-FORWARD	222	Golimumab+cDMARD vs cDMARD	0
Li, 2015	164	Golimumab+cDMARD vs cDMARD	0
Westhovens, 2006 START	723	Infliksymab+cDMARD vs cDMARD	0
Emery, 2010 SERENE	344	Rytuksymab+cDMARD vs cDMARD	0
Genovese, 2015 MOBILITY	797	Sarilumab 200+cDMARD vs cDMARD	19,5-20,6%
Kremer, 2011 LITHE	1190	Tocilizumab (IV)+cDMARD vs cDMARD	11,5-11,6%
Smolen, 2008 OPTION	623	Tocilizumab (IV)+cDMARD vs cDMARD	7,6-9,0%
Genovese, 2008 TOWARD	1216	Tocilizumab (IV)+cDMARD vs cDMARD	bd
Kivitz, 2014 BREVACTA	656	Tocilizumab (sc)+cDMARD vs cDMARD	6,6-6,7%
Kremer, 2012	140	Tofacytynib+cDMARD vs cDMARD	bd
Kremer, 2013 ORAL Sync	474	Tofacytynib+cDMARD vs cDMARD	6,3-7,3%
Van Vollenhoven, 2012 ORAL STANDARD	464	Tofacytynib+cDMARD vs adalimumab+cDMARD vs cDMARD	5,9-7,8%
Van der Heijde, 2013 ORAL Scan	402	Tofacytynib+cDMARD vs cDMARD	9,9-19,3%
Fleischmann, 2017 ORAL Strategy	762	Tofacytynib+cDMARD vs adalimumab+cDMARD	4-5%
Fleischmann, 2018 SELECT-COMPARE	1629	Upadacytynib 15 +cDMARD vs adalimumab+cDMARD vs cDMARD	bd
Burmester, 2018 SELECT-NEXT	442	Upadacytynib 15 +cDMARD vs cDMARD	12-13%
Pacjenci niestosujący TIM/populacja mieszana – monoterapia*			

Badanie	Łączna liczba pacjentów	Porównanie	Odsetek pacjentów stosujących wcześniej anty-TNF
Burmester, 2016 MONARCH	369	Sarilumab vs adalimumab	0
Gabay, 2013 ADACTA	325	Tocilizumab (IV) vs adalimumab	0
Nishimoto, 2007 SAMURAI	302	Tocilizumab (IV) vs cDMARD	bd
Nishimoto, 2009 SATORI	125	Tocilizumab (IV) vs cDMARD	bd
Fleischmann, 2012	102	Tofacytynib vs adalimumab	bd
Smolen, 2018 SELECT MONOTHERAPY	433	Upadacytynib vs cDMARD	0
Pacjenci wcześniej leczeni TIM – terapia skojarzona			
Genovese, 2005 ATTAIN	391	Abatacept (IV)+cDMARD vs cDMARD	100%
Genovese, 2016 RA-BEACON	350	Baricytynib+cDMARD vs cDMARD	100%
Genovese, 2019 FINCH-2	448	Filgotynib 100+cDMARD vs filgotynib 200+cDMARD vs cDMARD	100%
Cohen, 2006 REFLEX	517	Rytuksymab+cDMARD vs cDMARD	100%
Fleischmann, 2016 TARGET	365	Sarilumab 200+cDMARD vs cDMARD	100%
Emery, 2008 RADIATE	489	Tocilizumab (IV)+cDMARD vs cDMARD	100%
Yazici, 2012 ROSE	614	Tocilizumab (IV)+cDMARD vs cDMARD	37,9-38%
Burmester, 2013 ORAL Step	265	Tofacytynib+cDMARD vs cDMARD	99,2-100%

*w subpopulacji nie zidentyfikowano badań dla filgotynibu.

Ogółem, w przypadku oceny remisji choroby wg DAS28, w sieci nie uwzględniono badania J-RAPID, ponieważ w grupie komparatora żaden pacjent (0%) nie osiągnął ocenianego punktu końcowego.

Remisja choroby wg kryteriów DAS28

Tabela 124. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z aktywnym RZS, nieleczonych wcześniej TIM, stosujących terapię skojarzoną (TIM+cDMARD) – remisja choroby wg kryteriów DAS28 po 12 tygodniach [24].

Porównanie	Mediana OR [95% CrI]	Wartość p
Filgotynib 200 mg+cDMARD vs adalimumab+cDMARD	1,56 [1,17; 2,09]	<0,05
Filgotynib 200 mg+cDMARD vs baricytynib+cDMARD	0,89 [0,31; 5,02]	>0,05
Filgotynib 200 mg+cDMARD vs golimumab+cDMARD	0,45 [0,16; 1,09]	>0,05
Filgotynib 200 mg+cDMARD vs infliksymab+cDMARD	0,63 [0,13; 2,65]	>0,05
Filgotynib 200 mg+cDMARD vs tofacytynib+cDMARD	1,56 [0,39; 2,19]	>0,05
Filgotynib 200 mg+cDMARD vs upadacytynib+cDMARD	0,95 [0,66; 1,37]	>0,05
Filgotynib 200 mg+cDMARD vs tocilizumab (S.C.)+cDMARD	0,64 [0,23; 1,48]	>0,05
Filgotynib 200 mg+cDMARD vs tocilizumab (IV)+cDMARD	0,28 [0,13; 0,54]	<0,05
Filgotynib 200 mg+cDMARD vs cDMARD	5,50 [4,04; 7,54]	<0,05

Przeprowadzona analiza wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, wcześniej nieleczonych TIM, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę+cDMARD wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p<0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania remisji choroby wg kryteriów DAS28 po 12 tygodniach, w porównaniu do:

- baricytynibu+cDMARD;
- golimumabu+cDMARD;
- infliksymabu+cDMARD;
- tofacytynibu+cDMARD;
- upadacytynibu+cDMARD;
- tocilizumabu (S.C.)+cDMARD.

Zastosowanie analizowanej interwencji **zwiększało istotnie statystycznie ($p<0,05$) szansę na uzyskanie remisji wg DAS28 po 12 tygodniach w porównaniu z:**

- adalimumabem+cDMARD;
- cDMARD,

natomiast istotnie ($p<0,05$) zmniejszało, w porównaniu z tocilizumabem (IV)+cDMARD.

Tabela 125. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów stosowanych w populacji pacjentów z aktywnym RZS, nieleczonych wcześniej TIM, stosujących TIM w terapii złożonej – remisja choroby wg kryteriów DAS28 po 12 tygodniach [24].

Interwencja	SUCRA
Tocilizumab (IV)+cDMARD	0,96
Golimumab+cDMARD	0,85
Tocilizumab (S.C.) +cDMARD	0,75
Infliksymab+cDMARD	0,71
Baricytynib+cDMARD	0,60
Upadacytynib+cDMARD	0,60
Filgotynib 200 mg+cDMARD	0,57
Abatacept+cDMARD	0,40
Tofacytynib+cDMARD	0,35
Adalimumab+cDMARD	0,28
Filgotynib 100 mg+cDMARD	0,25
Abatacept (IV) +cDMARD	0,19

Spośród ocenianych interwencji filgotynib w dawce 200 mg/1x dobę+cDMARD uplasował się na siódmym miejscu w rankingu prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią w zakresie remisji choroby wg DAS28 po 12 tygodniach.

Tabela 126. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z aktywnym RZS, nieleczonych wcześniej TIM, stosujących terapią skojarzoną (TIM+cDMARD) – remisja choroby wg kryteriów DAS28 po 24 tygodniach [24].

Porównanie	Mediana OR [95% CrI]	Wartość p
Filgotynib 200 mg+cDMARD vs adalimumab+cDMARD	1,55 [1,20; 2,03]	<0,05
Filgotynib 200 mg+cDMARD vs baricytynib+cDMARD	1,32 [0,55; 2,90]	>0,05

Porównanie	Mediana OR [95% CrI]	Wartość p
Filgotynib 200 mg+cDMARD vs golimumab+cDMARD	1,13 [0,59; 2,10]	>0,05
Filgotynib 200 mg+cDMARD vs infliksymab+cDMARD	1,68 [1,10; 2,56]	<0,05
Filgotynib 200 mg+cDMARD vs tofacytynib+cDMARD	1,56 [1,01; 2,40]	<0,05
Filgotynib 200 mg+cDMARD vs certolizumab+cDMARD	1,02 [0,32; 2,61]	>0,05
Filgotynib 200 mg+cDMARD vs rytuksymab+cDMARD	1,16 [0,31; 3,43]	>0,05
Filgotynib 200 mg+cDMARD vs upadacytynib+cDMARD	0,81 [0,57; 1,14]	>0,05
Filgotynib 200 mg+cDMARD vs tocilizumab (S.C.)+cDMARD	0,45 [0,15; 1,10]	>0,05
Filgotynib 200 mg+cDMARD vs tocilizumab (IV)+cDMARD	0,44 [0,32; 0,73]	<0,05
Filgotynib 200 mg+cDMARD vs cDMARD	5,39 [4,11; 7,09]	<0,05

Przeprowadzona analiza wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, wcześniej nieleczonych TIM, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę+cDMARD wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p<0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania remisji choroby wg kryteriów DAS28 po 24 tygodniach, w porównaniu do:

- baricytynibu+cDMARD;
- golimumabu+cDMARD;
- certolizumabu+cDMARD;
- rytuksymabu+cDMARD;
- upadacytynibu+cDMARD;
- tocilizumabu (S.C.)+cDMARD.

Zastosowanie analizowanej interwencji **zwiększało istotnie statystycznie ($p<0,05$) szansę na uzyskanie remisji wg DAS28 po 12 tygodniach w porównaniu z:**

- adalimumabem+cDMARD;
- infliksymabem+cDMARD;
- tofacytynibem+cDMARD;
- cDMARD,

ale istotnie ($p<0,05$) zmniejszało, w porównaniu z tocilizumabem (IV)+cDMARD.

Tabela 127. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów stosowanych w populacji pacjentów z aktywnym RZS, nieleczonych wcześniej TIM, stosujących TIM w terapii złożonej – remisja choroby wg kryteriów DAS28 po 24 tygodniach [24].

Interwencja	SUCRA
Tocilizumab (IV)+cDMARD	0,95
Tocilizumab (S.C.) +cDMARD	0,93
Upadacytynib+cDMARD	0,78
Filgotynib 200 mg+cDMARD	0,65
Certolizumab pegol+cDMARD	0,59
Upadacytynib+cDMARD	0,55
Sarilumab+cDMARD	0,54
Rytuksymab +cDMARD	0,52
Abatacept(IV)+ cDMARD	0,50
Baricytynib +cDMARD	0,44
Tofacytynib +cDMARD	0,30

Interwencja	SUCRA
Adalimumab+ cDMARD	0,30
Inflixymab+ cDMARD	0,23
Filgotynib 100 mg+ cDMARD	0,20

Spółród ocenianych interwencji filgotynib w dawce 200 mg/1x dobę+cDMARD uplasował się na czwartym miejscu w rankingu prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią w zakresie remisji choroby wg DAS28 po 24 tygodniach.

Pacjenci wcześniej leżeni TIM

Tabela 128. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z aktywnym RZS, leczonych wcześniej TIM, stosujących terapię skojarzoną (TIM+cDMARD) – remisja choroby wg kryteriów DAS28 po 12 tygodniach [24].

Porównanie	Mediana OR [95% CrI]	Wartość p
Filgotynib 200 mg+cDMARD vs baricytynib+cDMARD	0,54 [0,07; 2,72]	>0,05
Filgotynib 200 mg+cDMARD vs tofacytynib+cDMARD	0,68 [0,08; 3,64]	>0,05
Filgotynib 200 mg+cDMARD vs tocilizumab (IV)+cDMARD	0,26 [0,07; 0,80]	<0,05
Filgotynib 200 mg+cDMARD vs cDMARD	3,34 [1,68; 7,10]	<0,05

Przeprowadzona analiza wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, wcześniej leczonych TIM, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę+cDMARD wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p<0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania remisji choroby wg kryteriów DAS28 po 12 tygodniach, w porównaniu do:

- baricytynibu+cDMARD;
- tofacytynibu+cDMARD.

Zastosowanie analizowanej interwencji **zwiększało istotnie statystycznie ($p<0,05$) szansę na uzyskanie remisji wg DAS28 po 12 tygodniach w porównaniu z cDMARD, natomiast istotnie ($p<0,05$) zmniejszało, w porównaniu z tocilizumabem (IV)+cDMARD.**

Tabela 129. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów stosowanych w populacji pacjentów z aktywnym RZS, leczonych wcześniej TIM i stosujących TIM w terapii złożonej – remisja choroby wg kryteriów DAS28 po 12 tygodniach [24].

Interwencja	SUCRA
Tocilizumab(IV)+cDMARD	0,92
Baricytynib+ cDMARD	0,65
Tofacytynib+ cDMARD	0,57
Filgotynib 100 mg+ cDMARD	0,49
Filgotynib 200 mg+ cDMARD	0,37

Spółród ocenianych interwencji filgotynib w dawce 200 mg/1x dobę+cDMARD uplasował się na czwartym miejscu w rankingu prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią w zakresie remisji choroby wg DAS28 po 12 tygodniach.

Tabela 130. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z aktywnym RZS, leczonych wcześniej TIM, stosujących terapię skojarzoną (TIM+cDMARD) – remisja choroby wg kryteriów DAS28 po 12 tygodniach (analiza wrażliwości z wykluczeniem badania ROSE) [24].

Porównanie	Mediana OR [95% CrI]	Wartość p
Filgotynib 200 mg+cDMARD vs baricytynib+cDMARD	0,54 [0,06; 2,74]	>0,05
Filgotynib 200 mg+cDMARD vs tofacytynib+cDMARD	0,69 [0,08; 3,62]	>0,05
Filgotynib 200 mg+cDMARD vs tocilizumab (IV)+cDMARD	0,18 [0,01; 1,24]	>0,05
Filgotynib 200 mg+cDMARD vs cDMARD	3,34 [1,68; 7,08]	<0,05

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, wcześniej leczonych TIM, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę+cDMARD wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p<0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania remisji choroby wg kryteriów DAS28 po 12 tygodniach, w porównaniu do:

- baricytynibu+cDMARD;
- tofacytynibu+cDMARD;
- tocilizumabu (IV)+cDMARD.

Zastosowanie analizowanej interwencji **zwiększało istotnie statystycznie ($p<0,05$) szansę na uzyskanie remisji wg DAS28 po 12 tygodniach w porównaniu z cDMARD.**

Tabela 131. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów stosowanych w populacji pacjentów z aktywnym RZS, leczonych wcześniej TIM i stosujących TIM w terapii złożonej – remisja choroby wg kryteriów DAS28 po 12 tygodniach (analiza wrażliwości z wykluczeniem badania ROSE) [24].

Interwencja	SUCRA
Tocilizumab(IV)+cDMARD	0,90
Baricytynib+ cDMARD	0,65
Tofacytynib + cDMARD	0,56
Filgotynib 200 mg+ cDMARD	0,50
Filgotynib 100 mg+ cDMARD	0,38

Spśród ocenianych interwencji, w analizie wrażliwości, filgotynib w dawce 200 mg/1x dobę+cDMARD uplasował się na czwartym miejscu w rankingu prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią w zakresie remisji choroby wg DAS28 po 12 tygodniach.

Tabela 132. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z aktywnym RZS, leczonych wcześniej TIM, stosujących terapię skojarzoną (TIM+cDMARD) – remisja choroby wg kryteriów DAS28 po 24 tygodniach [24].

Porównanie	Mediana OR [95% CrI]	Wartość p
Filgotynib 200 mg+cDMARD vs baricytynib+cDMARD	1,65 [0,42; 5,96]	>0,05
Filgotynib 200 mg+cDMARD vs rytuksymab+cDMARD	0,12 [0,00; 0,79]	<0,05
Filgotynib 200 mg+cDMARD vs tocilizumab (IV)+cDMARD	0,10 [0,02; 0,34]	<0,05

Porównanie	Mediana OR [95% CrI]	Wartość p
Filgotynib 200 mg+cDMARD vs cDMARD	3,17 [1,70; 6,16]	<0,05

Przeprowadzona analiza wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, wcześniej leczonych TIM, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę+cDMARD wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p<0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania remisji choroby wg kryteriów DAS28 po 24 tygodniach, w porównaniu do baricytynibu+cDMARD.

Zastosowanie analizowanej interwencji **zwiększało istotnie statystycznie ($p<0,05$) szansę na uzyskanie remisji wg DAS28 po 24 tygodniach w porównaniu z cDMARD, ale istotnie ($p<0,05$) zmniejszało, w porównaniu z tocilizumabem (IV)+cDMARD i rytuksymabem+cDMARD.**

Tabela 133. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów stosowanych w populacji pacjentów z aktywnym RZS, leczonych wcześniej TIM i stosujących TIM w terapii złożonej – remisja choroby wg kryteriów DAS28 po 24 tygodniach [24].

Interwencja	SUCRA
Tocilizumab(IV)+cDMARD	0,88
Rytuksymab+ cDMARD	0,85
Abatacept(IV) + cDMARD	0,81
Sarilumab+ cDMARD	0,56
Filgotynib 200 mg+ cDMARD	0,39
Filgotynib 100 mg+ cDMARD	0,28
Baricytynib+ cDMARD	0,22

Spśród ocenianych interwencji, filgotynib w dawce 200 mg/1x dobę+cDMARD uplasował się na piątym miejscu w rankingu prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią w zakresie remisji choroby wg DAS28 po 24 tygodniach.

Tabela 134. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z aktywnym RZS, leczonych wcześniej TIM, stosujących terapię skojarzoną (TIM+cDMARD) – remisja choroby wg kryteriów DAS28 po 24 tygodniach (analiza wrażliwości z wykluczeniem badania ROSE) [24].

Porównanie	Mediana OR [95% CrI]	Wartość p
Filgotynib 200 mg+cDMARD vs baricytynib+cDMARD	1,65 [0,42; 5,99]	<0,05
Filgotynib 200 mg+cDMARD vs rytuksymab+cDMARD	0,12 [0,00; 0,77]	<0,05
Filgotynib 200 mg+cDMARD vs tocilizumab (IV)+cDMARD	0,15 [0,01; 0,97]	<0,05
Filgotynib 200 mg+cDMARD vs cDMARD	3,18 [1,69; 6,16]	<0,05

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, wcześniej leczonych TIM, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę+cDMARD wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p<0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania remisji choroby wg kryteriów DAS28 po 24 tygodniach, w porównaniu do baricytynibu+cDMARD.

Zastosowanie analizowanej interwencji **zwiększało istotnie statystycznie ($p < 0,05$) szansę na uzyskanie remisji wg DAS28 po 24 tygodniach w porównaniu z cDMARD, ale istotnie ($p < 0,05$) zmniejszało, w porównaniu z tocilizumabem (IV)+cDMARD i rytuksymabem+cDMARD.**

Tabela 135. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów stosowanych w populacji pacjentów z aktywnym RZS, leczonych wcześniej TIM i stosujących TIM w terapii złożonej – remisja choroby wg kryteriów DAS28 po 24 tygodniach (analiza wrażliwości z wykluczeniem badania ROSE) [24].

Interwencja	SUCRA
Rytuksymab+ cDMARD	0,86
Abatacept(IV) + cDMARD	0,83
Tocilizumab(IV) + cDMARD	0,83
Sarilumab+ cDMARD	0,57
Filgotynib 200 mg+ cDMARD	0,39
Filgotynib 100 mg+ cDMARD	0,28
Baricytynib+ cDMARD	0,22

Spśród ocenianych interwencji, w analizie wrażliwości, filgotynib w dawce 200 mg/1x dobę+cDMARD uplasował się na piątym miejscu w rankingu prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią w zakresie remisji choroby wg DAS28 po 24 tygodniach.

5.3.3. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ FILGOTYNIBU STOSOWANEGO W MONOTERAPII W PORÓWNANIU KOMPATORÓW W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZS – wyniki meta-analiz sieciowych

Lee i Song 2020 [20]

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów JAK, stosowanych w monoterapii: tofacytynibu, baricytynibu, upadacytynibu, filgotynibu i peficytynibu u pacjentów z aktywnym RZS.

Podsumowanie metodyki przeglądu Lee i Song 2020 [20] przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 136. Opis metodyki przeglądu z meta-analizą sieciową Lee i Song 2020 [20].

Opis metodyki	Lee i Song 2020 [19]
Uwzględniona populacja pacjentów	Pacjenci z aktywnym RZS
Przeszukane bazy danych	Medline, EMBASE, Cochrane Controlled Trials Register oraz materiały konferencyjne organizacji takich jak ACR i EULAR (opublikowane do października 2019 roku). Przeszukano także bibliografie z publikacji do zidentyfikowanych badań. W przeszukaniu wykorzystano słowa kluczowe dla populacji i ocenianych interwencji.
Kryteria włączenia/wykluczenia	Kryteria włączenia – włączano badania RCT, w których: - porównywano tofacytynib, baricytynib, filgotynib , peficytynib lub upadacytynib (stosowane w monoterapii) względem placebo w populacji pacjentów z aktywnym RZS;

Opis metodyki	Lee i Song 2020 [19]
badan	<ul style="list-style-type: none"> - przedstawiono dane z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianych leków w okresie 12-24 tygodni; - uczestniczyli pacjenci z RZS zdiagnozowanym na podstawie kryteriów ACR/EULAR z 2010 roku. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - badania zawierające zduplikowane dane; - badania zawierające dane nieodpowiednie do włączenia.
Oceniane interwencje	Tofacytynib, baricytynib, filgotynib , upadacytynib, peficytynib
Oceniane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> - główny punkt końcowy – odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20; - odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50, ACR70; - odsetek pacjentów utraconych z badania z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych; - odsetek pacjentów utraconych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych
Metodyka NMA	<p>Dane z badań ekstrahowało dwóch niezależnych analityków. Jakość metodologiczną badań oceniano w skali JADAD, a meta-analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA.</p> <p>Meta-analizę przeprowadzono z zastosowaniem modelu Bayesowskiego, efektów stałych. W celu uzyskania zbiorczych rozmiarów efektu (ang. <i>pooled effect sizes</i>) zastosowano metodę Monte Carlo z wykorzystaniem łańcuchów Markowa. Aby uszeregować terapie w zależności od skuteczności/bezpieczeństwa oszacowano powierzchnię pod krzywą skumulowanego rankingu (SUCRA). Wyniki NMA przedstawiono w postaci OR z 95% CrI, skorygowanych o badania z wieloma ramionami.</p>

W wyniku przeszukania baz danych, do przeglądu i NMA włączono finalnie 5 badań RCT, których jakość metodologiczną oceniono na 3-4 w skali JADAD. W badaniach dla tofacytynibu, upadacytynibu i filgotynibu uczestniczyli pacjenci z RZS, z niezadowolającą odpowiedzią na MTX (DMARDs), natomiast w badaniach dla baricytynibu i peficytynibu – pacjenci niestosujący wcześniej DMARDs.

Tabela 137. Badanie włączone do przeglądu Lee i Song 2020 [20].

Badanie	Populacja pacjentów	Łączna liczba pacjentów	Porównanie
Fleischmann, 2012	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na DMARDs	365	Tofacytynib 5 mg vs placebo
Fleischmann, 2015	Pacjenci niestosujący wcześniej DMARDs	369	Baricytynib 4 mg vs placebo
Smolen, 2018	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na MTX	433	Upadacytynib 15 mg vs placebo
Kavanaugh, 2017 (DARWIN 2)	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na MTX	211	Filgotynib 200 mg vs filgotynib 100 mg vs placebo
Takeuchi, 2016	Pacjenci niestosujący wcześniej DMARDs	169	Peficytynib 100 mg vs peficytynib 150 mg vs placebo

Z uwagi na fakt, że peficytynib nie stanowi komparatora dla filgotynibu w analizie klinicznej, nie przedstawiano wyników porównania dla tego leku.

Odpowiedź na leczenie wg ACR20

Tabela 138. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitorów JAK i placebo) stosowanych w monoterapii, w leczeniu pacjentów z RZS – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20 (model efektów stałych i losowych) [20].

Porównanie	OR [95% CrI]	Wartość p
Model efektów stałych		
Filgotynib 200 mg vs upadacytynib 15 mg	2,18 [0,95; 5,10]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs baricytynib 4 mg	3,22 [1,36; 7,85]	<0,05
Filgotynib 200 mg vs filgotynib 100 mg	1,38 [0,67; 2,86]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs tofacytynib 5 mg	1,63 [0,68; 3,95]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs placebo	6,54 [3,16; 14,02]	<0,05
Model efektów losowych		
Filgotynib 200 mg vs tofacytynib 5 mg	1,63 [0,04; 69,16]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs baricytynib 4 mg	3,28 [0,08; 118,50]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs filgotynib 100 mg	1,40 [0,11; 18,10]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs upadacytynib 15 mg	2,22 [0,06; 93,64]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs placebo	6,64 [0,51; 85,02]	>0,05

Przeprowadzona analiza (zarówno model efektów stałych jak i losowych) wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie na poziomie ACR20, po 12 tygodniach, w porównaniu do inhibitorów JAK stosowanych w monoterapii, tj.:

- upadacytynibu w dawce 15 mg;
- tofacytynibu w dawce 5 mg.

Zastosowanie analizowanej interwencji **zwiększało istotnie statystycznie ($p < 0,05$) szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg ACR20 w porównaniu z:**

- placebo;
- baricytynibem w dawce 4 mg;

(dotyczy modelu efektów stałych; w przypadku modelu efektów losowych nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy).

Tabela 139. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów stosowanych w monoterapii, w populacji pacjentów z RZS– odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20 [20].

Interwencja	SUCRA
Peficytynib 150 mg	0,972
Peficytynib 100 mg	0,822
Filgotynib 200 mg	0,702
Filgotynib 100 mg	0,541
Tofacytynib 5 mg	0,476
Upadacytynib 15 mg	0,322
Baricytynib 4 mg	0,166
Placebo	0,000

Spośród ocenianych inhibitorów JAK, filgotynib w dawce 200 mg/1x dobę uplasował się na trzecim miejscu, tuż po peficytynie w dawce 150 i 100 mg, w rankingu prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią w zakresie odpowiedzi na leczenie wg ACR20. Należy zaznaczyć, że spośród inhibitorów JAK stanowiących komparatory, filgotynib zajął pierwsze miejsce w ww. rankingu.

Odpowiedź na leczenie wg ACR50

Tabela 140. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitorów JAK i placebo) stosowanych w monoterapii, w leczeniu pacjentów z RZS– odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR50 (model efektów stałych) [20].

Porównanie	OR [95% CrI]	Wartość p
Model efektów stałych		
Filgotynib 200 mg vs baricytynib 4 mg	3,32 [1,27; 9,20]	<0,05
Filgotynib 200 mg vs upadacytynib 15 mg	1,60 [0,59; 4,55]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs filgotynib 100 mg	1,31 [0,66; 2,58]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs tofacytynib 5 mg	1,95 [0,68; 5,90]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs placebo	6,43 [2,76; 16,44]	<0,05

Przeprowadzona analiza (model efektów stałych) wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p<0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie na poziomie ACR50, po 12 tygodniach, w porównaniu do inhibitorów JAK stosowanych w monoterapii, tj.:

- upadacytynibu w dawce 15 mg;
- tofacytynibu w dawce 5 mg.

Zastosowanie analizowanej interwencji **zwiększało istotnie statystycznie ($p<0,05$) szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg ACR50 w porównaniu z placebo i baricytynibem w dawce 4 mg.**

Tabela 141. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów, stosowanych w monoterapii w populacji pacjentów z RZS– odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR50 [20].

Interwencja	SUCRA
Peficytynib 100 mg	0,822
Peficytynib 150 mg	0,784
Filgotynib 200 mg	0,746
Filgotynib 100 mg	0,590
Upadacytynib 15 mg	0,499
Tofacytynib 5 mg	0,395
Baricytynib 4 mg	0,163
Placebo	0,000

Spośród ocenianych inhibitorów JAK, filgotynib w dawce 200 mg/1x dobę uplasował się na trzecim miejscu, tuż po peficytynie w dawce 150 i 100 mg, w rankingu prawdopodobieństwa bycia najlepszą

terapią w zakresie odpowiedzi na leczenie wg ACR50. Należy zaznaczyć, że spośród inhibitorów JAK stanowiących komparatory, filgotynib zajął pierwsze miejsce w ww. rankingu.

Odpowiedź na leczenie wg ACR70

Tabela 142. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitorów JAK i placebo) stosowanych w monoterapii, w leczeniu pacjentów z RZS– odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR70 (model efektów stałych) [20].

Porównanie	OR [95% CrI]	Wartość p
Model efektów stałych		
Filgotynib 200 mg vs tofacytynib 5 mg	1,95 [0,68; 5,90]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs baricytynib 4 mg	3,32 [1,27; 9,20]	<0,05
Filgotynib 200 mg vs filgotynib 100 mg	1,31 [0,66; 2,58]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs upadacytynib 15 mg	1,60 [0,59; 4,55]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs placebo	6,43 [2,76; 16,44]	<0,05

Przeprowadzona analiza (model efektów stałych) wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie na poziomie ACR70, po 12 tygodniach, w porównaniu do inhibitorów JAK stosowanych w monoterapii, tj.:

- upadacytynibu w dawce 15 mg;
- tofacytynibu w dawce 5 mg.

Zastosowanie analizowanej interwencji **zwiększało istotnie statystycznie ($p < 0,05$) szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg ACR70 w porównaniu z placebo i baricytynibem w dawce 4 mg.**

Tabela 143. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów, stosowanych w monoterapii, w populacji pacjentów z RZS– odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR70 [20].

Interwencja	SUCRA
Upadacytynib 15 mg	0,801
Peficytynib 150 mg	0,771
Filgotynib 100 mg	0,761
Filgotynib 200 mg	0,584
Tofacytynib 5 mg	0,382
Peficytynib 100 mg	0,348
Baricytynib 4 mg	0,316
Placebo	0,037

Spśród ocenianych inhibitorów JAK, filgotynib w dawce 200 mg/1x dobę uplasował się na czwartym miejscu, po upadacytynibie w dawce 15 mg, peficytynibie w dawce 150 mg i filgotynibie w dawce 100 mg, w rankingu prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią w zakresie odpowiedzi na leczenie wg ACR70.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Tabela 144. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitorów JAK i placebo) stosowanych w monoterapii, w leczeniu pacjentów z RZS – ciężkie zdarzenia niepożądane (model efektów stałych i losowych) [20].

Porównanie	OR [95% CrI]	Wartość p
Model efektów stałych		
Tofacytynib 5 mg vs filgotynib 200 mg	0,01 [0,00; 0,29]	>0,05
Baricytynib 4 mg vs filgotynib 200 mg	0,16 [0,00; 2,05]	>0,05
Filgotynib 100 mg vs filgotynib 200 mg	0,25 [0,01; 2,36]	>0,05
Upadacytynib 15 mg vs filgotynib 200 mg	0,44 [0,01; 5,61]	>0,05
Placebo vs filgotynib 200 mg	0,23 [0,01; 2,26]	>0,05
Model efektów losowych		
Tofacytynib 5 mg vs filgotynib 200 mg	0,94 [0,01; 125,03]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs baricytynib 4 mg	0,12 [0,00; 7,56]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs filgotynib 100 mg	0,36 [0,00; 23,22]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs upadacytynib 15 mg	0,17 [0,00; 35,87]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs placebo	0,19 [0,00; 4,50]	>0,05

Przeprowadzona analiza (model efektów stałych i losowych) wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, po 12 tygodniach, w porównaniu do:

- baricytynibu w dawce 4 mg;
- tofacytynibu w dawce 5 mg;
- upadacytynibu w dawce 15 mg;
- placebo.

Tabela 145. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów stosowanych w monoterapii, w populacji pacjentów z RZS– ciężkie zdarzenia niepożądane [20].

Interwencja	SUCRA
Tofacytynib 5 mg	0,978
Peficytynib 150 mg	0,660
Baricytynib 4 mg	0,646
Placebo	0,538
Filgotynib 100 mg	0,502
Upadacytynib 15 mg	0,289
Peficytynib 100 mg	0,242
Filgotynib 200 mg	0,147

Spośród ocenianych inhibitorów JAK i placebo, filgotynib w dawce 200 mg/1x dobę uplasował się na ostatnim miejscu, w rankingu prawdopodobieństwa bycia najbezpieczniejszą terapią w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych

Tabela 146. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitorów JAK i placebo) stosowanych w monoterapii, w leczeniu pacjentów z RZS – przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych [20].

Porównanie	OR [95% CrI]	Wartość p
Model efektów stałych		
Tofacytynib 5 mg vs filgotynib 200 mg	0,01 [0,00; 0,29]	>0,05
Baricytynib 4 mg vs filgotynib 200 mg	0,16 [0,00; 2,05]	>0,05
Filgotynib 100 mg vs filgotynib 200 mg	0,25 [0,01; 2,36]	>0,05
Upadacytynib 15 mg vs filgotynib 200 mg	0,44 [0,01; 5,61]	>0,05
Placebo vs filgotynib 200 mg	0,23 [0,01; 2,26]	>0,05

Przeprowadzona analiza (model efektów stałych) wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania badania, po 12 tygodniach, w porównaniu do:

- baricytynibu w dawce 4 mg;
- tofacytynibu w dawce 5 mg;
- upadacytynibu w dawce 15 mg;
- placebo.

Tabela 147. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów, stosowanych w monoterapii, w populacji pacjentów z RZS – przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych [20].

Interwencja	SUCRA
Tofacytynib 5 mg	0,773
Filgotynib 100 mg	0,736
Filgotynib 200 mg	0,729
Peficytynib 150 mg	0,634
Peficytynib 100 mg	0,452
Upadacytynib 15 mg	0,333
Placebo	0,228
Baricytynib 4 mg	0,117

Spośród ocenianych inhibitorów JAK i placebo, filgotynib w dawce 200 mg/1x dobę uplasował się na trzecim miejscu, tuż po tofacytynibie w dawce 5 mg i filgotynibie w dawce 100 mg, w rankingu prawdopodobieństwa bycia najbezpieczniejszą terapią w zakresie ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

5.3.4. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ FILGOTYNIBU W PORÓWNIANIU DO KOMPparatorów W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZS, LECZONYCH WCZEŚNIEJ bDMARDs – wyniki meta-analiz sieciowych

Gordon i wsp. 2020 [17], [18]

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową była ocena względnej skuteczności filgotynibu względem alternatywnych terapii stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS i niezadowolającą odpowiedzią na bDMARDs (populacja zgodna z badaniem FINCH-2).

Wyniki opracowania opisano na podstawie dokumentu dostarczonego przez Zamawiającego [17], które uzupełniono danymi dotyczącymi metod wykonania przeglądu, opublikowanymi w dokumencie sporządzonym przez brytyjską agencję NICE [18], na wniosek której wykonano omawiane NMA.

Podsumowanie metodyki przeglądu Gordon i wsp. 2020 [17], [18] przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 148. Opis metodyki przeglądu z meta-analizą sieciową przeglądu Gordon i wsp. 2020 [17], [18].

Opis metodyki	Gordon i wsp. 2020 [17]
Uwzględniona populacja pacjentów	Pacjenci z aktywnym RZS, z nieodpowiednią odpowiedzią na bDMARDs (populacja analogiczna jak w badaniu FINCH-2, dedykowanemu filgotynibowi)
Przeszukane bazy danych	Medline, EMBASE, Cochrane Library (przeszukanie prowadzone przez 1 analityka), strony agencji HTA, strony organizacji/towarzystw naukowych z abstraktami konferencyjnymi, strony rejestrów badań klinicznych. Ostatnie przeszukanie baz wykonano w 2020 roku; dokument zamieszczony na stronie NICE zawiera wcześniejszą wersję NMA z 2019 roku.
Kryteria włączenia/wykluczenia badań	Kryteria włączenia i schemat PICO były zgodne z innymi opracowaniami NICE. Włączano badania RCT (fazy II i wyższej), opublikowane w języku angielskim, przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła nietolerancja lub brak odpowiedzi na bDMARDs. W NMA uwzględniano bDMARDs (w tym leki biopodobne) i tsDMARDs stosowane w terapii skojarzonej z csDMARDs, które porównywano między sobą lub względem csDMARDs lub placebo.
Oceniane interwencje	Filgotynib oraz inne alternatywne terapie stosowane w leczeniu RZS: inne inhibitory JAK, leki biologiczne (stosowane w zarejestrowanych dawkach)
Oceniane punkty końcowe	- główny punkt końcowy – odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 (po 12 i 24 tygodniach); - odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50, ACR70 (po 12 i 24 tygodniach); - odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR (po 24 tygodniach); - remisja choroby we kryteriów DAS28-CRP (wynik <2,6) (po 12 i 24 tygodniach).
Metodyka NMA	Wszystkie csDMARDs, w tym MTX określano jako jeden komparator „csDMARDs”. Meta-analizę sieciową przeprowadzono zgodnie z wytycznymi NICE Decision Support Unit (DSU). Meta-analizę przeprowadzono z zastosowaniem modelu Bayesowskiego, efektów stałych oraz losowych; zastosowano metodę Monte Carlo z wykorzystaniem łańcuchów Markowa. Wykorzystano model pozwalający na analizę łącznie ACR20, ACR50 i ACR70. Wyniki NMA przedstawiono w postaci średniego efektu względnego w skali probitowej z 95% CrI. CrI można interpretować w podobny sposób do logarytmu OR: jeżeli przedział zawiera 0, to wynik jest nieistotny statystycznie. Ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego przeprowadzono z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaborations (brak dostępu do wyników tej oceny).

W wyniku przeszukania baz danych, do przeglądu i NMA włączono finalnie 13 badań RCT, w których wszyscy pacjenci wraz z inhibitorami JAK, stosowali jednocześnie csDMARDs.

Tabela 149. Badania włączone do przeglądu Gordon i wsp. 2019 [17].

Badanie	Populacja pacjentów	Porównanie
FINCH 2	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na bDMARDs	Filgotynib 200 mg+csDMARD vs filgotynib 100 mg+csDMARD vs csDMARD
ACT-STAR		Tocilizumab 8 mg/kg+csDMARD vs tocilizumab 8 mg/kg
ATTAIN		Abatacept 10 mg/kg+csDMARD vs csDMARD
BREVEACTA		Tocilizumab 162 mg+csDMARD vs csDMARD
Elmedany et al.		Tocilizumab 8 mg/kg+csDMARD vs abatacept 10 mg/kg+csDMARD
GO-AFTER		csDMARD vs golimumab 50 mg+csDMARD vs golimumab 100 mg+csDMARD
NCT01147341		Certoliumab pegol (400 mg)+csDMARD vs csDMARD
ORAL-STEP		Tofacytynib 5 mg+csDMARD vs tofacytynib 10 mg+csDMARD vs csDMARD
RA-BEACON		Baricytynib 2 mg+csDMARD vs baricytynib 4 mg+csDMARD vs csDMARD
RADIATE		Tocilizumab 8 mg/kg+csDMARD vs tocilizumab 4 mg/kg+csDMARD vs csDMARD
REFLEX		Rytuksymab 1000 mg+csDMARD vs csDMARD
SELECT-BEYOND		Upadacytynib 30 mg+csDMARD vs upadacytynib 15 mg+csDMARD vs csDMARD
TARGET		Sarilumab 150 mg+csDMARD vs sarilumab 200 mg+csDMARD vs csDMARD

Odpowiedź na leczenie wg ACR po 12 tygodniach

W analizie uwzględniono 7 badań (bez jednego z badań dla certolizumabu - NCT01147341, w którym w jednej z grup odsetek pacjentów z odpowiedzią wynosił 0%), a wspólny komparator w sieci stanowiły csDMARDs.

Tabela 150. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR po 12 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [17].

Porównanie	Efekt względny w skali probitowej			
	Średnia	SD	Mediana	95% CrI
Model efektów stałych (preferowany)				
Baricytynib 4 mg + csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARD	0,1597	0,1857	0,16	-0,1996; 0,5233
Upadacytynib 15 mg+ csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARD	0,0895	0,1875	0,08943	-0,2783; 0,4576
Tofacytynib 5 mg + csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARD	0,2599	0,2048	0,2606	-0,1442; 0,6632
Golimumab 50 mg + csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARD	0,2902	0,2001	0,2919	-0,1025; 0,681
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,8834	0,1346	-0,881	-1,147; -0,6225
Model efektów losowych				
Baricytynib 4 mg + csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARD	0,1605	4,07	0,1749	-8,757; 9,008
Upadacytynib 15 mg+ csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARD	0,0693	4,063	0,09106	-8,851; 8,89
Tofacytynib 5 mg + csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARD	0,2736	4,055	0,2664	-8,584; 9,11
Golimumab 50 mg + csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARD	0,3171	4,075	0,3085	-8,553; 9,226

Porównanie	Efekt względny w skali probitowej			
	Średnia	SD	Mediana	95% CrI
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,8804	2,863	-0,8891	-7,083; 5,424

Wyniki NMA (preferowany model efektów stałych) wskazują na porównywalną skuteczność ($p > 0,05$, na podstawie CrI) pomiędzy filgotynibem w dawce 200 mg+csDMARD względem komparatorów (baricytynibu, upadacytynibu, tofacytynibu, golimumabu) stosowanych wraz z csDMARDs w zakresie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR po 12 tygodniach. Wykazano natomiast istotną przewagę wnioskowanej interwencji nad stosowaniem samych csDMARDs.

Tabela 151. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów* stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR po 12 tygodniach; modelowane prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie wg ACR [17].

Terapia	Modelowane prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie – tylna mediana (<i>posterior median</i>) [95% CrI]		
	ACR20	ACR50	ACR70
Filgotynib 200mg + csDMARDs	0,598 [0,3815; 0,7877]	0,343 [0,1698; 0,5581]	0,1635 [0,06237; 0,3345]
Baricytynib 4mg + csDMARDs	0,5354 [0,323; 0,7383]	0,2865 [0,1331; 0,4944]	0,1272 [0,04549; 0,2785]
Tofacytynib 5mg + csDMARDs	0,4951 [0,2813; 0,7114]	0,2528 [0,1086; 0,4625]	0,1071 [0,03504; 0,2522]
Upadacytynib 15mg + csDMARDs	0,5631 [0,3498; 0,7615]	0,3106 [0,149; 0,5236]	0,1422 [0,05267; 0,303]
Golimumab 50mg +csDMARDs	0,4829 [0,2717; 0,7024]	0,2435 [0,1036; 0,4527]	0,1017 [0,03291; 0,2432]
csDMARDs	0,2627 [0,1319; 0,4407]	0,09899 [0,03814; 0,2121]	0,03117 [0,009314; 0,085]

*w tabeli uwzględniono tylko komparatory dla filgotynibu.

Odpowiedź na leczenie wg ACR po 24 tygodniach

W analizie uwzględniono 8 badań, a wspólny komparator w sieci stanowiły csDMARDs.

Tabela 152. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR po 24 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [17].

Porównanie	Efekt względny w skali probitowej			
	Średnia	SD	Mediana	95% CrI
Model efektów stałych (preferowany)				
Baricytynib 4 mg + csDMARDs vs filgotynib 200 mg+csDMARD	0,3176	0,1868	0,3179	-0,04618; 0,682
Golimumab 50 mg + csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARD	0,2841	0,2014	0,2813	-0,1074; 0,6843
Rytuksymab 1000 mg+csDMARD vs filgotynib 200 mg+ csDMARD	-0,0393	0,1804	-0,04037	-0,3838; 0,3184
Tocilizumab 8 mg/kg+csDMARD vs filgotynib 200 mg+ csDMARD	-0,3634	0,2054	-0,3636	-0,7693; 0,0382
Tocilizumab 162 mg+csDMARD vs filgotynib 200 mg+ csDMARD	0,2992	0,1961	0,2976	-0,07801; 0,6926

Porównanie	Efekt względny w skali probitowej			
	Średnia	SD	Mediana	95% CrI
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,9127	0,1361	-0,9123	-1,183; -0,6498
Model efektów losowych				
Baricytynib 4 mg + csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARD	0,3149	3,956	0,3132	-8,32; 8,987
Golimumab 50 mg + csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARD	0,2885	3,976	0,2824	-8,395; 8,991
Rytuksymab 1000 mg+csDMARD vs filgotynib 200 mg+ csDMARD	-0,01906	3,958	-0,02049	-8,658; 8,665
Tocilizumab 8 mg/kg+csDMARD vs filgotynib 200 mg+ csDMARD	-0,3492	3,945	-0,356	-9,063; 8,221
Tocilizumab 162 mg+csDMARD vs filgotynib 200 mg+ csDMARD	0,2901	3,96	0,2889	-8,354; 9,015
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,9284	2,789	-0,9222	-7,06; 5,218

Wyniki NMA (preferowany model efektów stałych) wskazują na porównywalną skuteczność ($p > 0,05$, na podstawie CrI) pomiędzy filgotynibem w dawce 200 mg+csDMARD względem komparatorów (baricytynibu, golimumabu, rytuksymabu, tocilizumabu) stosowanych wraz z csDMARDs w zakresie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR po 24 tygodniach. Wykazano natomiast istotną przewagę wnioskowanej interwencji nad stosowaniem samych csDMARDs.

Tabela 153. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów* stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR po 24 tygodniach; modelowane prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie wg ACR [17].

Terapia	Modelowane prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie – tylna mediana (<i>posterior median</i>) [95% CrI]		
	ACR20	ACR50	ACR70
Filgotynib 200mg + csDMARDs	0,5991 [0,2309; 0,8934]	0,367 [0,09176; 0,744]	0,1924 [0,03178; 0,5494]
Baricytynib 4mg + csDMARDs	0,4736 [0,1457; 0,8227]	0,2555 [0,04985; 0,6314]	0,1178 [0,01468; 0,424]
Tocilizumab 8 mg/kg +csDMARD	0,7309 [0,3484; 0,9478]	0,5097 [0,1637; 0,8494]	0,3071 [0,06581; 0,6937]
Tocilizumab 162 mg +csDMARD	0,4815 [0,1488; 0,8297]	0,262 [0,05114; 0,642]	0,1219 [0,01523; 0,4349]
Rytuksymab 1000 mg +csDMARD	0,6153 [0,2428; 0,899]	0,383 [0,09871; 0,7545]	0,2041 [0,03474; 0,5624]
Golimumab 50mg +csDMARDs	0,4874 [0,1517; 0,8336]	0,2669 [0,05257; 0,6473]	0,1248 [0,01577; 0,4401]
csDMARDs	0,2541 [0,05264; 0,6171]	0,1053 [0,01346; 0,3854]	0,03745 [0,003066; 0,2074]

*w tabeli uwzględniono tylko komparatory dla filgotynibu.

Odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR po 24 tygodniach

W analizie uwzględniono 4 badania, a wspólny komparator w sieci stanowiły csDMARDs.

Tabela 154. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR po 24 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [17].

Porównanie	Efekt względny w skali probitowej			
	Średnia	SD	Mediana	95% CrI
Model efektów stałych (preferowany)				
Golimumab 50 mg + csDMARDs vs filgotynib 200 mg + csDMARD	-0,07518	0,2014	-0,07466	-0,4668; 0,3195
Rytuksymab 1000 mg+csDMARD vs filgotynib 200 mg + csDMARD	-0,6271	0,179	-0,6265	-0,974; -0,2778
Tocilizumab 8 mg/kg+csDMARD vs filgotynib 200 mg csDMARD	-0,9192	0,2088	-0,9186	-1,328; -0,5106
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,5254	0,1369	-0,5248	-0,7948; -0,2566
Model efektów losowych				
Golimumab 50 mg + csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARD	-0,09603	4,086	-0,07982	-8,911; 8,8
Rytuksymab 1000 mg + csDMARD vs filgotynib 200 mg + csDMARD	-0,6319	4,105	-0,6148	-9,558; 8,349
Tocilizumab 8 mg/kg + csDMARD vs filgotynib 200 mg + csDMARD	-0,9024	4,106	-0,9029	-9,861; 8,031
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,5223	2,898	-0,5343	-6,844; 5,802

Wyniki NMA (preferowany model efektów stałych) wskazują na porównywalną skuteczność ($p > 0,05$, na podstawie CrI) pomiędzy filgotynibem w dawce 200 mg+csDMARD względem golimumabu stosowanego wraz z csDMARDs w zakresie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ELUAR po 24 tygodniach, ale istotnie ($p < 0,05$) gorszą skuteczność względem rytuksymabu i tocilizumabu 8 mg/kg stosowanymi wraz z csDMARDs. Wykazano natomiast istotną przewagę wnioskowanej interwencji nad stosowaniem samych csDMARDs.

Tabela 155. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów* stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR po 24 tygodniach; modelowane prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie wg EULAR [17].

Terapia	Modelowane prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie – tylna mediana (<i>posterior median</i>) [95% CrI]	
	Umiarkowana (średnia) odpowiedź	Dobra odpowiedź
Filgotynib 200mg + csDMARDs	0,5733 [0,00645; 0,998]	0,1074 [4,45E-05; 0,9259]
Tocilizumab 8 mg/kg + csDMARD	0,8662 [0,05835; 0,9999]	0,3749 [0,001356; 0,9911]
Rytuksymab 1000 mg + csDMARD	0,7934 [0,03162; 0,9998]	0,2715 [5,04E-04; 0,9813]
Golimumab 50mg +csDMARDs	0,6042 [0,007853; 0,9984]	0,1222 [5,99E-05; 0,9366]
csDMARDs	0,3675 [0,001339; 0,9904]	0,03886 [4,75E-06; 0,8193]

*w tabeli uwzględniono tylko komparatory dla filgotynibu.

Oszacowania punktowe sugerowały, że rytuksymab i tocilizumab (obie dawki) były korzystniejsze od filgotynibu; ale ze względu na znacznie wyższy poziom odpowiedzi w grupie kontrolnej w badaniu

FINCH 2, wyniki należy interpretować z ostrożnością. Pacjenci w badaniu FINCH 2 wykazywali wyjątkowo wysoki poziom odpowiedzi, gdy byli leczeni tylko csDMARDs, w porównaniu do tych leczonych tylko csDMARDs w badaniach RADIATE i REFLEX. W związku z tym prawdopodobnie wpłynęło to na skuteczność filgotynibu w porównaniu z csDMARDs. Na przykład osoby z niższą podstawową odpowiedzią csDMARD mogą spodziewać się większej poprawy. Niższa skuteczność filgotynibu w porównaniu z csDMARDs z kolei wpłynie na szacowaną porównawczą skuteczność filgotynibu w porównaniu z innymi terapiami w sieci, ponieważ csDMARDs stanowią wspólny komparator w NMA.

Remisja choroby wg kryteriów DAS28-CRP po 12 tygodniach

W analizie uwzględniono 4 badania, a wspólny komparator w sieci stanowiły csDMARDs.

Tabela 156. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – remisja choroby wg kryteriów DAS28-CRP po 12 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [17].

Porównanie	Efekt względny w skali log-odds			
	Średnia	SD	Mediana	95% CrI
Model efektów stałych (preferowany)				
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs baricytynib 4 mg +csDMARD	0,3476	0,5787	0,3447	-0,7709; 1,497
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs tofacytynib 5 mg +csDMARD	0,5384	0,608	0,525	-0,631; 1,763
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs upadacytynib 15 mg +csDMARD	0,1563	0,4864	0,1566	-0,7993; 1,106
csDMARDs vs filgotynib 200 mg + csDMARDs	1,209	0,3666	1,2	0,5121; 1,95
Model efektów losowych				
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs baricytynib 4 mg +csDMARD	0,3236	4,121	0,3306	-8,686; 9,249
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs tofacytynib 5 mg +csDMARD	0,5111	4,119	0,5136	-8,422; 9,459
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs upadacytynib 15 mg +csDMARD	0,1278	4,119	0,1328	-8,806; 9,038
csDMARDs vs filgotynib 200 mg + csDMARDs	1,232	2,906	1,221	-5,052; 7,551

Wyniki NMA (preferowany model efektów stałych) wskazują na porównywalną skuteczność ($p > 0,05$, na podstawie CrI) pomiędzy filgotynibem w dawce 200 mg+csDMARD względem baricytynibu, tofacytynibu i upadacytynibu stosowanych wraz z csDMARDs, w zakresie remisji choroby wg kryteriów DAS28-CRP po 12 tygodniach.

Tabela 157. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów* stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – odpowiedź na leczenie wg kryteriów DAS28-CRP po 12 tygodniach; modelowane prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie wg DAS29-CRP [17].

Terapia	Modelowane prawdopodobieństwo remisji – tylna mediana (<i>posterior median</i>) [95% CrI]
Filgotynib 200mg + csDMARDs	0,1847 [0,08863; 0,3521]
Baricytynib 4 mg + csDMARD	0,2413 [0,1101; 0,4723]
Tofacytynib 5 mg + csDMARD	0,2771 [0,1238; 0,5406]
Upadacytynib 15 mg + csDMARDs	0,2089 [0,1094; 0,3723]
csDMARDs	0,0635 [0,04079; 0,09803]

*w tabeli uwzględniono tylko komparatory dla filgotynibu.

Remisja choroby wg kryteriów DAS28-CRP po 24 tygodniach

W analizie uwzględniono 3 badania, a wspólny komparator w sieci stanowiły csDMARDs.

Tabela 158. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – remisja choroby wg kryteriów DAS28-CRP po 24 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [17].

Porównanie	Efekt względny w skali log-odds			
	Średnia	SD	Mediana	95% CrI
Model efektów stałych (preferowany)				
Baricytynib 4 mg + csDMARD vs filgotynib 200 mg + csDMARD	0,2999	0,4823	0,2974	[-0,6356; 1,255]
Filgotynib 200 mg + csDMARD vs csDMARD	1,178	0,3116	1,173	[0,5798; 1,804]
Model efektów losowych				
Baricytynib 4 mg + csDMARD vs filgotynib 200 mg + csDMARD	0,2792	4,103	0,2772	[-8,619; 9,195]
Filgotynib 200 mg + csDMARD vs csDMARD	1,19	2,897	1,186	[-5,098; 7,523]

Wyniki NMA (preferowany model efektów stałych) wskazują na porównywalną skuteczność ($p > 0,05$, na podstawie CrI) pomiędzy filgotynibem w dawce 200 mg+csDMARD względem baricytynibu+csDMARDs, w zakresie remisji choroby wg kryteriów DAS28-CRP po 24 tygodniach.

Tabela 159. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów* stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – odpowiedź na leczenie wg kryteriów DAS28-CRP po 24 tygodniach - modelowane prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie wg DAS29-CRP [17].

Terapia	Modelowane prawdopodobieństwo remisji – tylna mediana (<i>posterior median</i>) [95% CrI]
Filgotynib 200mg + csDMARDs	0,2231 [0,07139; 0,5189]
Baricytynib 4 mg + csDMARD	0,2789 [0,09005; 0,6072]
csDMARDs	0,0814 [0,02681; 0,2214]

*w tabeli uwzględniono tylko komparatory dla filgotynibu.

Lee i Song 2020 [19]

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową była ocena względnej skuteczności i tolerancji inhibitorów JAK: tofacytynibu, baricytynibu, upadacytynibu i filgotynibu u pacjentów z RZS z niewystarczającą odpowiedzią na bDMARD.

Podsumowanie metodyki przeglądu Lee i Song 2020 [19] przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 160. Opis metodyki przeglądu z meta-analizą sieciową przeglądu Lee i Song 2020 [19].

Opis metodyki	Lee i Song 2020 [19]
Uwzględniona populacja pacjentów	Pacjenci z aktywnym RZS, z nieodpowiednią odpowiedzią na bDMARDs
Przeszukane bazy danych	Medline, EMBASE, Cochrane Controlled Trials Register oraz materiały konferencyjne organizacji takich jak ACR i EULAR (opublikowane do listopada 2019 roku). Przeszukano także bibliografie z publikacji do zidentyfikowanych badań. W przeszukaniu wykorzystano słowa kluczowe dla populacji i ocenianych interwencji.
Kryteria włączenia/wykluczenia badań	Kryteria włączenia – włączano badania RCT, w których: - porównywano tofacytynib, baricytynib, filgotynib lub upadacytynib względem placebo w populacji pacjentów z aktywnym RZS, z nieodpowiednią odpowiedzią na bDMARDs; - przedstawiono dane z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianych leków w okresie 12 tygodni; - uczestniczyli pacjenci z RZS zdiagnozowanym na podstawie kryteriów ACR/EULAR z 2010 roku. Kryteria wykluczenia: - badania zawierające zduplikowane dane; - badania nie zawierające odpowiednich punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa.
Oceniane interwencje	Tofacytynib, baricytynib, filgotynib , upadacytynib
Oceniane punkty końcowe	- główny punkt końcowy – odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20; - odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50, ACR70; - odsetek pacjentów utraconych z badania z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych; - odsetek pacjentów z infekcją <i>Herpes zoster</i>
Metodyka NMA	Dane z badań ekstrahowało dwóch niezależnych analityków. Jakość metodologiczną badań oceniano w skali JADAD, a meta-analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA. Meta-analizę przeprowadzono z zastosowaniem modelu Bayesowskiego, efektów stałych. W celu uzyskania zbiorczych rozmiarów efektu (ang. <i>pooled effect sizes</i>) zastosowano metodę Monte Carlo z wykorzystaniem łańcuchów Markowa. Aby uszeregować terapie w zależności od skuteczności/bezpieczeństwa oszacowano powierzchnię pod krzywą skumulowanego rankingu (SUCRA). Wyniki NMA przedstawiono w postaci OR z 95% CrI, skorygowanych o badania z wieloma ramionami.

W wyniku przeszukania baz danych, do przeglądu i NMA włączono finalnie 4 badania RCT, w których wszyscy pacjenci wraz z inhibitorami JAK, stosowali jednocześnie csDMARDs. Jakość metodologiczną zidentyfikowanych badań oceniono na 3-4 w skali JADAD. Moc statystyczna NMA wyniosła 85,8% dla oceny skuteczności i 79,9% dla bezpieczeństwa.

Tabela 161. Badanie włączone do przeglądu Lee i Song 2020 [19].

Badanie	Populacja pacjentów	Łączna liczba pacjentów	Porównanie
Burmester, 2013	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na bDMARDs	265	Tofacytynib 5 mg vs placebo
Genovese, 2016	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na bDMARDs	353	Baricytynib 4 mg vs placebo
Genovese, 2018	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na bDMARDs	333	Upadacytynib 15 mg vs placebo
Genovese, 2019 (FINCH 2)	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na bDMARDs	448	Filgotynib 200 mg vs filgotynib 100 mg vs placebo

Odpowiedź na leczenie wg ACR20

Tabela 162. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitorów JAK i placebo) stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20 (model efektów stałych i losowych) [19].

Porównanie	OR [95% CrI]	Wartość p
Model efektów stałych		
Upadacytynib 15 mg vs filgotynib 200 mg	1,07 [0,55; 2,10]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs baricytynib 4 mg	1,30 [0,67; 2,56]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs filgotynib 100 mg	1,44 [0,90; 2,31]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs tofacytynib 5 mg	1,65 [0,82; 3,34]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs placebo	4,33 [2,67; 7,11]	<0,05
Model efektów losowych		
Upadacytynib 15 mg vs filgotynib 200 mg	1,06 [0,03; 44,05]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs baricytynib 4 mg	1,32 [0,03; 51,67]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs filgotynib 100 mg	1,44 [0,11; 18,09]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs tofacytynib 5 mg	1,68 [0,04; 65,01]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs placebo	4,38 [0,34; 56,90]	>0,05

Przeprowadzona analiza (zarówno model efektów stałych jak i losowych) wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, z niewystarczającą odpowiedzią na bDMARDs, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie na poziomie ACR20, po 12 tygodniach, w porównaniu do wszystkich analizowanych inhibitorów JAK, tj.:

- upadacytynibu w dawce 15 mg;
- baricytynibu w dawce 4 mg;
- tofacytynibu w dawce 5 mg.

Zastosowanie analizowanej interwencji **zwiększało istotnie statystycznie ($p < 0,05$) szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg ACR20 w porównaniu z placebo** (model efektów stałych; w przypadku modelu efektów losowych nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy).

Tabela 163. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów, w populacji pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20 ([19]).

Interwencja	SUCRA
Upadacytynib 15 mg	0,853
Filgotynib 200 mg	0,811
Baricytynib 4 mg	0,552
Filgotynib 100 mg	0,440
Tofacytynib 5 mg	0,345
Placebo	0,000

Spśród ocenianych inhibitorów JAK, filgotynib w dawce 200 mg/1x dobę uplasował się na drugim miejscu, tuż po upadacytynibie w dawce 15 mg, w rankingu prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią w zakresie odpowiedzi na leczenie wg ACR20.

Odpowiedź na leczenie wg ACR50

Tabela 164. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitorów JAK i placebo) stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR50 (model efektów stałych) [19].

Porównanie	OR [95% CrI]	Wartość p
Model efektów stałych		
Baricytynib 4 mg vs filgotynib 200 mg	1,07 [0,45; 2,52]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs upadacytynib 15 mg	1,12 [0,50; 2,51]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs filgotynib 100 mg	1,59 [1,00; 2,57]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs tofacytynib 5 mg	1,00 [0,42; 2,33]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs placebo	4,36 [2,53; 7,80]	<0,05

Przeprowadzona analiza (model efektów stałych) wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, z niewystarczającą odpowiedzią na bDMARDs, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie na poziomie ACR50, po 12 tygodniach, w porównaniu do wszystkich analizowanych inhibitorów JAK, tj.:

- upadacytynibu w dawce 15 mg;
- baricytynibu w dawce 4 mg;
- tofacytynibu w dawce 5 mg.

Zastosowanie analizowanej interwencji **zwiększało istotnie statystycznie ($p < 0,05$) szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg ACR50 w porównaniu z placebo.**

Tabela 165. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów, w populacji pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR50 [19].

Interwencja	SUCRA
Baricytynib 4 mg	0,732
Filgotynib 200 mg	0,704
Tofacytynib 5 mg	0,679
Upadacytynib 15 mg	0,590
Filgotynib 100 mg	0,295
Placebo	0,000

Spośród ocenianych inhibitorów JAK, filgotynib w dawce 200 mg/1x dobę uplasował się na drugim miejscu, tuż po baricytynibie w dawce 4 mg, w rankingu prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią w zakresie odpowiedzi na leczenie wg ACR50.

Odpowiedź na leczenie wg ACR70

Tabela 166. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitorów JAK i placebo) stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR70 (model efektów stałych) [19].

Porównanie	OR [95% CrI]	Wartość p
Model efektów stałych		
Tofacytynib 5 mg vs filgotynib 200 mg	1,82 [0,32; 12,00]	>0,05
Baricytynib 4 mg vs filgotynib 200 mg	1,52 [0,40; 6,55]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs filgotynib 100 mg	1,66 [0,92; 3,06]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs upadacytynib 15 mg	2,07 [0,70; 6,21]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs placebo	3,91 [1,91; 8,78]	<0,05

Przeprowadzona analiza (model efektów stałych) wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, z niewystarczającą odpowiedzią na bDMARDs, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie na poziomie ACR70, po 12 tygodniach, w porównaniu do wszystkich analizowanych inhibitorów JAK, tj.:

- upadacytynibu w dawce 15 mg;
- baricytynibu w dawce 4 mg;
- tofacytynibu w dawce 5 mg.

Zastosowanie analizowanej interwencji **zwiększało istotnie statystycznie ($p < 0,05$) szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg ACR70 w porównaniu z placebo.**

Tabela 167. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów, w populacji pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR70 [19].

Interwencja	SUCRA
Tofacytynib 5 mg	0,9295
Baricytynib 4 mg	0,769
Filgotynib 200 mg	0,642
Filgotynib 100 mg	0,357
Upadacytynib 15 mg	0,290
Placebo	0,013

Spśród ocenianych inhibitorów JAK, filgotynib w dawce 200 mg/1x dobę uplasował się na trzecim miejscu, tuż po tofacytynibie w dawce 5 mg i baricytynibie w dawce 4 mg, w rankingu prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią w zakresie odpowiedzi na leczenie wg ACR70.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Tabela 168. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitorów JAK i placebo) stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – ciężkie zdarzenia niepożądane (model efektów stałych i losowych) [19].

Porównanie	OR [95% CrI]	Wartość p
Model efektów stałych		
Tofacytynib 5 mg vs filgotynib 200 mg	0,28 [0,02; 2,44]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs baricytynib 4 mg vs	0,61 [0,10; 3,78]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs filgotynib 100 mg	0,67 [0,16; 2,49]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs upadacytynib 15 mg	0,08 [0,00; 0,93]	<0,05
Placebo vs filgotynib 200 mg	0,99 [0,21; 4,41]	>0,05
Model efektów losowych		
Tofacytynib 5 mg vs filgotynib 200 mg	0,27 [0,00; 17,44]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs baricytynib 4 mg vs	0,61 [0,04; 8,93]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs filgotynib 100 mg	0,67 [0,04; 10,96]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs upadacytynib 15 mg	0,08 [0,00; 5,33]	>0,05
Placebo vs filgotynib 200 mg	1,03 [0,06; 17,59]	>0,05

Przeprowadzona analiza (model efektów stałych i losowych) wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, z niewystarczającą odpowiedzią na bDMARDs, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, po 12 tygodniach, w porównaniu do:

- baricytynibu w dawce 4 mg;
- tofacytynibu w dawce 5 mg;
- placebo.

Zastosowanie analizowanej interwencji **zmniejszyło istotnie statystycznie ($p < 0,05$) prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu z upadacytynibem w dawce 15 mg** (model efektów stałych; w przypadku modelu efektów losowych nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy).

Tabela 169. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów, w populacji pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – ciężkie zdarzenia niepożądane [19].

Interwencja	SUCRA
Tofacytynib 5 mg	0,945
Placebo	0,628
Filgotynib 200 mg	0,605
Filgotynib 100 mg	0,417
Baricytynib 4 mg	0,383
Upadacytynib 15 mg	0,022

Spośród ocenianych inhibitorów JAK i placebo, filgotynib w dawce 200 mg/1x dobę uplasował się na trzecim miejscu, tuż po tofacytynibie w dawce 5 mg i placebo, w rankingu prawdopodobieństwa bycia najbezpieczniejszą terapią w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Infekcje *herpes zoster*

Tabela 170. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitorów JAK i placebo) stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – infekcje *herpes zoster* [19].

Porównanie	OR [95% CrI]	Wartość p
Model efektów stałych		
Filgotynib 200 mg vs tofacytynib 5 mg	0,93 [0,01; 144,30]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs baricytynib 4 mg vs	0,16 [0,00; 10,60]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs filgotynib 100 mg	0,43 [0,01; 5,90]	>0,05
Filgotynib 200 mg vs upadacytynib 15 mg	0,94 [0,01; 55,06]	>0,05
Placebo vs filgotynib 200 mg	1,03 [0,03; 41,05]	>0,05

Przeprowadzona analiza (model efektów stałych) wykazała, że w populacji pacjentów z RZS, z niewystarczającą odpowiedzią na bDMARDs, stosowanie filgotynibu w dawce 200 mg/1x dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, po 12 tygodniach, w porównaniu do:

- baricytynibu w dawce 4 mg;
- tofacytynibu w dawce 5 mg;
- upadacytynibu w dawce 15 mg;
- placebo.

Tabela 171. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów, w populacji pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – infekcje *herpes zoster* [19].

Interwencja	SUCRA
Placebo	0,637
Filgotynib 200 mg	0,616
Upadacytynib 15 mg	0,601
Tofacytynib 5 mg	0,586
Filgotynib 100 mg	0,377
Upadacytynib 15 mg	0,183

Spośród ocenianych inhibitorów JAK i placebo, filgotynib w dawce 200 mg/1x dobę uplasował się na drugim miejscu, tuż po placebo, w rankingu prawdopodobieństwa bycia najbezpieczniejszą terapią w zakresie ryzyka infekcji *herpes zoster*.

5.3.5. ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA FILGOTYNIBU W PORÓWNANIU DO KOMPARATORÓW W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZS, LECZONYCH WCZEŚNIEJ csDMARDs i/lub bDMARDs – wyniki meta-analiz sieciowych

Gordon i wsp. 2019 [15]

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową, dostarczonego przez Zamawiającego, była ocena bezpieczeństwa filgotynibu względem alternatywnych terapii stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS.

Podsumowanie metodyki przeglądu Gordon i wsp. 2019 [15] przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 172. Opis metodyki przeglądu z meta-analizą sieciową przeglądu Gordon i wsp. 2019 [15].

Opis metodyki	Gordon i wsp. 2019 [15]
Uwzględniona populacja pacjentów	Pacjenci z aktywnym RZS, w tym wcześniej nieleczeni MTX, pacjenci z nieodpowiednią odpowiedzią na MTX, pacjenci z nieodpowiednią odpowiedzią na bDMARDs.
Przeszukane bazy danych	Brak danych
Kryteria włączenia/wykluczenia badań	Kryteria włączenia – włączano badania RCT w populacji pacjentów z RZS, w których: - porównywano tofacytynib lub bDMARDs lub tsDMARDs względem siebie lub względem csDMARDs lub placebo. W NMA uwzględniano bDMARDs i tsDMARDs stosowane w terapii skojarzonej z csDMARDs lub w monoterapii.
Oceniane interwencje	Filgotynib oraz inne alternatywne terapie stosowane w leczeniu RZS: inne inhibitory JAK, leki biologiczne (stosowane w zarejestrowanych dawkach)
Oceniane punkty końcowe	- infekcje <i>herpes zoster</i> ; - ciężkie infekcje; - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych; - ciężkie zdarzenia niepożądane; - zwiększenie poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT); - anemia (niedokrwistość) Punkt czasowy analizy: 24 tygodnie
Metodyka NMA	Wszystkie csDMARDs, w tym MTX określano jako jeden komparator „csDMARDs” (jeżeli jednocześnie stosowano więcej niż jeden csDMARDs, używano określenia „intensywne csDMARDs”). Nie rozróżniano grup, w zależności od stosowania bądź nie placebo, np. grupę leczoną adalimumabem+placebo określano jako grupę leczoną adalimumabem. Meta-analizę sieciową przeprowadzono zgodnie z wytycznymi NICE Decision Support Unit (DSU). Meta-analizę przeprowadzono z zastosowaniem modelu Bayesowskiego, efektów stałych oraz losowych; zastosowano metodę Monte Carlo z wykorzystaniem łańcuchów Markowa. Wyniki NMA przedstawiono w postaci średniego efektu względnego w skali logit z 95% CrI. Interpretacja CrI - jeżeli przedział zawiera 0, to wynik jest nieistotny statystycznie.

Z uwagi na cel niniejszej analizy klinicznej, przedstawiono dane z następujących subpopulacji pacjentów, uwzględnionych z opracowaniu Gordon i wsp. 2019 [15]:

- z niezadowolającą odpowiedzią na MTX (csDMARDs);
- z niezadowolającą odpowiedzią na bDMARDs.

Tabela 173. Badania włączone do przeglądu Gordon i wsp. 2019 [15] – subpopulacja z nieodpowiednią odpowiedzią na MTX.

Badanie	Populacja pacjentów	Porównanie
ACT-RAY	Pacjenci z nieodpowiednią odpowiedzią na MTX	Tocilizumab 8 mg/kg+csDMARDs vs tocilizumab 8 mg/kg (monoterapia)
ADACTA		Adalimumab (monoterapia) 40 mg vs tocilizumab 8 mg/kg (monoterapia)
AMBITION		csDMARDs vs tocilizumab 8 mg/kg (monoterapia)
Baek et al. (2018)		csDMARDs vs tocilizumab 8 mg/kg+ csDMARDs
CAMEO		Etanercept 50 mg+ csDMARDs vs etanercept 50 mg (monoterapia)
CHANGE		csDMARDs vs adalimumab 40 mg (monoterapia) vs adalimumab 80 mg (monoterapia)
Cohen et al. (2004)		csDMARDs vs anakinra 100 mg+ csDMARDs
DANCER		csDMARDs vs rytuksymab 500 mg+ csDMARDs vs rytuksymab 1000 mg+csDMARDs
EQUIRA		Etanercept 50 mg+ csDMARDs vs etanercept 50 mg (BS)+ csDMARDs
FAST4WARD		Placebo vs certolizumab 400 mg (monoterapia)
FINCH 1		Filgotynib 200 mg+ csDMARDs vs filgotynib 100 mg+ csDMARDs vs adalimumab 40 mg+ csDMARDs
Genovese et al. (2004)		Etanercept 25 mg (2x tydz.)+anakinra+ csDMARDs vs etanercept 25 mg (1x tydz.)+anakinra+ csDMARDs vs etanercept 25 mg (2x tydz.)+ csDMARDs
GO-FURTHER		csDMARDs vs golimumab 2 mg/kg+ csDMARDs
Hobbs et al. (2015)		csDMARDs vs etanercept 50 mg+ csDMARDs
JESMR		Etanercept 25 mg (co 2 dni)+ csDMARDs vs etanercept 25 mg (co 2 dni, monoterapia)
KAKEHASI		csDMARDs vs sarilumab 150 mg+ csDMARDs vs sarilumab 200 mg+ csDMARDs
Kim et al. (2007)		csDMARDs vs adalimumab 40 mg+ csDMARDs
MONARCH		Adalimumab 40 mg (monoterapia) vs sarilumab 200 mg (monoterapia)
Moreland et al. (1999)		Placebo vs etanercept 10 mg (2x tydz, monoterapia) vs etanercept 25 mg (2x tydz, monoterapia)
NCT00345748		csDMARDs vs abatacept 10 mg/kg+ csDMARDs vs abatacept 2 mg/kg+ csDMARDs
NCT00413660		csDMARDs vs tofacytynib 5 mg+ csDMARDs
NCT00544154		csDMARDs vs certolizumab 400 mg+ csDMARDs
NCT00550446		Placebo vs adalimumab 40 mg (monoterapia) vs tofacytynib 5 mg (monoterapia)
NCT01710358		csDMARDs vs adalimumab 40 mg+ csDMARDs vs baricytynib 4 mg+ csDMARDs
NCT01895309		Etanercept 50 mg+ csDMARDs vs etanercept (BS) 50 mg+ csDMARDs
NCT02557100		Abatacept 125 mg+ csDMARDs vs adalimumab 40 mg+ csDMARDs
Niu et al. (2011)		csDMARDs vs anakinra 80 mg/kg+ csDMARDs
OPTION		csDMARDs vs tocilizumab 4 mg+kg+ csDMARDs vs tocilizumab 8 mg/kg+ csDMARDs
RA0025		csDMARDs vs certolizumab 400 mg+ csDMARDs
RA-BUILD		Placebo vs baricytynib 4 mg+ csDMARDs
RAPID 2		Certolizumab 200 mg+ csDMARDs vs certolizumab 400 mg+ csDMARDs vs intensywne csDMARDs
ROSE		csDMARDs vs tocilizumab 8 mg/kg+ csDMARDs
SATORI		csDMARDs vs tozilizumab 8 mg/kg (monoterapia)
SERENE	csDMARDs vs rytuksymab 500 mg+ csDMARDs vs rytuksymab 1000 mg+ csDMARDs	
Takeuchi et al. (2013)	csDMARDs vs etanercept 10 mg (2x tydz, monoterapia) vs etanercept 25 mg (2x tydz, monoterapia)	
TOWARD	csDMARDs vs tocilizumab 8 mg/kg+ csDMARDs	
VOLTAIRE-RA	Adalimumab 40 mg+ csDMARDs vs adalimumab (BS) 40 mg+ csDMARDs	
Weinblatt et al. (2017)	Adalimumab 40 mg+ csDMARDs vs adalimumab (BS) 40 mg+ csDMARDs	

BS – biopodobny.

Infekcje *herpes zoster* – subpopulacja z nieodpowiednią odpowiedzią na MTX

W analizie uwzględniono 2 badania, w których raportowano ten punkt końcowy, a wspólny komparator w sieci stanowiły csDMARDs.

Tabela 174. Porównanie skuteczności filgotynibu i komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na MTX – infekcje *herpes zoster* po 24 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [15].

Porównanie	Efekt względny w skali logit			
	Średnia	SD	Mediana	95% CrI
Model efektów stałych (preferowany)				
Baricytynib 4 mg + csDMARDs vs csDMARDs	1,319	0,6464	1,29	0,129; 2,664
Adalimumab 40 mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,912	0,6738	0,8998	-0,379; 2,288
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,2097	1,057	0,2379	-1,979; 2,214
Model efektów losowych				
Baricytynib 4 mg + csDMARDs vs csDMARDs	1,534	1,488	1,44	-1,326; 4,946
Adalimumab 40 mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,9463	1,432	0,9142	-1,988; 4,023
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,2399	2,017	0,2357	-3,941; 4,501

Wyniki NMA uzyskane z zastosowaniem modelu efektów stałych i losowych wskazują na brak istotnej różnicy w zakresie szansy wystąpienia *herpes zoster* dla wszystkich aktywnych terapii względem csDMARDs, za wyjątkiem baricytynibu w dawce 4 mg + csDMARDs (w modelu efektów stałych), w przypadku którego wykazano istotne statystycznie zwiększenie szansy wystąpienia *herpes zoster*. Wszystkie średnie szacunki dla porównań z csDMARDs są pozytywne, co wskazuje na większe prawdopodobieństwo wystąpienia *herpes zoster* dla leków biologicznych/inhibitorów JAK; wynik ten jest zgodny z oczekiwaniami i jest uzasadniony klinicznie, biorąc pod uwagę różne mechanizmy działania. Sugeruje się, że model efektów stałych daje najbardziej wiarygodne wyniki, ponieważ jest prostszy i zawiera mniej założeń niż model efektów losowych. Jednak wyniki te należy interpretować mając na uwadze szerokie przedziały wiarygodności i stosunkowo duże odchylenia standardowe.

Ciężkie infekcje – subpopulacja z nieodpowiednią odpowiedzią na MTX

W analizie uwzględniono 25 badań, w których raportowano ten punkt końcowy, a wspólny komparator w sieci stanowiły csDMARDs.

Tabela 175. Porównanie skuteczności filgotynibu i komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na MTX – ciężkie infekcje po 24 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [15].

Porównanie	Efekt względny w skali logit			
	Średnia	SD	Mediana	95% CrI
Model efektów stałych (preferowany)				
Adalimumab 40 mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,2776	0,4419	0,2821	-0,6014; 1,136
Adalimumab (BS) 40 mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,7105	1,573	-0,601	-4,175; 2,091
Adalimumab 40 mg (monoterapia) vs csDMARDs	1,274	0,6303	1,257	0,07454; 2,567
Bricitynib 4 mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,02685	0,4706	0,03055	-0,9109; 0,9365
Certolizumab 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	1,387	0,9704	1,353	-0,4201; 3,41
Certolizumab 400 mg + csDMARDs vs csDMARDs	1,08	0,7858	1,033	-0,3196; 2,78
Certolizumab 400 mg (monoterapia) vs csDMARDs	5,34	3,475	5,027	-0,6451; 12,97
Etanercept 50 mg + csDMARDs vs csDMARDs	1,223	2,4	1,002	-2,973; 6,725
Etanercept (BS) 50 mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,6154	2,763	-0,7151	-5,839; 5,341
Etanercept 25 mg (2x w tyg, monoterapia) vs csDMARDs	-1,415	2,543	-1,132	-7,309; 2,911
Golimumab 2mg/kg + csDMARDs vs csDMARDs	2,37	2,078	2,013	-0,6669; 7,515
Rytuksymab 1000 mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,114	0,6089	-0,1141	-1,312; 1,086
Tocilizumab 8 mg/kg + csDMARDs vs csDMARDs	0,8946	0,3191	0,885	0,2894; 1,541
Tofacytynib 5 mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,9703	2,453	0,7202	-3,249; 6,61
Tofacytynib 5 mg vs csDMARDs	1,308	3,147	1,302	-5,235; 7,745
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,2388	0,5169	0,2404	-0,7791; 1,25
Model efektów losowych				
Adalimumab 40 mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,2215	0,6189	0,2494	-1,075; 1,406
Adalimumab (BS) 40 mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,6898	1,71	-0,545	-4,474; 2,384
Adalimumab 40mg (monoterapia) vs csDMARDs	1,393	0,8587	1,355	-0,158; 3,21
Baricytynib 4mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,05335	0,6334	0,04926	-1,213; 1,281
Certolizumab 200mg + csDMARDs vs csDMARDs	1,357	1,246	1,311	-0,9822; 3,942
Certolizumab 400mg + csDMARDs vs csDMARDs	1,072	0,9079	1,006	-0,5604; 3,034
Certolizumab 400 mg (monoterapia) vs csDMARDs	5,468	3,449	5,178	-0,4872; 13,09
Etanercept 50 mg + csDMARDs vs csDMARDs	1,386	2,706	1,057	-3,106; 7,753
Etanercept (BS) 50 mg + csDMARDs vs	-0,4946	3,035	-0,8151	-5,908; 6,458

Porównanie	Efekt względny w skali logit			
	Średnia	SD	Mediana	95% CrI
csDMARDs				
Etanercept 25 mg/2x tydz (monoterapia) vs csDMARDs	-1,436	2,654	-1,116	-7,567; 3,015
Golimumab 2mg/kg + csDMARDs vs csDMARDs	2,48	2,203	2,154	-0,916; 8,123
Rytuksymab 1000mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,09596	0,754	-0,09329	-1,583; 1,405
Tocilizumab 8mg/kg+ csDMARDs vs csDMARDs	1,042	0,4635	1,015	0,2127; 2,028
Tofacyty nib 5 mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,9878	2,503	0,8174	-3,542; 6,64
Tofacyty nib 5 mg (monoterapia) vs csDMARDs	1,298	3,154	1,386	-5,248; 7,571
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,2343	0,7874	0,2468	-1,354; 1,845

BS – biopodobny.

Wyniki wskazują na brak istotnej różnicy w prawdopodobieństwie wystąpienia ciężkiej infekcji między ocenianymi interwencjami (tj. filgotynibem czy komparatorami) w porównaniu csDMARDs.

Za preferowany uznano model efektów stałych.

Średnie szacunki z analizy sugerują, że filgotynib w dawce 200 mg jest związany z większym prawdopodobieństwem wystąpienia ciężkiej infekcji w porównaniu z csDMARDs, ale z mniejszym prawdopodobieństwem w porównaniu ze wszystkimi komparatorami z wyjątkiem adalimumabu BS (40 mg co 2 tygodnie) + csDMARDs, baricyty nibu 4mg + csDMARDs, etanerceptu BS (50 mg) + csDMARDs, monoterapii etanerceptem (25 mg 2x tydz.), rytuksymabu (1000 mg) + csDMARDs, jednakże wyniki te nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych - subpopulacja z nieodpowiednią odpowiedzią na MTX

W analizie uwzględniono 33 badania, w których raportowano ten punkt końcowy, a wspólny komparator w sieci stanowiły csDMARDs.

Tabela 176. Porównanie skuteczności filgotynibu i komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na MTX – przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych 24 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [15].

Porównanie	Efekt względny w skali logit			
	Średnia	SD	Mediana	95% CrI
Model efektów stałych (preferowany)				
Adalimumab 40mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,373	0,3122	-0,3679	-1,003; 0,2194
Adalimumab (BS) 40mg + csDMARDs vs csDMARDs	-1,161	0,5044	-1,152	-2,169; -0,1967
Adalimumab 40 mg (monoterapia) vs	0,6575	0,3842	0,6521	-0,08804; 1,433

Porównanie	Efekt względny w skali logit			
	Średnia	SD	Mediana	95% CrI
csDMARDs				
Baricytynib 4mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,3472	0,2561	0,3475	-0,1567; 0,8507
Certolizumab 200mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,7207	0,7766	0,7095	-0,7757; 2,266
Certolizumab 400mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,135	0,5968	0,1304	-1,023; 1,333
Certolizumab 400 mg (monoterapia) vs csDMARDs	1,197	1,181	1,162	-1,022; 3,617
Etanercept 50 mg + csDMARDs vs csDMARDs	-2,799	2,106	-2,47	-8,068; 0,3504
Etanercept (BS) 50 mg + csDMARDs vs csDMARDs	-3,062	2,134	-2,75	-8,336; 0,1667
Etanercept 25 mg (2x tydz, monoterapia) vs csDMARDs	0,6146	0,4306	0,6059	-0,2018; 1,483
Etetanercept 50 mg (monoterapia) vs csDMARDs	-2,229	2,217	-1,936	-7,659; 1,266
Golimumab 2mg/kg + csDMARDs vs csDMARDs	1,042	0,8893	0,9615	-0,4708; 3,023
Rytuksymab 1000 mg + csDMARDs vs csDMARDs	1,313	0,7749	1,267	-0,07205; 2,991
Tocilizumab 8mg/kg + csDMARDs vs csDMARDs	0,7412	0,2256	0,7373	0,3069; 1,192
Tocilizumab 8mg/kg (monoterapia) vs csDMARDs	0,07403	0,2853	0,07392	-0,4865; 0,632
Tofacytynib 5mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,3426	0,9063	-0,3432	-2,145; 1,45
Tofacytynib 5 mg (monoterapia) vs csDMARDs	-1,028	1,434	-0,866	-4,328; 1,312
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,1928	0,4718	-0,1835	-1,144; 0,7097
Model efektów losowych				
Adalimumab 40mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,3396	0,3763	-0,325	-1,129; 0,3791
Adalimumab (BS) 40mg + csDMARDs vs csDMARDs	-1,146	0,5967	-1,138	-2,345; -0,003646
Adalimumab 40 mg (monoterapia) vs csDMARDs	0,7186	0,464	0,7099	-0,1492; 1,634
Baricytynib 4mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,3546	0,3396	0,3542	-0,3218; 1,034
Certolizumab 200mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,7091	0,8924	0,6897	-1,092; 2,502
Certolizumab 400mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,1253	0,6747	0,1263	-1,179; 1,455
Certolizumab 400 mg (monoterapia) vs csDMARDs	1,203	1,273	1,183	-1,189; 3,726
Etanercept 50 mg + csDMARDs vs csDMARDs	-2,914	2,302	-2,526	-8,897; 0,5591
Etanercept (BS) 50mg + csDMARDs vs csDMARDs	-3,181	2,35	-2,782	-9,113; 0,3767
Etanercept 25 mg (2x tydz, monoterapia) vs csDMARDs	0,5832	0,537	0,5784	-0,4667; 1,61
Etanercept 50 mg (monoterapia) vs csDMARDs	-2,392	2,421	-2,081	-8,292; 1,466

Porównanie	Efekt względny w skali logit			
	Średnia	SD	Mediana	95% CrI
Golimumab 2mg/kg + csDMARDs vs csDMARDs	1,047	0,9244	0,9816	-0,5762; 2,937
Rytuksymab 1000mg + csDMARDs vs csDMARDs	1,273	0,8251	1,221	-0,3372; 3,016
Tocilizumab 8mg/kg + csDMARDs vs csDMARDs	0,7771	0,2828	0,7724	0,2342; 1,348
Tocilizumab 8mg/kg (monoterapia) vs csDMARDs	0,09999	0,3464	0,09145	-0,5749; 0,795
Tofacytynib 5mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,2962	0,986	-0,2785	-2,282; 1,564
Tofacytynib 5mg (monoterapia) vs csDMARDs	-0,9941	1,479	-0,8323	-4,294; 1,526
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,1881	0,5707	-0,1782	-1,308; 0,9107

BS – biopodobny.

Wyniki (w preferowanym modelu efektów stałych) wskazują na brak istotnej różnicy w prawdopodobieństwie przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych między większością terapii, a csDMARDs. Jedynymi wyjątkami są adalimumab BS (40 mg) + csDMARD ze znacznie zmniejszoną szansą na przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz tocilizumab (8 mg/kg co 4 tygodnie) + csDMARDs, ze znacznie większym prawdopodobieństwem w porównaniu do samych csDMARDs. Średnie szacunki wskazują, że filgotynib stosowany w dawce 200 mg jest związany z mniejszym prawdopodobieństwem przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych niż csDMARDs.

Ciężkie zdarzenia niepożądane - subpopulacja z nieodpowiednią odpowiedzią na MTX

W analizie uwzględniono 34 badania, w których raportowano ten punkt końcowy, a wspólny komparator w sieci stanowiły csDMARDs.

Tabela 177. Porównanie skuteczności filgotynibu i komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na MTX – ciężkie zdarzenia niepożądane po 24 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [15].

Porównanie	Efekt względny w skali logit			
	Średnia	SD	Mediana	95% CrI
Model efektów stałych (preferowany)				
Adalimumab 40mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,3074	0,2446	-0,3044	-0,795; 0,1636
Adalimumab (BS) 40mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,7429	0,3438	-0,7395	-1,425; -0,07495
Adalimumab 40 mg (monoterapia) vs csDMARDs	0,4863	0,3212	0,4827	-0,1364; 1,121
Baricytynib 4mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,1566	0,2506	0,1572	-0,3376; 0,6473
Certolizumab 200mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,5427	0,5104	0,5427	-0,4645; 1,546
Certolizumab 400mg + csDMARDs vs	0,5497	0,3737	0,5446	-0,166; 1,302

Porównanie	Efekt względny w skali logit			
	Średnia	SD	Mediana	95% CrI
csDMARDs				
Certolizumab 400 mg (monoterapia) vs csDMARDs	3,125	1,738	3,033	-0,02703; 6,893
Etanercept 50 mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,3264	0,8303	0,3164	-1,288; 2,005
Etanercept (BS) 50 mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,003612	0,9052	-0,01013	-1,764; 1,805
Etanercept 25 mg (2x tydz, monoterapia) vs csDMARDs	0,06478	0,4624	0,06479	-0,8369; 0,9762
Etanercept 25 mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,9294	1,564	0,819	-1,877; 4,332
Golimumab 2mg/kg + csDMARDs vs csDMARDs	0,9952	0,5912	0,9615	-0,06989; 2,255
Rytuksymab 1000 mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,3252	0,3135	0,322	-0,2785; 0,9488
Tocilizumab 8mg/kg + csDMARDs vs csDMARDs	0,3846	0,1816	0,3833	0,02995; 0,7434
Tocilizumab 8mg/kg (monoterapia) vs csDMARDs	0,4555	0,2605	0,4555	-0,05316; 0,9669
Tofacytynib 5mg + csDMARDs vs csDMARDs	2,844	2,168	2,454	-0,2604; 8,089
Tofacytynib 5 mg (monoterapia) vs csDMARDs	-0,8114	2,592	-0,5403	-6,798; 3,604
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,07752	0,2963	-0,0746	-0,668; 0,4945
Model efektów losowych				
Adalimumab 40mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,308	0,3759	-0,3047	-1,059; 0,4347
Adalimumab (BS) 40mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,794	0,5289	-0,7783	-1,887; 0,2209
Adalimumab 40 mg (monoterapia) vs csDMARDs	0,5226	0,4964	0,5296	-0,4767; 1,508
Baricytynib 4mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,1791	0,4146	0,1725	-0,6388; 1,025
Certolizumab 200mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,6986	0,8247	0,6759	-0,8328; 2,412
Certolizumab 400mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,6987	0,5563	0,6786	-0,3195; 1,89
Certolizumab 400 mg (monoterapia) vs csDMARDs	3,235	1,94	3,121	-0,3416; 7,698
Etanercept 50 mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,2728	0,9829	0,243	-1,557; 2,289
Etanercept (BS) 50mg+ csDMARDs vs csDMARDs	-0,2077	1,118	-0,215	-2,36; 2,037
Etanercept 25 mg (2x tydz, monoterapia) vs csDMARDs	0,07809	0,6634	0,08661	-1,267; 1,401
Etanercept 25 mg + csDMARDs vs csDMARDs	1,031	1,736	0,9617	-2,161; 4,66
Golimumab 2mg/kg + csDMARDs vs csDMARDs	0,9744	0,7659	0,9427	-0,4776; 2,566
Rytuksymab 1000mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,389	0,4708	0,3836	-0,5232; 1,345
Tocilizumab 8mg/kg + csDMARDs vs csDMARDs	0,3775	0,3125	0,3827	-0,2692; 0,9945

Porównanie	Efekt względny w skali logit			
	Średnia	SD	Mediana	95% CrI
Tocilizumab 8mg/kg (monoterapia) vs csDMARDs	0,4661	0,3843	0,4731	-0,3192; 1,226
Tofacytynib 5mg + csDMARDs vs csDMARDs	2,872	2,167	2,511	-0,4272; 8,356
Tofacytynib 5mg (monoterapia) vs csDMARDs	-0,8063	2,612	-0,5939	-6,564; 3,76
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,09579	0,5365	-0,08965	-1,186; 0,9864

BS – biopodobny.

Wyniki NMA (preferowany model efektów stałych) wskazują na brak znaczącej różnicy w szansach na wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych między jakąkolwiek terapią a csDMARDs, z wyjątkiem adalimumabu BS (40mg co 2 tygodnie) + csDMARDs z niższym prawdopodobieństwem wystąpienia ciężkich zdarzeń i tocilizumabu w monoterapii (8 mg/kg co 4 tygodnie) + csDMARDs z wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia ciężkich zdarzeń niż same csDMARDs.

Średnie szacunki dla filgotynibu w dawce 200 mg są bliskie zeru, co sugeruje brak wyraźnej różnicy w prawdopodobieństwie wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu z csDMARDs.

Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej - subpopulacja z nieodpowiednią odpowiedzią na MTX

W analizie uwzględniono 6 badań, w których raportowano ten punkt końcowy, a wspólny komparator w sieci stanowiły csDMARDs.

Tabela 178. Porównanie skuteczności filgotynibu i komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na MTX – wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej po 24 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [15].

Porównanie	Efekt względny w skali logit			
	Średnia	SD	Mediana	95% CrI
Model efektów stałych (preferowany)				
Adalimumab 40mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,4114	0,1533	0,4112	0,1111; 0,711
Baricytynib 4mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,4128	0,386	0,4132	-0,341; 1,172
Etanercept 25 mg (2x tydz, monoterapia) vs csDMARDs	-0,9273	0,4047	-0,921	-1,748; -0,1533
Tocilizumab 8mg/kg + csDMARDs vs csDMARDs	1,445	0,2125	1,441	1,038; 1,872
Tocilizumab 8mg/kg (monoterapia) vs csDMARDs	-0,9641	0,7659	-0,9283	-2,581; 0,4449
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,2432	0,1473	0,2429	-0,04585; 0,5307
Model efektów losowych				
Adalimumab 40mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,5823	0,6867	0,5196	-0,6166; 2,089

Porównanie	Efekt względny w skali logit			
	Średnia	SD	Mediana	95% CrI
Baricytynib 4mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,5419	0,7674	0,5021	-0,8099; 2,165
Etanercept 25 mg (2x tydz, monoterapia) vs csDMARDs	-0,9267	1,019	-0,9235	-2,899; 1,08
Tocilizumab 8mg/kg + csDMARDs vs csDMARDs	1,441	0,7262	1,434	0,03238; 2,891
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,3317	0,8903	0,2911	-1,354; 2,185

Wyniki NMA (preferowany model efektów stałych) wskazują, że zastosowanie adalimumabu (40 mg) + csDMARDs i tocilizumabu (8 mg/kg co 4 tygodnie) + csDMARDs wiąże się z istotnie wyższym prawdopodobieństwem podwyższenia poziomu aminotransferazy alaninowej. Jedynie monoterapia etanerceptem (25 mg 2x/tyg.) wiąże się z istotnym statystycznie mniejszą szansą zwiększenia poziomu aminotransferazy alaninowej.

Średnie oszacowanie dla filgotynibu wskazuje na nieco wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia podwyższonego ALT niż w przypadku csDMARDs, chociaż średnia jest nadal bliska zeru, niemniej jednak uzyskany wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.

Należy zachować ostrożność podczas interpretacji wyników ze względu na różnice w danych wejściowych.

Anemia (niedokrwistość) - subpopulacja z nieodpowiednią odpowiedzią na MTX

W analizie uwzględniono 2 badania, w których raportowano ten punkt końcowy, a wspólny komparator w sieci stanowiły csDMARDs.

Tabela 179. Porównanie skuteczności filgotynibu i komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na MTX – niedokrwistość po 24 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [15].

Porównanie	Efekt względny w skali logit			
	Średnia	SD	Mediana	95% CrI
Model efektów stałych				
Adalimumab 40mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,6444	0,1759	-0,643	-0,9954; 0,3064
Baricytynib 4mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,07422	0,3013	0,0755	-0,5177; 0,6601
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,3362	0,155	-0,3355	-0,6411; -0,031
Model efektów losowych				
Adalimumab 40mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,8054	1,009	-0,7342	-3,085; 1,225
Baricytynib 4mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,0422	1,025	-0,008386	-2,306; 2,048
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,4255	1,334	-0,3775	-3,394; 2,401

Wyniki NMA wskazują na brak różnic w zakresie w prawdopodobieństwa wystąpienia anemii między adalimumabem+csDMARDs czy baricytynibem+csDMARDs a samymi csDMARDs.

Wyniki NMA w modelu efektów stałych wskazują, że zastosowanie filgotynibu w dawce 200 mg+ csDMARDs względem samych csDMARDs istotnie zmniejsza ryzyko anemii. Należy zachować ostrożność podczas interpretacji wyników ze względu na różnice w danych wejściowych.

Subpopulacja pacjentów z niezadowolającą odpowiedzią na bDMARDs

Tabela 180. Badania włączone do przeglądu Gordon i wsp. 2019 [15] – subpopulacja z nieodpowiednią odpowiedzią na bDMARDs.

Badanie	Populacja pacjentów	Porównanie
ATTAIN	Pacjenci z nieodpowiednią odpowiedzią na bDMARDs	csDMARDs vs abatacept 10 mg/kg+ csDMARDs
FINCH 2		csDMARDs vs filgotynib 200 mg+ csDMARDs vs filgotynib 100 mg+ csDMARDs
NCT01147341		csDMARDs vs certolizumab 400 mg+ csDMARDs
RA-BEACON		Baricytynib 4 mg+ csDMARDs vs csDMARDs
RADIATE		csDMARDs vs tocilizumab 4 mg/kg+ csDMARDs vs tocilizumab 8 mg/kg+ csDMARDs
REFLEX		csDMARDs vs rytuksymab 1000 mg+ csDMARDs
TARGET		csDMARDs vs sarilumab 150 mg+ csDMARDs vs sarilumab 200 mg+ csDMARDs

Infekcje herpes zoster – subpopulacja z nieodpowiednią odpowiedzią na bDMARDs

W analizie uwzględniono 2 badania, w których raportowano ten punkt końcowy, a wspólny komparator w sieci stanowiły csDMARDs.

Tabela 181. Porównanie skuteczności filgotynibu i komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – infekcje herpes zoster po 24 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [15].

Porównanie	Efekt względny w skali logit			
	Średnia	SD	Mediana	95% CrI
Model efektów stałych (preferowany)				
Baricytynib 4 mg + csDMARDs vs csDMARDs	1,46	0,8931	1,394	-0,105; 3,432
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	2,426	2,425	2,032	-1,115; 8,31
Model efektów losowych				
Baricytynib 4 mg + csDMARDs vs csDMARDs	1,479	3,026	1,449	-5,053; 7,944
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	2,418	3,697	2,22	-4,784; 10,44

Z uwagi na niewielką ilość badań w sieci, wyniki obarczone są dużą niepewnością. W porównaniu z danymi wejściowymi, oszacowanie z tej analizy było niewielkie ze względu na brak zdarzeń

zgłoszonych w badaniu FINCH 2. To z kolei zwiększyło szacunki zarówno dla baricytynibu w dawce 4 mg, jak i filgotynibu w dawce 200 mg, w połączeniu z csDMARDs. Średnie oszacowanie dla tej sieci sugeruje, że baricytynib 4 mg a także filgotynib 200 mg są związane z wyższymi szansami na wystąpienie herpes zoster niż csDMARDs, **niemniej jednak wyniki te nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.**

Ciężkie infekcje – subpopulacja z nieodpowiednią odpowiedzią na bDMARDs

W analizie uwzględniono 5 badań, w których raportowano ten punkt końcowy, a wspólny komparator w sieci stanowiły csDMARDs.

Tabela 182. Porównanie skuteczności filgotynibu i komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – ciężkie infekcje po 24 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [15].

Porównanie	Efekt względny w skali logit			
	Średnia	SD	Mediana	95% CrI
Model efektów stałych (preferowany)				
Baricytynib 4 mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,2119	0,6515	0,2022	-1,045; 1,528
Certolizumab 400 mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,9542	3,199	-0,9808	-7,512; 5,708
Tocilizumab 8 mg/kg + csDMARDs vs csDMARDs	0,4324	0,6034	0,4203	-0,7205; 1,647
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	-1,012	1,52	-0,8925	-4,397; 1,659
Model efektów losowych				
Baricytynib 4 mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,1827	2,961	0,1814	-6,219; 6,624
Certolizumab 400 mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,9301	4,317	-0,9533	-9,632; 8,028
Tocilizumab 8 mg/kg + csDMARDs vs csDMARDs	0,4369	2,948	0,4319	-5,899; 6,753
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,9774	3,259	-0,9005	-7,909; 5,757

Wyniki NMA wskazują, że ogólnie filgotynib w dawce 200 mg wiąże się z nieco niższym prawdopodobieństwem wystąpienia poważnej infekcji niż csDMARDs, **niemniej jednak wyniki te nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. W przypadku komparatorów (baricytynibu, certolizumab czy tocilizumabu) stosowanych wraz z csDMARDs nie odnotowano istotnych różnic pod względem szansy wystąpienia poważnych infekcji w porównaniu z csDMARDs.**

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – subpopulacja z nieodpowiednią odpowiedzią na bDMARDs

W analizie uwzględniono 7 badań, w których raportowano ten punkt końcowy, a wspólny komparator w sieci stanowiły csDMARDs.

Tabela 183. Porównanie skuteczności filgotynibu i komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych po 24 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [15].

Porównanie	Efekt względny w skali logit			
	Średnia	SD	Mediana	95% CrI
Model efektów stałych (preferowany)				
Baricytynib 4 mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,4962	0,5112	0,4881	-0,4781; 1,536
Certolizumab 400 mg + csDMARDs vs csDMARDs	-2,547	2,59	-2,268	-8,575; 1,864
Tocilizumab 8 mg/kg + csDMARDs vs csDMARDs	0,158	0,5026	0,153	-0,822; 1,157
Rytuksymab 1000 mg + csDMARDs vs csDMARDs	1,214	0,8828	1,147	-0,327; 3,164
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,007651	0,8916	0,007186	-1,749; 1,778
Model efektów losowych				
Baricytynib 4 mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,4958	2,928	0,4826	-5,818; 6,875
Certolizumab 400 mg + csDMARDs vs csDMARDs	-2,552	3,879	-2,383	-10,81; 5,074
Tocilizumab 8 mg/kg + csDMARDs vs csDMARDs	0,1398	2,928	0,151	-6,218; 6,469
Rytuksymab 1000 mg + csDMARDs vs csDMARDs	1,226	3,028	1,199	-5,287; 7,725
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,02508	3,043	0,01188	-6,395; 6,586

Wyniki NMA wskazują, że w przypadku zarówno filgotynibu 200 mg jak i komparatorów (baricytynibu, certolizumabu, rytuksymabu czy tocilizumabu) stosowanych wraz z csDMARDs nie odnotowano istotnych różnic pod względem przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, w porównaniu z samymi csDMARDs.

Ciężkie zdarzenia niepożądane – subpopulacja z nieodpowiednią odpowiedzią na bDMARDs

W analizie uwzględniono 7 badań, w których raportowano ten punkt końcowy, a wspólny komparator w sieci stanowiły csDMARDs.

Tabela 184. Porównanie skuteczności filgotynibu i komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – ciężkie zdarzenia niepożądane po 24 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [15].

Porównanie	Efekt względny w skali logit			
	Średnia	SD	Mediana	95% CrI
Model efektów stałych (preferowany)				
Baricytynib 4 mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,3558	0,3885	0,353	-0,4043; 1,124
Certolizumab 400 mg + csDMARDs vs csDMARDs	-1,004	3,187	-0,9957	-7,482; 5,531
Tocilizumab 8 mg/kg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,6541	0,4076	-0,6486	-1,467; 0,1357
Rytuksymab 1000 mg + csDMARDs vs	-0,3234	0,3189	-0,3236	-0,9431; 0,3077

Porównanie	Efekt względny w skali logit			
	Średnia	SD	Mediana	95% CrI
csDMARDs				
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,2125	0,6419	0,2089	-1,04; 1,499
Model efektów losowych				
Baricytynib 4 mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,3526	2,867	0,357	-5,927; 6,634
Certolizumab 400 mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,9935	4,223	-0,9943	-9,744; 7,433
Tocilizumab 8 mg/kg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,6734	2,846	-0,6776	-6,944; 5,54
Rytuksymab 1000 mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,3244	2,858	-0,3281	-6,644; 5,911
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	0,1898	2,915	0,1753	-6,093; 6,558

Wyniki NMA dla obu modeli (efektów stałych i losowych) wskazują brak istotnych różnic w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych dla każdej z ocenianych terapii, w tym filgotynibu w dawce 200 mg, w porównaniu z csDMARDs.

Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej - subpopulacja z nieodpowiednią odpowiedzią na bDMARDs

W analizie uwzględniono 2 badania (po jednym dla filgotynibu i jednym dla sarilumabu, który nie jest komparatorem w analizie klinicznej), w których raportowano ten punkt końcowy, a wspólny komparator w sieci stanowiły csDMARDs.

Tabela 185. Porównanie skuteczności filgotynibu i komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej po 24 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [15].

Porównanie	Efekt względny w skali logit			
	Średnia	SD	Mediana	95% CrI
Model efektów stałych (preferowany)				
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	1,488	2,742	1,134	-2,971; 8,057
Model efektów losowych				
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	1,437	3,885	1,28	-6,166; 9,775

Nie wykazano istotnych różnic w zakresie wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej dla filgotynibu w dawce 200 mg+csDMARDs względem csDMARDs.

Anemia (niedokrwistość) - subpopulacja z nieodpowiednią odpowiedzią na bDMARDs

W analizie uwzględniono 2 badania (po jednym dla filgotynibu i jednym dla sarilumabu, który nie jest komparatorem w analizie klinicznej), w których raportowano ten punkt końcowy, a wspólny komparator w sieci stanowiły csDMARDs.

Tabela 186. Porównanie skuteczności filgotynibu i komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – niedokrwistość po 24 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [15].

Porównanie	Efekt względny w skali logit			
	Średnia	SD	Mediana	95% CrI
Model efektów stałych (preferowany)				
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,561	0,2798	-0,5608	-1,114;-0,01498
Model efektów losowych				
Filgotynib 200 mg + csDMARDs vs csDMARDs	-0,5667	2,913	-0,5625	-6,97; 5,76

Wyniki wskazują, że filgotynib w dawce 200 mg+ csDMARDs jest związany z mniejszą liczbą zdarzeń anemii niż same csDMARDs; w modelu efektów stałych różnica ta była istotna statystycznie. Niemniej jednak w sieci uwzględniono jedynie dwa badania, w których częstość występowania anemii w grupie leczonej csDMARDs różniła się.

5.4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI FILGOTYNIBU – OCENA DŁUGOFALOWEJ SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano otwarte, długoterminowe badanie kliniczne o akronimie DARWIN 3 [10]-[12], w którym uczestniczyli z badań fazy IIB DARWIN 1 [73]-[75] i DARWIN 2 [76]-[78]. Spośród 739 zrekrutowanych pacjentów, 497 stosowało filgotynib w skojarzeniu z MTX a 242 filgotynib w monoterapii. Wszyscy pacjenci włączeni do badania otrzymywali 200 mg filgotynibu, albo jako 200 mg/1x dobę, albo 100 mg/2x dobę, z wyjątkiem 15 mężczyzn w Stanach Zjednoczonych, którzy otrzymywali 100 mg na dobę, ze względu na wymagania amerykańskiej agencji FDA (7 osób stosowało filgotynib + MTX i 8 filgotynib w monoterapii). Ze względu na kwestie bezpieczeństwa/tolerancji zezwolono na dostosowanie dawki w zakresie od 100 mg do 200 mg na dobę [10].

Okres leczenia i obserwacji wynosił średnio 3,55 roku dla pacjentów stosujących filgotynib+MTX (maksymalnie 5,6 roku) i 3,38 roku dla pacjentów leczonych filgotynibem w monoterapii (maksymalnie 5,4 roku), w momencie analizy danych w kwietniu 2019 roku. W momencie analizy danych, 440 (59,5%) pacjentów otrzymywało filgotynib przez okres ≥ 4 lat, przy czym 401 (54,3%) pacjentów nadal brało udział w badaniu. Łącznie 338 (45,7%) pacjentów przerwało leczenie przedwcześnie: 232 (46,7%) w grupie filgotynib + MTX i 106 (43,8%) w grupie stosującej filgotynib w monoterapii [10].

W badaniu DARWIN 3 oceniano przede wszystkim bezpieczeństwo terapii, a wyniki przedstawiono w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) definiowano jako zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w dniu lub po pierwszej dawce filgotynibu, do 30 dni po ostatniej dawce. Współczynniki zapadalności skorygowane o ekspozycję (EAIR; ang. *Exposure-adjusted incidence rates*) dla TEAE obliczano jako całkowitą liczbę pacjentów z konkretnym zdarzeniem podzieloną przez całkowitą pacjento-lat ekspozycji na filgotynib. Oceny laboratoryjne wykonywano co 12 tygodni. Zmiany w wartościach laboratoryjnych wyprowadzono w zależności od daty podania pierwszej dawki filgotynibu w badaniu macierzystym lub w badaniu DARWIN 3. Nieprawidłowości laboratoryjne wynikające z leczenia zdefiniowano jako wartości, których nasilenie wzrosło o ≥ 1 stopień względem wartości wyjściowej w dowolnym punkcie czasowym po rozpoczęciu leczenia, aż do ostatniej dawki filgotynibu plus 30 dni. W przypadku analizy skuteczności dla zaobserwowanych przypadków nie imputowano brakujących danych. W analizie uwzględniającej imputację dla pacjentów bez odpowiedzi na leczenie (ang. *nonresponder imputation; NRI*), brakujące dane traktowano jako brak odpowiedzi na leczenie [10].

Dawkę filgotynibu zredukowano u 31 pacjentów z powodu działań niepożądanych/nietolerancji (n = 24) lub nieznanymi przyczynami (n = 8), z których w 11 przypadkach dawka została ponownie zwiększona do 200 mg/dobę [10].

Skuteczność

Tabela 187. Skuteczność filgotynibu w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, pomimo stosowania MTX do 204 tygodnia – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR i remisja choroby [10].

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Grupa I, filgotynib 200 mg/dobę+MTX	Grupa II, filgotynib 200 mg/dobę (monoterapia)
Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20, % ^a	204 tygodnie	89,3%	91,8%
Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50, % ^a	204 tygodnie	69,6%	69,4%
Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR70, % ^a	204 tygodnie	49,1%	44,4%
Remisja choroby wg kryteriów DAS28 (CRP) tj. wartość <2,6; %	204 tygodnie	57,5%	49,6%

a) Analiza obserwowanych przypadków.

Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg kryteriów ACR20/50/70 oraz z remisją (definiowaną jako obniżenie wyniku DAS28(CRP) <2,6) był porównywalny w obu grupach leczonych filgotynibem, niezależnie od jednoczesnego stosowania lub nie MTX. Odpowiedzi na poziomie ACR20/50/70 oraz odsetek pacjentów z remisją, wzrosły od wartości wyjściowych do 96. tygodnia i po tym czasie pozostały stabilne. Wyniki analizy z zastosowaniem imputacji danych (NRI) wskazywały na podobny wzór zmian, z ogólnie niższymi odsetkami pacjentów z odpowiedzią na leczenie [10].

Tabela 188. Skuteczność filgotynibu^a w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, pomimo stosowania MTX do 204 tygodnia – odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR, ocena aktywności choroby i jakości życia [10].

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Grupa I, filgotynib 200 mg/dobę+MTX	Grupa II, filgotynib 200 mg/dobę (monoterapia)
Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR, %/N			
Dobra	<i>Baseline</i> fazy przedłużonej	46,2%/491	41,5%/234
Średnia		43,6%/491	48,7%/234
Brak		10,2%/491	9,8%/234
Dobra	48 tydzień fazy przedłużonej	67,7%/421	68,7%/201
Średnia		27,8%/421	27,4%/201
Brak		4,5%/421	4,0%/201
Dobra	96 tydzień fazy przedłużonej	72,9%/377	69,1%/165
Średnia		25,2%/377	27,9%/165
Brak		1,9%/377	3,0%/165
Dobra	156 tydzień fazy	69,0%/209	64,7%/136

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Grupa I, filgotynib 200 mg/dobę+MTX	Grupa II, filgotynib 200 mg/dobę (monoterapia)
Średnia	przedłużonej	28,3%/290	30,9%/136
Brak		2,8%/290	4,4%/136
Dobra	204 tydzień fazy przedłużonej	73,3%/273	76,3%/135
Średnia		23,8%/273	22,2%/135
Brak		2,9%/273	1,5%/135
Zmiana wyniku CDAI (względem wartości w badaniu pierwotnym)			
średnia (SD)/N	<i>Baseline</i> fazy przedłużonej	-28,8 (14,6)/490	-28,0 (13,7)/233
	48 tydzień fazy przedłużonej	-33,1 (13,8)/421	-34,1 (13,2)/197
	96 tydzień fazy przedłużonej	-34,6 (12,8)/377	-34,7 (12,6)/162
	156 tydzień fazy przedłużonej	-34,0 (12,7)/290	-34,8 (13,3)/134
	204 tydzień fazy przedłużonej	-34,2 (12,3)/272	-36,3 (12,8)/133
Zmiana wyniku w skali SF-36 (względem wartości w badaniu pierwotnym)			
Komponenta fizyczna, średnia (SD)/N	<i>Baseline</i> fazy przedłużonej	9,2 (9,1)/490	9,5 (8,9)/237
Komponenta psychiczna, średnia (SD)/N		6,1 (9,7)/490	7,1 (10,0)/237
Komponenta fizyczna, średnia (SD)/N	48 tydzień fazy przedłużonej	11,3 (9,5)/480	11,5 (8,7)/227
Komponenta psychiczna, średnia (SD)/N		6,2 (10,5)/480	6,8 (10,8)/227
Komponenta fizyczna, średnia (SD)/N	96 tydzień fazy przedłużonej	12,2 (9,7)/377	11,8 (8,9)/168
Komponenta psychiczna, średnia (SD)/N		6,5 (10,5)/377	6,7 (10,3)/168
Komponenta fizyczna, średnia (SD)/N	144 tydzień fazy przedłużonej	11,8 (9,9)/332	12,2 (9,2)/153
Komponenta psychiczna, średnia (SD)/N		6,2 (10,7)/332	6,6 (10,9)/153
Komponenta fizyczna, średnia (SD)/N	192 tydzień fazy przedłużonej	11,2 (9,3)/289	11,0 (9,4)/140
Komponenta psychiczna, średnia (SD)/N		6,1 (11,5)/289	7,5 (11,6)/140
Zmiana wyniku FACIT - zmęczenie (względem wartości w badaniu pierwotnym)			
Średnia (SD)/N	<i>Baseline</i> fazy przedłużonej	10,7 (11,1)/490	12,1 (10,7)/237
Średnia (SD)/N	48 tydzień fazy przedłużonej	11,6 (11,2)/481	12,7 (11,6)/227
Średnia (SD)/N	96 tydzień fazy przedłużonej	12,0 (11,6)/377	12,9 (11,0)/168
Średnia (SD)/N	144 tydzień fazy przedłużonej	12,3 (11,3)/332	13,2 (11,9)/153
Średnia (SD)/N	192 tydzień fazy przedłużonej	11,7 (11,6)/289	12,8 (12,0)/140

a) Analiza obserwowanych przypadków.

CDAI (ang. *Clinical Disease Activity Index*) - wskaźnik klinicznej aktywności choroby; FACIT (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*) - kwestionariusz oceny osób przewlekle chorych; SF-36 (ang. *Short-Form Health Survey, 36-item*) - krótki, 36-elementowy kwestionariusz oceny jakości życia.

Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, zmiana aktywności choroby wg DAS28 (CRP), jakości życia w aspekcie fizycznym i psychicznym oraz nasilenia zmęczenia, uległy poprawie w wyniku zastosowania filgotynibu i utrzymywały się na stałym poziomie przez cały czas trwania badania

DARWIN 3. Uzyskane wyniki były porównywalne dla grupy leczonej filgotynibem w skojarzeniu z MTX jak i filgotynibem w monoterapii.

Bezpieczeństwo

Ogólny profil bezpieczeństwa filgotynibu był podobny w obu grupach, niezależnie od jednoczesnego stosowania lub nie MTX. Większość odnotowanych TEAE miało stopień nasilenia łagodny do umiarkowanego.

W czasie badania odnotowano łącznie 6 zgonów (po 3 w każdej grupie), z których 4 zostały zgłoszone jako związane z badanym lekiem (1 z powodu meningokokowego zapalenia opon mózgowych, 2 z powodu chłoniaków niezłośliwych i 1 z powodu zapalenia płuc). Pozostałe zgony były spowodowane 1 przypadkiem jednoczesnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, która wystąpiła >30 dni po ostatniej dawce filgotynibu oraz 1 przypadku przerzutowego mięsaka gładkokomórkowego pochodzenia skórno, który wystąpił 15 dni po ostatniej dawce filgotynibu [10].

Tabela 189. Bezpieczeństwo stosowania filgotynibu w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, pomimo stosowania MTX – zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania do 204 tygodnia [10].

Punkt końcowy	Grupa I, filgotynib 200 mg/dobę+MTX	Grupa II, filgotynib 200 mg/dobę (monoterapia)
Ekspozycja		
Pacjenci, N	497	242
Całkowita liczba pacjento-lat	1764,0	817,7
Mediana (SD) [lata]	3,55 (1,57)	3,38 (1,59)
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE), n (współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję/100 pacjento-lat)		
Jakiegokolwiek TEAE	434 (24,6)	211 (25,8)
Jakiegokolwiek TEAE prowadzące do przedwczesnego przerwania stosowania leku lub badania	131 (7,4)	77 (9,4)
Jakiegokolwiek TEAE prowadzące do czasowego przerwania badanego leku	111 (6,3)	44 (5,4)
Ciężkie TEAE	54 (3,1)	35 (4,3)
TEAE związane z zastosowanym leczeniem	242 (13,7)	116 (14,2)
Ciężkie TEAE związane z zastosowanym leczeniem^a	9 (0,5)	10 (1,2)
Zgony^b	3 (0,2)	3 (0,4)
Najczęściej występujące TEAE (≥5% w którejkolwiek z grup)^c (współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję/100 pacjento-lat)		
Pozytywny wynik testu na <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	53 (3,0)	38 (4,6)
Infekcja górnych dróg oddechowych	52 (2,9)	35 (4,3)
Infekcja dróg moczowych	56 (3,2)	26 (3,2)
Zapalenie nosogardzieli	56 (3,2)	20 (2,4)
Nadciśnienie tętnicze	52 (2,9)	21 (2,6)

Punkt końcowy	Grupa I, filgotynib 200 mg/dobę+MTX	Grupa II, filgotynib 200 mg/dobę (monoterapia)
Zapalenie oskrzeli	51 (2,9)	17 (2,1)
Hipercholesterolemia	36 (2,0)	28 (3,4)
Ból głowy	28 (1,6)	26 (3,2)
Dyslipidemia	32 (1,8)	13 (1,6)
Reumatoidalne zapalenie stawów	32 (1,8)	13 (1,6)
Ból pleców	31 (1,8)	11 (1,3)
Grupa	30 (1,7)	10 (1,2)
Limfopenia	29 (1,6)	11 (1,3)
Zapalenie gardła	28 (1,6)	10 (1,2)
Biegunka	28 (1,6)	9 (1,1)
Zapalenie żołądka i jelit	27 (1,5)	9 (1,1)
Wirus <i>herpes zoster</i>	22 (4,4)	12 (5,0)
Wzrost kreatyniny we krwi	11 (2,2)	18 (7,4)
Zwiększony poziom trójglicerydów	16 (3,2)	12 (5,0)
Zwiększony poziom cholesterolu	8 (1,6)	17 (7,0)
Wzrost liczby limfocytów	11 (2,2)	14 (5,8)
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania^d (współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję/100 pacjento-lat)		
Jakiegokolwiek infekcje	288 (16,3)	130 (15,9)
Ciężkie infekcje	11 (0,6)	14 (1,7)
Wirus <i>herpes zoster</i>	23 (1,3)	12 (1,5)
Nowotwory złośliwe, z wykluczeniem nieczerniakowego raka skóry ^e	9 (0,5)	5 (0,6)
Nieczerniakowy rak skóry	6 (0,3)	1 (0,1)
Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe [MACE, ang. <i>major adverse cardiovascular events</i>] ^f	3 (0,2)	2 (0,2)
Zakrzepica żył głębokich i/lub zatorowość płucna ^f	1 (0,1) ^g	0
Perforacja żołądkowo-jelitowa	1 (0,1) ^h	0
Aktywna gruźlica	0	0

MTX – metotreksat; TEAE (ang. *treatment-emergent adverse event*) – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

a) Filgotynib + MTX: zapalenie płuc (2), zakażenie wirusem *herpes zoster* (2), osłabienie (1), zakażenie ściany brzucha (1), rak piersi (1), gruczolak okężnicy (1), chłoniak rozlany z dużych komórek B; (1); filgotynib w monoterapii: zapalenie płuc (2), chłoniak niezłazniczy (2); zakażenie dróg moczowych *Escherichia* (1), ropień szczęki (1), naczyniak wątroby (1), rak płaskonabłonkowy (1), poronienie samoistne (1), torbiel nerki (1).

b) Filgotynib + MTX: meningokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, mięśniakomięsak gładkokomórkowy, zakrzepica żył głębokich/zatorowość płucna; filgotynib w monoterapii: zapalenie płuc, chłoniak niezłazniczy (2).

c) Występujące u $\geq 5\%$ odsetka pacjentów w obu leczonych grupach.

d) Obejmuje TEAE i nie-TEAE.

e) Spośród 13 pacjentów z nowotworami złośliwymi wynikającymi z leczenia, 4 były hematologiczne (3 chłoniaki niezłaznicze i 1 rozlany chłoniak z dużych komórek B), a 9 miało guzy lite (2 rak płuc, 2 rak piersi, po jednym raku jelita grubego, gruczolakoraku pęcherzyka żółciowego, przerzutowego mięśniakomięsaka gładkokomórkowego, czerniaka i raka nerki).

f) pozytywnie zaklasyfikowane zdarzenie do tej grupy.

g) Pacjent miał jednoczesną zakrzepicę żył głębokich i zatorowość płucną.

h) Perforacja zabiegowa jelita cienkiego.

Infekcje - dwudziestu czterech (EAIR=1,4) pacjentów w grupie filgotynib + MTX i 16 (EAIR=2,0) w grupie monoterapii filgotynibem przerwało leczenie filgotynibem z powodu infekcyjnych TEAE. Większość infekcyjnych TEAE miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Wartości EAIR dla obu

kategorii infekcji (ogółem i ciężkich) były podobne u pacjentów z leukopenią i bez leukopenii. Nie odnotowano przypadków aktywnej gruźlicy. Dwunastu pacjentów z utajoną gruźlicą, którzy pozostali w badaniu, otrzymywało izoniazyd przez 3–10 miesięcy lub kombinację ryfampicyny i izoniazydu przez 3 miesiące [10].

Infekcje herpes zoster - z wyjątkiem jednego poważnego przypadku ocznej infekcji wirusem *herpes zoster*, wszystkie zakażenia *herpes zoster* były skórne i miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Spośród 35 pacjentów z zakażeniem wirusem *herpes zoster*, 13 tymczasowo przerwało leczenie filgotynibem, 6 przerwało udział w badaniu, a 16 kontynuowało leczenie filgotynibem. Jeden pacjent w grupie filgotynib + MTX miał nawracające zakażenie wirusem *herpes zoster*; leczenie zostało przerwane podczas pierwszego zdarzenia i przerwane po drugim zdarzeniu. Wszystkich, z wyjątkiem 5 pacjentów leczono lekami przeciwwirusowymi. Wartość EAIR dla zakażenia wirusem *herpes zoster* była podobna u pacjentów z limfopenią i bez limfopenii (zdefiniowaną jako stopień ≥ 1 zgodnie z definicją CTCAE). Czterech pacjentów doświadczyło limfopenii (stopnia 1–2) w ciągu 30 dni od rozpoznania infekcji wirusem *herpes zoster* (2 stosowało dawki GKS 4,0 i 7,5 mg/dobę prednizonu, jednocześnie z MTX), a 12 pacjentów w ciągu > 30 dni od zakażenia [10].

Nowotwory złośliwe – spośród 13 pacjentów z nowotworami złośliwymi zaistniałymi podczas leczenia, u 4 zdiagnozowano nowotwór hematologiczny a u 9 guz lity; jeden przypadek chłoniaka niezziarnicznego został oceniony jako związany z zastosowanym leczeniem [10].

Perforacje żołądkowo-jelitowe – tylko jedna pacjentka leczona filgotynibem+MTX doświadczyła perforacji jelita cienkiego podczas histerektomii z powodu adenomiozy macicy [10].

Zakrzepica żył głębokich/zatorowość płucna - jeden pacjent z niedawną infekcją stopy w grupie leczonej filgotynibem + MTX, tuż przed przed śmiercią, doświadczył jednocześnie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej [10].

MACE - stwierdzono 1 zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych z powodu zakrzepicy i zatorowości płucnej i 4 przypadki udaru mózgu niezakończone zgonem. Wszyscy pacjenci, u których wystąpił udar, mieli ≥ 1 czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego (nadciśnienie, choroba wieńcowa), a zdarzenia te uznano za niezwiązane z zastosowanym leczeniem [10].

Wyniki badań laboratoryjnych – większość nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych charakteryzowała się 1.-2. stopniem nasilenia [10].

Tabela 190. Bezpieczeństwo stosowania filgotynibu w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, pomimo stosowania MTX – nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych zaistniałe w trakcie leczenia, notowane do kwietnia 2019 roku [10].

Punkt końcowy (stopień nasilenia)	Grupa I, filgotynib 200 mg/dobę+MTX, N=496	Grupa II, filgotynib 200 mg/dobę (monoterapia). N=242
Pacjenci z nieprawidłowościami po <i>baseline</i>, n (%)		
Anemia		
Stopnia 1	89 (17,9%)	50 (20,7%)
Stopnia 2	35 (7,1%)	18 (7,4%)
Stopnia 3	7 (1,4%)	2 (0,8%)
Stopnia 4	bd	bd
Neutropenia		
Stopnia 1	38 (7,7%)	18 (7,4%)
Stopnia 2	29 (5,8%)	14 (5,8%)
Stopnia 3	4 (0,8%)	2 (0,8%)
Stopnia 4	2 (0,4%)	1 (0,4%)
Limfopenia		
Stopnia 1	29 (5,8%)	9 (3,7%)
Stopnia 2	106 (21,4%)	41 (16,9%)
Stopnia 3	23 (4,6%)	7 (2,9%)
Stopnia 4	2 (0,4%)	0 (0%)
Leukopenia		
Stopnia 1	67 (13,5%)	37 (15,3%)
Stopnia 2	19 (3,8%)	6 (2,5%)
Stopnia 3	2 (0,4%)	1 (0,4%)
Stopnia 4	0 (0%)	0 (0%)
Trombocytopenia		
Stopnia 1	24 (4,8%)	5 (2,1%)
Stopnia 2	2 (0,4%)	1 (0,4%)
Stopnia 3	1 (0,2%)	0 (0%)
Stopnia 4	1 (0,2%)	0 (0%)
Zwiększony poziom kreatyniny		
Stopnia 1	11 (2,2%)	7 (2,9%)
Stopnia 2	12 (2,4%)	14 (5,8%)
Stopnia 3	1 (0,2%)	0 (0%)
Stopnia 4	0 (0%)	0 (0%)
Zwiększony poziom cholesterolu (na czczo)^a		
Stopnia 1	196 (43,3%)	93 (43,7%)
Stopnia 2	51 (11,3%)	36 (16,39%)
Stopnia 3	3 (0,7%)	1 (0,5%)
Stopnia 4	0 (0%)	0 (0%)
Zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej		
Stopnia 1	131 (26,4%)	54 (22,3%)
Stopnia 2	14 (2,8%)	2 (0,8%)

Punkt końcowy (stopień nasilenia)	Grupa I, filgotynib 200 mg/dobę+MTX, N=496	Grupa II, filgotynib 200 mg/dobę (monoterapia). N=242
Stopnia 3	4 (0,8%)	1 (0,4%)
Stopnia 4	0 (0%)	0 (0%)
Zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej		
Stopnia 1	139 (28,0%)	45 (18,6%)
Stopnia 2	10 (2,0%)	2 (0,8%)
Stopnia 3	1 (0,2%)	1 (0,4%)
Stopnia 4	0 (0%)	0 (0%)

Dla każdego indywidualnego testu laboratoryjnego odnotowywano nieprawidłowość najwyższego stopnia dla danego pacjenta. GGN – górna granica normy.

a) Stopnie ciężkości zdefiniowano jako: stopień 1 (> GGN–300 mg/ dl [7,75 mmol/l]), stopień 2 (> 300–400 mg/dl [7,75–10,34 mmol/l]), stopień 3 (> 400–500 mg/dl [10,34–12,92 mmol/l]), stopień 4 (> 500 mg/dl [12,92 mmol/l]).

Anemia

Średnie (SD) wartości hemoglobiny (Hb; g/dl) wyniosły 12,7 (1,4) i 12,8 (1,5) na początku badania oraz 13,7 (1,5) i 13,6 (1,4) w 204. tygodniu odpowiednio w grupach stosujących filgotynib + MTX i filgotynib w monoterapii. Pięciu pacjentów z prawidłową wartością Hb lub łagodną niedokrwistością na początku badania doświadczyło ciężkiej niedokrwistości do 204 tygodnia (3 w grupie filgotynib + MTX; która u 2 ustąpiła bez interwencji, 3 pacjentów wycofało się z badania) [10].

Neutropenia

Średnia (SD) liczba neutrofilii ($\times 10^3/\mu\text{l}$) wynosiła 6,1 (2,5) i 6,4 (2,5) na początku badania oraz 4,3 (1,7) i 4,2 (1,6) w 204. tygodniu odpowiednio w grupach stosujących filgotynib + MTX i filgotynib w monoterapii. U trzech pacjentów nastąpił wzrost nasilenia neutropenii do stopnia 3. do tygodnia 204; który ustąpił bez interwencji. U dwóch pacjentów nastąpił wzrost neutropenii od stopnia 0 do stopnia 4.; u 1 z tych pacjentów ustąpiła ona po czasowym przerwaniu leczenia filgotynibem, a filgotynib wznowiono bez nawrotu, natomiast 1 pacjent zrezygnował z udziału w badaniu [10].

Limfopenia

Średnia (SD) liczba limfocytów ($\times 10^3/\mu\text{l}$) wynosiła 1,9 (0,7) i 2,1 (0,8) na początku badania oraz 1,5 (0,6) i 1,5 (0,5) w 204. tygodniu odpowiednio w grupach stosujących filgotynib + MTX i filgotynib w monoterapii. Szesnastu pacjentów doświadczyło nasilenia limfopenii do stopnia 3. do tygodnia 204 (u 8 wyniki znormalizowały się podczas powtórnej oceny bez zmiany dawki MTX lub filgotynibu, 3 pacjentów miało współistniejące infekcje i/lub rozpoczęło przyjmowanie antybiotyków w czasie limfopenii, 4 przerwało udział w badaniu, a u 1 pacjenta wartości wahały się przez całe badanie). Jeden pacjent ze wzrostem do stopnia 4. pozostał w badaniu z ciągłą fluktuacją limfopenii pomiędzy stopniem 0–3 [10].

Trombocytopenia

Średnia (SD) liczba płytek krwi ($\times 10^3/\mu\text{l}$) wynosiła 321 (95) i 314 (88) na początku badania oraz 278 (72) i 275 (74) w 204. tygodniu odpowiednio w grupach stosujących filgotynib + MTX i filgotynib w monoterapii. Jeden pacjent miał małopłytkowość od 0 do 4 stopnia, która uległa normalizacji po powtórnej ocenie [10].

Zwiększony poziom kreatyniny

Średnie (SD) stężenia kreatyniny w surowicy (mg/dl) wyniosły 0,68 (0,15) i 0,69 (0,17) na początku badania oraz 0,79 (0,17) i 0,79 (0,17) w 204. tygodniu odpowiednio w grupach stosujących filgotynib + MTX i filgotynib w monoterapii. Jeden pacjent w grupie filgotynib + MTX doświadczył wzrostu poziomu kreatyniny do stopnia 3. do tygodnia 204, który uległ normalizacji w ciągu 4 miesięcy, podczas których odstawiono filgotynib na 12 dni [10].

Hiperlipidemia

Średnie (SD) poziomy cholesterolu całkowitego (mg/dl) wyniosły 191 (40) i 196 (41) na początku badania oraz 212 (47) i 225 (42) w 204. tygodniu odpowiednio w grupach stosujących filgotynib + MTX i filgotynib w monoterapii. U osiemnastu i 14 pacjentów nastąpiło nasilenie dyslipidemii z poziomu pożądanego do wysokiego odpowiednio w grupach stosujących filgotynib + MTX i filgotynib w monoterapii do tygodnia 204. U dwudziestu trzech i 14 pacjentów wystąpiło zwiększenie poziomu lipoprotein o małej gęstości / lipoprotein o dużej gęstości z optymalnego do wysokiego odpowiednio w grupach filgotynib + MTX i filgotynib w monoterapii do tygodnia 204. U 22 pacjentów wielokrotnie wystąpiło nasilenie dyslipidemii od optymalnego do wysokiego poziomu w okresie do 204. tygodnia [10].

Zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST)

Średnie (SD) wartości (U/L) dla aminotransferazy asparaginianowej (AST)/aminotransferazy alaninowej (ALT) wyniosły 20 (9)/18 (12) i 19 (9)/17 (11) na początku badania oraz 26 (15) /24 (17) i 25 (9)/22 (14) w 204. tygodniu, odpowiednio dla grup stosujących filgotynib + MTX i filgotynib w monoterapii. U sześciu pacjentów (1 leczony filgotynibem w monoterapii i 5 filgotynibem + MTX) wystąpił wzrost AST lub ALT do $>5-10x$ powyżej górnej granicy normy, do prawidłowych wartości wyjściowych do 204. tygodnia: u 4 pacjentów doszło do normalizacji się przy powtórnej ocenie bez zmian leków, 1 pacjent przerwał udział w badaniu, a 1 nadal miał fluktuacje poziomu aminotransferaz [10].

Redukcja dawki filgotynibu

Ogółem u 31/739 (4,2%) pacjentów wymagana była redukcja dawki filgotynibu, w tym u 24/739 (3,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych. U 15 pacjentów dawka filgotynibu została ponownie

zwiększona do 200 mg/na dobę - pięciu z tych pacjentów przeszło dodatkowe zmniejszenie dawki do 100 mg po początkowym wznowieniu do 200 mg [10].

6. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA FILGOTYNIBU

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania filgotynibu (Jyseleca®) przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań/zdarzeń niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych (opracowaniach wtórnych) oraz w opracowaniach, w tym uwzględniających pacjentów stosujących analizowaną interwencję we wskazaniach innych niż wnioskowane.

W celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania anakinry przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Health Canada* (HC),
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Ostatecznie, w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono następujące referencje:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) *Jyseleca*® [35],
- streszczenie oraz pełny raport EPAR dla RZS (Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające) dla produktu leczniczego *Jyseleca*® [36],
- Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego *Jyseleca*® (podsumowanie) [37],
- zestawienia raportów dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych do *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [38].

Dodatkowo przedstawiono wyniki zintegrowanej analizy danych z zakresu bezpieczeństwa filgotynibu, opisanej w publikacji Winthrop i wsp. 2021 [39].

Szczegółowe omówienie wyników i wniosków z opracowań uwzględnionych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa filgotynibu zaprezentowano w rozdziale 14.5, natomiast podsumowanie zamieszczono w rozdziale 6.1.

6.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA FILGOTYNIBU

Publikacje uwzględnione w dodatkowej analizie bezpieczeństwa stosowania filgotynibu stanowiły zróżnicowaną grupę dokumentów odnoszących się do zastosowania ocenianej interwencji w zarejestrowanych wskazaniach, tj. w populacji pacjentów z RZS, jak również u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego [35]-[39]. W uwzględnionych publikacjach substancja ta stosowana była w monoterapii, jak również w skojarzeniu z MTX.

Niezależnie od dawki oraz wskazania, do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas stosowania filgotynibu należały nudności (mdłości), zakażenie górnych dróg oddechowych (zakażenie nosa i gardła), zakażenie dróg moczowych i zawroty głowy [35], [36], [39]. Zasadniczo, ogólny profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita leczonych filgotynibem był spójny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów [35], [36]. Głównym problemem dotyczącym bezpieczeństwa, biorąc pod uwagę immunosupresyjne działanie filgotynibu, jest ryzyko infekcji. Najczęściej zgłaszane infekcje cechowały się łagodnym nasileniem (na przykład infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli i infekcje dróg moczowych), chociaż występowały również ciężkie infekcje i zgon z powodu infekcji. Przed rozpoczęciem stosowania filgotynibu należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia u pacjentów:

- z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem;
- narażonych na gruźlicę;
- z ciężkim lub oportunistycznym zakażeniem w wywiadzie;
- mieszkających lub podróżujących po terenach endemicznego występowania gruźlicy lub grzybic, lub
- ze współistniejącymi chorobami, które mogą predysponować do zakażeń.

Z uwagi na wyniki badań prowadzonych na modelach zwierzęcych, istnieje również obawa, że lek może zmniejszać płodność u mężczyzn – aktualnie prowadzone są badania kliniczne z udziałem mężczyzn [35], [36].

Wyniki zintegrowanej oceny profilu bezpieczeństwa filgotynibu [39], w której uwzględniono dane od 3691 pacjentów stosujących ten lek przez 6080,7 pacjento-lat (mediana okresu leczenia 1,6 roku, maksymalnie 5,6 lat), wskazują, że w okresie kontrolowanym placebo, zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE), w tym te o stopniu nasilenia ≥ 3 , występowały z porównywalną częstością jak u pacjentów otrzymujących placebo. W długim okresie obserwacji częstość TEAEs o ≥ 3 stopniu nasilenia skorygowana o ekspozycję (EAIR) wyniosły 6,4 na 100 pacjento-lat dla filgotynibu stosowanego w dawce 200 mg/dobę. Wskaźniki EAIR dla zgonów wyniosły 0,6/100 pacjento-lat dla filgotynibu w dawce 200 mg i placebo; z kolei długoterminowe EAIR wyniosły 0,5 na 100 pacjento-lat

dla wnioskowanej interwencji. EAIR dla poważnej infekcji wynosiły 3,9 i 2,4/100 pacjento-lat, odpowiednio dla filgotynibu 200 mg i placebo; długoterminowe EAIR wyniosły 1,6/100 pacjento-lat dla filgotynibu. EAIR dla poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych wynosiły 0 i 1,1/100 pacjento-lat dla filgotynibu w dawce 200 mg i placebo; natomiast długoterminowe EAIR wyniosły 0,4/100 pacjento-lat dla wnioskowanej interwencji. W okresie kontrolowanym placebo nie odnotowano przypadków żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej; a długoterminowy wskaźnik EAIR wyniósł 0,2/100 pacjento-lat dla filgotynibu w dawce 200 mg.

Podsumowując, wyniki dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa stosowania filgotynibu u dorosłych pacjentów **wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa oraz dobrą tolerancję leku. Dodatkowo, zarówno rodzaj, jak i częstość występowania zdarzeń niepożądanych u chorych z RZS są porównywalne do tych obserwowanych u pacjentów z innymi wskazaniami do stosowania filgotynibu.** Do najczęściej raportowanych zdarzeń/działań niepożądanych zaliczane są nudności i infekcje (w tym zapalenie górnych dróg oddechowych, nosogardzieli, dróg moczowych), oraz potencjalne zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich infekcji, w tym oportunistycznych czy reaktywacji utajonych wirusów, co jest typowe dla leków o działaniu immunosupresyjnym. Niezbędne jest przestrzeganie odpowiednich środków ostrożności zaleconych w ChPL Jyseleca®, informowanie pacjentów o możliwych działaniach niepożądanych w czasie stosowania tego preparatu oraz uważne monitorowanie chorych, zwłaszcza w przypadku długotrwałego stosowania.

7. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

W wyniku przeszukania medycznych baz danych (oprócz opracowań opisanych w rozdziałach 5.2 i 5.3) zidentyfikowano:

- 3 przeglądy systematyczne z meta-analizą: Olivera i wsp. 2020 [25], Alves i wsp. 2021 [26], Solipuram i wsp. 2021 [27];
- 7 przeglądów systematycznych bez meta-analzy: Rocha i wsp. 2021 [28], Nash i wsp. 2021 [29], Kerschbaumer i wsp. 2020 [30], Cantini i wsp. 2020 [31], Kerschbaumer i wsp. 2020 [32], Jegatheeswaran i wsp. 2019 [33], Evangelatos i wsp. 2021 [34];

dotyczących zastosowania filgotynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z RZS, po niepowodzeniu csDMARDs i/lub bDMARDs.

Ocenę metodologii przeglądów systematycznych dokonaną w skali AMSTAR 2 przedstawiono w rozdziale 14.10, natomiast szczegółowe omówienie wyników i wniosków z opracowań wtórnych zaprezentowano w rozdziale 14.6.

7.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W ramach niniejszej Analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach wtórnych autorstwa: Olivera i wsp. 2020 [25], Alves i wsp. 2021 [26], Solipuram i wsp. 2021 [27], Rocha i wsp. 2021 [28], Nash i wsp. 2021 [29], Kerschbaumer i wsp. 2020 [30], Cantini i wsp. 2020 [31], Kerschbaumer i wsp. 2020 [32], Jegatheeswaran i wsp. 2019 [33], Evangelatos i wsp. 2021 [34], które dotyczyły zastosowania filgotynibu w leczeniu pacjentów dorosłych z RZS i spełniały predefiniowane kryteria włączenia do Analizy klinicznej.

Analiza wyników i wniosków z przeglądów systematycznych [28], [29], [30], [32], [33] wykazała skuteczność terapii inhibitorami JAK, w tym filgotynibem, w różnych populacjach pacjentów z RZS – nieleczonych wcześniej DMARDs, jak i z niewystarczającą odpowiedzią na csDMARDs i/lub bDMARDs. Stwierdzono korzyść ze stosowania inhibitorów JAK zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z csDMARDs, zwłaszcza MTX [29]. Wszystkie inhibitory JAK uwzględnione w przeglądzie [28] pozwoliły uzyskać dobre wyniki w zakresie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20, 50, 70.

Skuteczność terapii filgotynibem udowodniono w dwóch randomizowanych badaniach kontrolnych fazy II. W badaniu DARWIN 2 porównano monoterapię filgotynibem z placebo u pacjentów z niezadowolającą odpowiedzią na MTX. Odpowiedź na leczenie mierzona wg ACR20, w 12 tygodniu wyniosła: 73% vs 29% dla kolejno filgotynibu 200 mg raz dziennie i placebo. W badaniu DARWIN 1, w którym populację również stanowili pacjenci z niezadowolającą odpowiedzią na MTX, filgotynib w skojarzeniu z MTX wykazał przewagę nad MTX z placebo, a wskaźnik odpowiedzi na leczenie ACR20 w

12 tygodniu wynosił 69% vs 44% dla filgotynibu 200 mg raz dziennie vs placebo [30], [32], [33]. Filgotynib w badaniu FINCH 2 indukował dobrą odpowiedź terapeutyczną nawet u pacjentów, którzy wcześniej stosowali trzy lub więcej bDMARDs [28].

W badaniu bezpośrednio porównującym filgotynib w skojarzeniu z MTX i adalimumab w skojarzeniu z MTX wykazano nie gorszą skuteczność filgotynibu w dawce 200 mg ocenianą na podstawie skali DAS28 (tj. niską aktywność choroby definiowaną jako wynik DAS28 <3,2), niemniej jednak ze względu na projekt badania nie była możliwa ocena wyższości filgotynibu +MTX nad adalimumabem +MTX [29].

Nie udowodniono lepszej skuteczności inhibitorów JAK (baricytynibu i filgotynibu) w monoterapii w porównaniu z monoterapią MTX u pacjentów nieprzyjmujących wcześniej MTX [29]. W przeglądzie systematycznym [29] podkreślono wyższą skuteczność terapii skojarzonej csDMARD z inhibitorem JAK niż monoterapii. Inhibitory JAK stanowią ważną alternatywę w leczeniu RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego nawet po niepowodzeniu leczenia skojarzonego z csDMARDs i bDMARDs [28]. Badania bezpośrednio porównujące terapię inhibitorami JAK i preparatami anty-TNF nie wykazały klinicznie istotnej różnicy w efektywności danych grup leków [32]. W opinii autora opracowania [29], obecnie nie ma również dowodów na to, aby któryś z inhibitorów JAK był skuteczniejszy (pod względem klinicznym, funkcjonalnym i strukturalnym) względem innego.

Terapia inhibitorami JAK wiąże się ze zwiększonym ryzykiem infekcji, szczególnie półpaśca [25], [26], [28], [30], [33]. Przypadki reaktywacji wirusa półpaśca obserwowano w wyniku stosowania inhibitorów JAK badanych w leczeniu RZS i uwzględnionych w przeglądzie [33]. W opracowaniu [26] oceniano różnice dotyczące częstości występowania jakichkolwiek infekcji w przypadku stosowania różnych inhibitorów JAK. Wstępne analizy wykazały zmniejszenie ryzyka wystąpienia półpaśca wśród populacji pacjentów leczonych filgotynibem w porównaniu z chorymi przyjmującymi adalimumab, etanercept, baricytynib, tofacytynib i upadacytynib, ale nie uzyskano potwierdzenia tych wyników w analizie wrażliwości. Różnice w zakresie ryzyka wystąpienia infekcji ogółem między terapią filgotynibem a baricytynibem, tofacytynibem, upadacytynibem, adalimumabem i MTX były nieistotne statystycznie. W przypadku ciężkich infekcji również nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy terapiami filgotynibem a baricytynibem, tofacytynibem, upadacytynibem, adalimumabem, etanerceptem i MTX. Nie wykazano różnic między filgotynibem, a komparatorami (adalimumabem, MTX, baricytynibem, upadacytynibem, tofacytynibem) w zakresie ryzyka wystąpienia gruźlicy. Ryzyko wystąpienia infekcji wydaje się podobne w przypadku wszystkich uwzględnionych w meta-analizie inhibitorów JAK, ale wymaga to potwierdzenia w badaniach postmarketingowych. W przeglądzie systematycznym [27] stwierdzono, że skojarzone leczenie inhibitorami JAK z MTX nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworu złośliwego w porównaniu z monoterapią MTX u chorych na RZS. Nie wykazano również zwiększonego ryzyka występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych i zgonów między porównywanymi populacjami. Powyższe wyniki były spójne dla wszystkich badań uwzględnionych w opracowaniu [27], co sugeruje akceptowalny profil

bezpieczeństwa terapii skojarzonej inhibitora JAK z MTX. Wykazano niskie ryzyko wystąpienia gruźlicy u pacjentów z RZS leczonych filgotynibem, baricytynibem, tofacytynibem i upadacytynibem [31].

Podsumowując, wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych są spójne z rezultatami uzyskanymi w ramach niniejszej Analizy klinicznej, ponieważ opierają się na ogół na tych samych badaniach dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania filgotynibu w populacji pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

8. DYSKUSJA

Reumatoidalne zapalenie stawów jest przewlekłą, zapalną, układową chorobą tkanki łącznej o podłożu immunologicznym. Choroba ta charakteryzuje się zapaleniem zazwyczaj symetrycznych, drobnych stawów rąk i stóp stawów – pojawia się bolesność (stawu podczas ucisku, obrzęk stawu i tkanek okołostawowych, wysięk w stawie, bez zaczerwienienia skóry. Bólom i obrzękom stawów towarzyszy sztywność poranna wywołana gromadzeniem się płynu obrzękowego w zmienionych zapalnie tkankach podczas snu. Ponadto obserwuje się występowanie zmian pozastawowych i powikłań układowych, prowadzących do niepełnosprawności i zwiększających ryzyko przedwczesnego zgonu. Przebieg RZS może być bardzo różny, od postaci łagodnych, w których następują długotrwałe remisje i powolna destrukcja stawów, do postaci bardzo ciężkich, agresywnych, opornych na leczenie [93], [108].

Etiologia RZS nie została dotychczas wystarczająco poznana; uważa się, że w patogenezie tego schorzenia rolę odgrywają interakcje między czynnikami genetycznymi, infekcyjnymi i środowiskowymi. To ostatecznie wyzwała przewlekłą odpowiedź zapalną, która jest skierowana głównie na tkankę maziową stawów i obejmuje złożone szlaki sygnałowe, w tym z udziałem kinaz Janusowych (JAK) [93].

Diagnostyka RZS opiera się na stwierdzeniu bólu i obrzęku (zapalenia) stawów, ich lokalizacji i rodzaju zajętych stawów, czasie trwania zapalenia stawów oraz zwiększeniu poziomu laboratoryjnych markerów aktywności choroby takich jak CRP i ESR, a także obecności autoprzeciwciał występujących w tej chorobie takich jak czynnik reumatoidalny (RF) i przeciwciała przeciwcytrulinowe (anty-CCP, anty-ACPA). Wszystkie te parametry uwzględnione są w aktualnie obowiązujących kryteriach diagnostycznych dla RZS wg EULAR/ACR z 2010 roku [108], [109].

Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami EULAR u pacjentów z RZS pierwszą linię leczenia stanowią csDMARDs: metotreksat (preferowany) lub leflunomid, sulfasalazyna i leki antymalaryczne. U pacjentów, u których nie uzyskano remisji lub niskiej aktywności choroby za pomocą terapii klasycznych, kolejną linię leczenia stanowią bDMARDs lub tsDMARDs. Jeśli leczenie bDMARD lub tsDMARD nie powiodło się, należy rozważyć leczenie innym bDMARD lub tsDMARD; jeśli terapia jednym inhibitorem TNF nie powiodła się, można zastosować lek o innym mechanizmie działania lub drugi inhibitor TNF [94], [109].

Częstość występowania RZS w Polsce została oszacowana na 0,9% w populacji ogólnej (95% CI: 0,6–1,2%), przy czym choroba ta częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn. Pacjenci z RZS żyją kilka lat krócej w porównaniu do populacji ogólnej, głównie z powodu powikłań i współistniejących chorób sercowo-naczyniowych [94].

Z uwagi na relatywnie wysoką częstość występowania, choroby zapalne stawów, w tym RZS, stanowią istotny problem zdrowotny i społeczny. Zbyt późno i niewłaściwie leczone prowadzą do upośledzenia sprawności i kalectwa oraz wykluczenia społecznego, w tym zawodowego [94].

W celu zmniejszenia kosztów społeczno-ekonomicznych choroby niezbędna jest wczesna diagnoza i wprowadzenie odpowiedniego leczenia. Oprócz wysokich kosztów bezpośrednich, RZS generuje także wysokie koszty pośrednie, wynikające z niezdolności do pracy czy przedwczesnego zgonu; wydatki te mogą przewyższać koszty bezpośrednie [110], [111]. Co istotne, analizy ekonomiczne z wielu krajów europejskich wykazały zmniejszenie kosztów bezpośrednich takich jak farmakoterapia, hospitalizacje pacjenta i leczenie operacyjne dzięki wczesnemu wykryciu tej choroby i włączeniu skutecznego leczenia. Ponadto wczesne rozpoznanie i leczenie RZS umożliwia dłuższe utrzymanie chorych na rynku pracy. Według badań światowych, w przypadku zbyt późnego rozpoznania i leczenia po 5 latach choroby pracuje 50% chorych a po 10 tylko 20% [96]. Stąd też, dostępność skutecznych terapii pozwalających na relatywnie szybkie uzyskanie remisji, z zachowaniem możliwie największego poziomu funkcjonalności chorych jest kluczowe, nie tylko ze względu na dobro pacjentów, ale także obniżenie obciążenia ekonomicznego i społecznego.

Aktualnie pacjenci cierpiący RZS w Polsce mają dostęp do terapii biologicznych i tsDMARDs w ramach programu lekowego B.33.: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”, w ramach którego refundowane są [101]:

- tsDMARDs tj. inhibitory JAK: baricytynib, tofacytynib i upadacytynib;
- bDMARDs: inhibitory TNF-alfa - adalimumab, certolizumab, etanercept, infliksymab, golimumab, blokery interleukiny 6 - tocilizumab oraz przeciwciało anti-CD20 – rytuksymab.

Dostęp do skutecznej terapii indukującej szybką odpowiedź na leczenie jest niezwykle istotny przede wszystkim ze względu na konieczność zapobiegania długotrwałym skutkom chorób reumatycznych, takich jak RZS. Ponadto w związku ze złożonym patomechanizmem i zróżnicowanym obrazem klinicznym RZS oraz osobniczo zmienną odpowiedzią i tolerancją leczenia, wciąż **istnieje potrzeba opracowywania i wdrażania nowych terapii o różnym mechanizmie działania [89]. Dostęp do wielu inhibitorów JAK może pozwolić w ramach indywidualizacji postępowania na znalezienie optymalnej terapii dla danego pacjenta. Personalizacja i dostęp do różnorodnych form terapii są kluczowe, ze względu na fakt, iż w przypadku chorób reumatycznych (w tym RZS), zbyt późne lub niewłaściwie dobrane leczenie prowadzić może do poważnego, często nieodwracalnego, upośledzenia sprawności [112].**

Celem niniejszej Analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Jyseleca® (filgotynib, 200 mg, tabletki powlekane) stosowanego u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS):

- u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, w monoterapii lub terapii skojarzonej lub po niepowodzeniu terapii metotreksatem (MTX) w postaci doustnej lub podskórnej, u pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy lub
 - z niepowodzeniem leczenia inhibitorem/-ami TNF alfa lub tocilizumabem lub rytuksymabem lub inhibitorem/-ami JAK (tj. lekiem [lekami] refundowanymi w ramach programu lekowego B.33);
- zgodnie z kryteriami włączenia/wykluczenia w proponowanym, zmodyfikowanym programie lekowym B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” [92].

Filgotynib jest konkurencyjnym względem adenozynotrójfosforanu (ATP) oraz **odwracalnym inhibitorem JAK**. W badaniach biochemicznych filgotynib preferencyjnie hamował aktywność JAK1 i wykazywał > 5-krotnie większy potencjał działania względem JAK1 w porównaniu z JAK2, JAK3 i TYK2. W badaniach na komórkach ludzkich filgotynib hamował regulowaną przez JAK1/JAK3 eferentną sygnalizację heterodimerskich receptorów cytokinowych dla interleukiny (IL)-2, IL-4 i IL-15, regulowanej przez JAK1/2 IL-6 oraz regulowanych przez JAK1/TYK2 interferonów typu I, z selektywnością czynnościową względem receptorów cytokinowych sygnalizujących za pośrednictwem par JAK2 lub JAK2/TYK2. GS-829845, główny metabolit filgotynibu, był około 10-krotnie mniej aktywny niż filgotynib w oznaczeniach in vitro, jednocześnie wykazując podobną preferencyjną aktywność hamującą JAK1 [35].

Produkt leczniczy Jyseleca® (filgotynib) po raz pierwszy uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej relatywnie niedawno, bo 24 września 2020 roku, we wskazaniu obejmującym leczenie aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków DMARDs jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy Jyseleca® można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX). Następnie, w 2021 roku zarejestrowane zostało kolejne wskazanie dla rozpatrywanej interwencji, tj. leczenie dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których występuje niewystarczająca odpowiedź na leczenie, którzy już nie odpowiadają na leczenie lub u których występuje nietolerancja na terapię konwencjonalną lub na lek biologiczny [35]. Analizowaną populację [92] **zawężono** względem zarejestrowanego wskazania do pacjentów z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło **niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi**, takimi jak metotreksat, leflunomid,

sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 3 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) lub **po niepowodzeniu terapii metotreksatem** w postaci doustnej lub podskórnej, która była zastosowana przez co najmniej 3 miesiące u pacjentów z **występowaniem czynników złej prognozy** zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami EULAR. U pacjentów wymagana jest **duża aktywność choroby**, udokumentowana w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy. Dużą aktywność choroby stwierdza się, gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów:

- wartość DAS28 (ang. *Disease activity score in 28 joints*; wskaźnik aktywności choroby mierzony dla 28 stawów) – większa niż 5,1

albo

- wartość DAS (ang. *Disease activity score*; wskaźnik aktywności choroby) – większa niż 3,7

albo

- wartość SDAI (ang.) – większa niż 26.

Ponadto założono możliwość stosowania filgotynibu u pacjentów z niepowodzeniem leczenia jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem lub rytuksymabem lub baricytynibem lub tofacytynibem (tj. innymi lekami refundowanymi w ramach programu lekowego B.33) [92].

W niniejszej analizie zidentyfikowano i uwzględniono łącznie:

- 1 randomizowane badanie kliniczne FINCH 1 [1]-[4], zawierające bezpośrednie porównanie filgotynibu z adalimumabem w populacji pacjentów z RZS z niezadowolającą odpowiedzią na MTX;
- 1 randomizowane badanie kliniczne FINCH 2 [5]-[8] zawierające bezpośrednie porównanie filgotynibu z placebo w populacji pacjentów z RZS z niezadowolającą odpowiedzią na bDMARDs;
- 1 badanie nierandomizowane DARWIN 3 [10]-[12] dotyczące długoterminowej skuteczności filgotynibu w populacji pacjentów z niezadowolającą odpowiedzią na MTX;
- 2 porównania pośrednie z dopasowaniem populacji, dotyczące porównania filgotynibu z komparatorami głównymi (inhibitorami JAK): Maple Health Group 2020 [13] (dostarczone przez Zamawiającego) oraz Gharaibeh i wsp. 2020 [14];
- 19 przeglądów systematycznych, w tym:
 - 12 przeglądów systematycznych z meta-analizą: Gordon i wsp. 2019 [15], [18], Gordon i wsp. 2020 [16], [18]; Gordon i wsp. 2020 [17], [18] (dostarczone przez Zamawiającego), Lee i Song 2020 [19], Lee i Song 2020 [20], Lee i Song 2020a [21], Lee i Song 2020b [23], Lee i Song 2020c [22], Best i wsp. 2021 [24], Olivera i wsp. 2020 [25], Alves i wsp. 2021 [26], Solipuram i wsp. 2021 [27];
 - 7 przeglądów systematycznych bez meta-analizy: Rocha i wsp. 2021 [28], Nash i wsp. 2021 [29], Kerschbaumer i wsp. 2020 [30], Cantini i wsp. 2020 [31], Kerschbaumer i wsp. 2020 [32], Jegatheeswaran i wsp. 2019 [33], Evangelatos i wsp. 2021 [34].

Nie zidentyfikowano badań dla wnioskowanej interwencji przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej, co stanowi pewne ograniczenie analizy, niemniej jednak wynika to z faktu, że filgotynib w leczeniu RZS uzyskał dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej relatywnie niedawno bo w 2020 roku [35].

Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego przeprowadzona z zastosowaniem narzędzia *Cochrane Collaboration* wykazała niskie ryzyko w przypadku zarówno badania FINCH 1 [1]-[4] jak i FINCH 2 [5]-[8]. Jakość badania wieloramiennego DARWIN 3 [10]-[12] oceniono jako średnią w skali NOS. Jakość metodologiczną przeglądów systematycznych oceniono jako krytycznie niską w skali AMSTAR II, za wyjątkiem opracowań Alves i wsp. 2021 [26] i Solipuram i wsp. 2021 [27], w przypadku których jakość oceniono jako niską. Niemniej jednak należy zaznaczyć, że z powodu braku dostępu do danych z pełnym opisem metodologii opracowań z NMA Gordon i wsp. 2019 [15], Gordon i wsp. 2020 [16], [18]; Gordon i wsp. 2020 [17], [18], przeprowadzona ocena w skali AMSTAR II może nie odzwierciedlać ich rzeczywistej jakości metodologicznej. Co istotne, wspomniane NMA zostały uwzględnione w dokumentacji NICE dotyczącej oceny stosowania filgotynibu w populacji pacjentów z RZS [18].

W badaniach dla filgotynibu FINCH 1 [1]-[4], FINCH 2 [5]-[8] i DARWIN 3 [10]-[12], uwzględnionych w analizie, uczestniczyli dorośli pacjenci (w wieku ≥ 18 lat) z RZS, zdiagnozowanym na podstawie kryteriów ACR/EULAR z 2010 roku. W badaniu FINCH 1 [1]-[4] byli to chorzy z aktywnym RZS, o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [umiarkowaną lub dużą aktywnością choroby] definiowanym jako ≥ 6 opuchniętych stawów i ≥ 6 tkliwych stawów (w momencie wizyt przesiewowych i dnia 1) pomimo terapii MTX przez ≥ 12 tygodni i stałej dawce 7,5-25 mg/tydzień przez ≥ 4 tygodnie. Biorąc pod uwagę wyjściową charakterystykę pacjentów, średnia wartość SDAI wynosiła ponad 40, co zgodnie z proponowanym programem lekowym B.33, jest uznawane za dużą aktywność choroby (tj. wartość SDAI większa niż 26). Ponad 97% pacjentów nie stosowało wcześniej leczenia biologicznego a średni poziom białka CRP wynosił 16 mg/l, zatem był wysoki a liczba tkliwych stawów z 68 ocenianych, wynosiła średnio 24. Dane te mogą wskazywać, że u chorych tych występowały czynniki złej prognozy, co jest zgodne z zapisami proponowanego programu lekowego.

W badaniu FINCH 2 [5]-[8] również uczestniczyli pacjenci z aktywnym RZS, o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [umiarkowaną lub dużą aktywnością choroby] z m.in. ≥ 6 obrzękniętych stawów (SJC66; średnio 17-18) i ≥ 6 tkliwych stawów (TJC68; średnio 26-28) w czasie wizyt przesiewowych i *baseline*, pomimo stosowania csDMARDs i nieodpowiednią odpowiedzią lub nietolerancją na 1 lub więcej wcześniej stosowanych bDMARDs. Wyjściowo średni wynik SDAI wynosił ponad 42. Około 25 % pacjentów stosowało wcześniej aż ≥ 3 leki biologiczne, a główną przyczyną przerwania terapii u większości pacjentów był brak skuteczności. Niemniej jednak w badaniu nie uwzględniano chorych leczonych z niepowodzeniem inhibitorami JAK.

W przypadku badania DARWIN 3 [10]-[12], rekrutowano pacjentów po niepowodzeniu terapii MTX, uczestniczących wcześniej w kontrolowanych placebo badaniach DARWIN 1 [73] i DARWIN 2 [76].

W badaniach dla komparatorów, uwzględnionych w kluczowych przeglądach systematycznych z meta-analizą sieciową Gordon i wsp. 2019 [15], [18], Gordon i wsp. 2020 [16], [18]; Gordon i wsp. 2020 [17], [18], Lee i Song 2020 [19], Lee i Song 2020 [20], Lee i Song 2020a [21], Lee i Song 2020b [23], Lee i Song 2020c [22], Best i wsp. 2021 [24] oraz analizach MAIC [13], [14], podobnie jak w badaniach dla filgotynibu, również uczestniczyli pacjenci dorośli z RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii csDMARDs lub bDMARDs.

Podsumowując, w przypadku badań pierwotnych dla filgotynibu ogólną reprezentatywność populacji należy uznać za wysoką, podobnie jak w badaniach dla komparatorów głównych i dodatkowych, uwzględnionych w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych z NMA, jak i porównaniach MAIC.

Zgodnie z ChPL Jyseleca® [35] i wnioskowanym dawkowaniem, zalecana dawka filgotynibu u dorosłych pacjentów to 200 mg raz na dobę, w postaci tabletek powlekanych. Wnioskowana interwencje można stosować w skojarzeniu z MTX, w sytuacji przeciwwskazań do stosowania z MTX – w monoterapii. W przypadku komparatorów głównych (inhibitorów JAK) i komparatorów dodatkowych (leków biologicznych) dawkowania są zgodne z odpowiednimi Charakterystykami refundowanych w Polsce produktów leczniczych [115]-[125] (szczegóły w Aneksie do APD [89] oraz rozdz. 3 analizy klinicznej).

W zidentyfikowanych badaniach FINCH 1 [1]-[4], FINCH 2 [5]-[8] i DARWIN 3 [10]-[12] dedykowanych populacji pacjentów z RZS, filgotynib stosowany był w dawkowaniu zgodnym z wnioskowanym (tj. z ChPL® Jyseleca) tj. 200 mg/1x dobę, w skojarzeniu z csDMARD – przede wszystkim MTX. Dodatkowo w badaniu DARWIN 3 [10]-[12], w jednej z grup filgotynib stosowano w monoterapii. Dawkowanie aktywnego komparatora w badaniu FINCH 1 [1]-[4], tj. adalimumabu również było zgodne z refundowanym/zarejestrowanym (40 mg, co 2 tygodnie) [120]. W przypadku pozostałych komparatorów, w większość przeglądów systematycznych i analizach MAIC uwzględniano przede wszystkim zarejestrowane dawkowania.

Zatem ogólną reprezentatywność interwencji i komparatorów w badaniach pierwotnych, jak również analizach MAIC i przeglądach systematycznych z NMA należy ocenić wysoko.

Na podstawie powyższych informacji (reprezentatywności populacji i interwencji) można więc stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionej próbie klinicznej jest:

- **wysokie w subpopulacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia MTX/csDMARDs;**

- **stosunkowo wysokie w subpopulacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia csDMARDs i bDMARDs (brak danych w subpopulacji ni niepowodzeniu terapii inhibitorami JAK).**

Długość okresu obserwacji i leczenia w przypadku badań randomizowanych FINCH 1 [1]-[4] i FINCH 2 [5]-[8] wynosił odpowiednio 52 i 24 tygodnie. W programie lekowym B.33 pierwszą ocenę skuteczności terapii dla wszystkich leków w populacji pacjentów z RZS przeprowadza się po 3 miesiącach (około 12 tygodni), zatem okres leczenia wynoszący co najmniej 3 miesiące wydaje się być niezbędnym minimum do wstępnej oceny odpowiedzi na leczenie. Niemniej jednak, w czasie terapii może wystąpić wtórna utrata odpowiedzi, stąd istotny aspekt stanowi analiza skuteczności i bezpieczeństwa w dłuższych okresach obserwacji. W badaniu DARWIN 3 [10]-[12], oceniano długofalowe efekty terapii filgotynibem - okres leczenia i obserwacji wynosił średnio 3,55 roku dla pacjentów stosujących filgotynib+MTX (maksymalnie 5,6 roku) i 3,38 roku dla pacjentów leczonych filgotynibem w monoterapii (maksymalnie 5,4 roku), w momencie analizy danych w kwietniu 2019 roku. W momencie analizy danych, 440 (59,5%) pacjentów otrzymywało filgotynib przez okres ≥ 4 lat, przy czym 401 (54,3%) pacjentów nadal brało udział w badaniu, zatem okres leczenia i obserwacji w badaniu DARWIN 3 [10]-[12] można uznać za długi.

W badaniach włączonych do analizy klinicznej, skuteczność terapii filgotynibem oceniano przy wykorzystaniu kluczowych dla omawianej jednostki chorobowej punktów końcowych. Przewlekły i układowy charakter RZS wymaga oceny wielu domen choroby. Wskaźniki złożone, takie jak odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20, są cenne w ocenie zmian w aktywności choroby. W badaniach III fazy FINCH1 i FINCH 2, ACR20 wybrano jako główny punkt końcowy. Jako ważny miernik odpowiedzi na leczenie u pacjentów z RZS, ACR20 jest powszechnie stosowany w badaniach klinicznych w tym obszarze choroby, w tym dla innych inhibitorów JAK. Oprócz ACR20 oceniano bardziej rygorystyczne wskaźniki odpowiedzi ACR50 i ACR70, a także istotne klinicznie drugorzędowe punkty końcowe, takie jak DAS28-CRP (w tym niską aktywność choroby i remisję), kliniczny wskaźnik aktywności choroby (CDAI), uproszczony wskaźnik aktywności choroby (SDAI), a także jakość życia związaną ze zdrowiem [113], [114].

W ramach ww. złożonych punktów końcowych oceniano także poziomy CRP oraz ESR, które stanowią surogatowe punkty końcowe. Są one jednak ściśle związane z istotnymi klinicznie punktami końcowymi – ich wartości zawierające się w granicach normy należą do kryteriów świadczących o braku aktywności choroby [114], [89].

W analizie profilu bezpieczeństwa brano pod uwagę przede wszystkim ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych (w tym zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu oraz zgonu z powodu zdarzeń/działań niepożądanych. Co istotne, oceniano również

wystąpienia zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania we wnioskowanej populacji chorych, takich jak infekcje (w tym ciężkie, oportunistyczne), które często występują podczas terapii lekami o działaniu immunosupresyjnym, a także MACE (poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe), ponieważ u pacjentów z RZS występuje zwiększone ryzyko tego typu zdarzeń [89].

Wszystkie wymienione punkty końcowe z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa pozwalają na właściwą ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

Badanie RCT FINCH 1 [1]-[4] było jedynym zidentyfikowanym badaniem, w którym filgotynib (w dawce 200 mg/1x dobę oraz 100 mg/1x dobę⁵) porównywano z aktywną terapią – adalimumabem, będącym inhibitorem TNF, stanowiącym dodatkowy komparator w Analizie klinicznej. Ponadto w badaniu FINCH 1 [1]-[4] w drugim ramieniu kontrolnym wnioskowaną interwencję porównywano z placebo. Obie dawki filgotynibu były istotnie lepsze od placebo pod względem wskaźnika odpowiedzi ACR20 i hierarchicznych kluczowych drugorzędowych punktów końcowych oceniających nasilenie/objawy RZS, remisję choroby, funkcjonowanie fizyczne i uszkodzenia strukturalne.

Podobne zależności uzyskano w badaniach RCT II fazy (DARWIN 1 [73] i DARWIN 2 [76]⁶) dla filgotynibu stosowanego z MTX lub w monoterapii w porównaniu z placebo u pacjentów z nieodpowiednią odpowiedzią na MTX oraz w badaniu III fazy FINCH 2 [5]-[8] przeprowadzonym w populacji pacjentów z nieodpowiednią odpowiedzią na bDMARDs. Wyższość innych inhibitorów JAK nad placebo wykazano także w badaniach dla np. baricytynibu (RA-BUILD) [127] czy upadacytynibu (SELECT-COMPARE) [128]. Skuteczność kliniczna filgotynibu w dawce 200 mg 1x dobę była nie gorsza niż adalimumabu dla odsetka pacjentów z DAS28(CRP) $\leq 3,2$ w 12. tygodniu terapii jak również nie gorsza w analizach eksploracyjnych dla niskiej aktywności choroby wg kryteriów CDAI i remisji choroby. Rozpatrując wartości p dla uzyskanych wyników, skuteczność filgotynib była porównywalna lub korzystniejsza od adalimumabu, jednakże należy zaznaczyć, że projekt badania FINCH-1 nie zakładał wykazania wyższości filgotynibu nad adalimumabem, co utrudnia wnioskowanie [1]-[4].

Jedynym badaniem dla filgotynibu zidentyfikowanym w populacji pacjentów wcześniej leczonych bDMARDs, jak wcześniej wspomniano, było badanie FINCH 2 [5]-[8], kontrolowane placebo. Należy zaznaczyć, że pacjenci z aktywnym RZS, opornym na terapię bDMARD są szczególną grupą, w przypadku której leczenie bywa trudniejsze a kolejne linie leczenia są na ogół mniej skuteczne, zwłaszcza w przypadku niepowodzenia kilku wcześniejszych terapii. W związku z tym w badaniu FINCH 2 [5]-[8] randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją ze względu na liczbę wcześniej stosowanych terapii bDMARDs. Co istotne, wskaźniki odpowiedzi ACR20 na filgotynib były niezależne od liczby wcześniejszych bDMARD i wynosiły 70,3% u pacjentów wcześniej leczonych 3 lub więcej bDMARDs, podczas gdy w całej populacji wynosiły 66%, co świadczy o skuteczności wnioskowanej interwencji również w subpopulacji pacjentów wcześniej intensywnie leczonych.

⁵ Dawkowanie nie stanowiące celu analizy.

⁶ Badania nieuwzględnione bezpośrednio w Analizie klinicznej z uwagi na porównanie z nieodpowiednim komparatorem, niemniej jednak wyniki tych badań uwzględniono w zidentyfikowanych meta-analizach sieciowych/przeglądach systematycznych.

Profil bezpieczeństwa filgotynibu w badaniu FINCH 1 [1]-[4] był porównywalny z adalimumabem, pod względem częstości występowania TEAE, ciężkich TEAE, przerwania leczenia z powodu TEAE, zgonów jak również najczęściej notowanych zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania, takich jak infekcje (w tym oportunistyczne, reaktywacje utajonych wirusów), MACE, nowotworów złośliwych czy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Co istotne, wykazano również brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ww. aspektów związanych z bezpieczeństwem w badaniu FINCH 2 [5]-[8] dla porównania filgotynibu z placebo.

W grupach otrzymujących filgotynib zaobserwowano głównie łagodne wzrosty aktywności kinazy kreatynowej i aminotransferaz; jednak wzrosty większe niż $\times 3$ GGN były rzadkie. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów JAK, przejściowy i objawowy wzrost wartości kinazy kreatynowej był częstszy w grupach filgotynibu; nie wymagały jednak żadnej interwencji [1], [5].

Co istotne, dane z długofalowego badania DARWIN 3 [10]-[12] wskazują na długoterminowe bezpieczeństwo, tolerancję i trwałą odpowiedź na filgotynib w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią RZS i niewystarczająca odpowiedź na MTX. Nie było znaczących różnic w zakresie bezpieczeństwa między pacjentami otrzymującymi filgotynib w dawce 200 mg w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX. Ponadto nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa związanych ze stosowaniem filgotynibu.

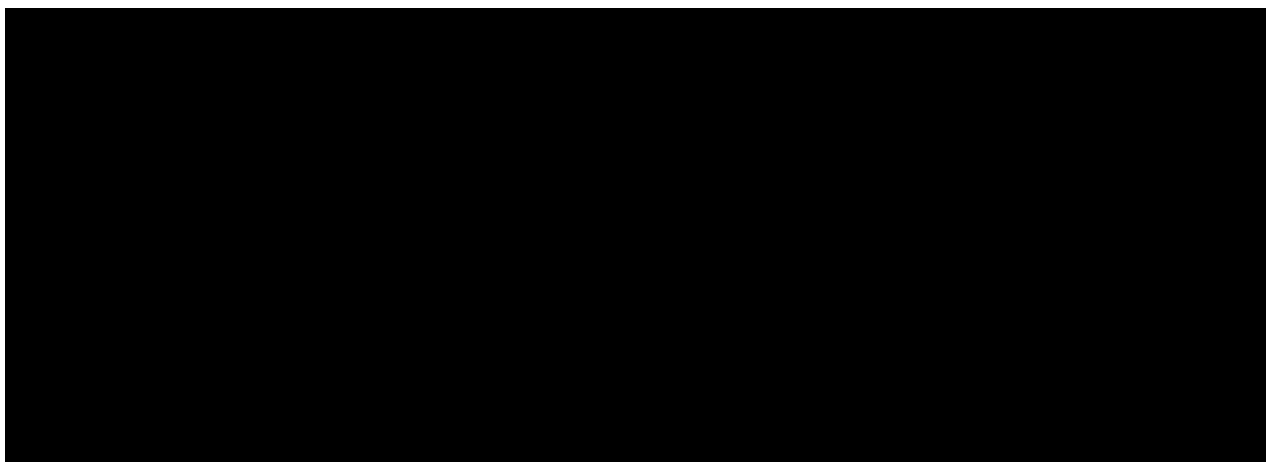
Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efekty stosowania filgotynibu względem głównych (baricytynibu, tofacytynibu, upadacytynibu) i pozostałych, dodatkowych komparatorów (etanerceptu, tocilizumabu, infliksymabu, golimumabu, certolizumabu i rytuksymabu) we wnioskowanych subpopulacjach pacjentów z RZS, co stanowi istotne ograniczenie analizy. W związku z tym zdecydowano o przedstawieniu wyników dostępnych przeglądów systematycznych z NMA - Gordon i wsp. 2019 [15], [18], Gordon i wsp. 2020 [16], [18]; Gordon i wsp. 2020 [17], [18], Lee i Song 2020 [19], Lee i Song 2020 [20], Lee i Song 2020a [21], Lee i Song 2020b [23], Lee i Song 2020c [22], Best i wsp. 2021 [24] oraz analiz MAIC [13], [14].

Wyniki każdej meta-analizy sieciowej są zawsze obarczone pewnym niemożliwym do ominięcia błędem metodycznym w postaci porównania poprzez komparator pośredni dwóch różnych doświadczeń klinicznych, co może następnie przełożyć się na ograniczenie wiarygodności otrzymanych wyników. Stąd też w przypadku porównania z adalimumabem, bardziej wiarygodne są wyniki badania RCT FINCH, zawierającego bezpośrednie porównania filgotynibu z tym lekiem.

Pomimo ograniczeń wynikających z samego porównania pośredniego dla pozostałych komparatorów, są to jedyne dostępne dane dotyczące porównania wnioskowanej interwencji z komparatorami.

Należy przy tym zaznaczyć, że również podobna sytuacja miała miejsce w przypadku komparatorów dla filgotynibu [16] – w badaniach klinicznych leki te, stosowane w skojarzeniu z csDMARDs,

porównywano najczęściej z placebo w skojarzeniu z csDMARDs lub w pojedynczych przypadkach – z adalimumabem+csDMARDs.



Niemniej jednak w przypadku niektórych punktów końcowych wyniki [istotności statystyczne] uzależnione są od zastosowanego podejścia analitycznego – porównania zakotwiczonego lub niezakotwiczonego, zatem zasadnym wydaje się konserwatywne założenie o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie filgotynibu względem 3 inhibitorów JAK. Należy przy tym zaznaczyć, że jakkolwiek w porównaniu MAIC dopasowanie populacji prowadzono głównie z uwzględnieniem licznych cech pacjentów, tj. płci, wieku, rasy, ogólnego nasilenia choroby w ocenie pacjenta, liczby tkliwych i obrzękniętych stawów czy poziomu białka CPR, to ze względu na wysoki wpływ na efektywną wielkość próby nie uwzględniono np. wartości DAS28, co może stanowić potencjalne ograniczenie tej analizy.

W analizie wykorzystano również wyniki meta-analiz sieciowych otrzymanych od Zamawiającego - Gordon i wsp. 2020 [16], [18] oraz Gordon i wsp. 2020 [17], [18], zawierających porównanie filgotynibu z głównymi i dodatkowymi komparatorami, których wcześniejsze wersje zostały wykorzystane w dokumentacji złożonej wraz z wnioskiem o ocenę filgotynibu do brytyjskiej Agencji NICE [18]. W opracowanych tych oceniano skuteczność filgotynibu względem komparatorów w zakresie wskaźnika odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR (20/50/70), odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR oraz remisji choroby we DAS28-CRP (tj. wynik <2,6).

W populacji pacjentów po niepowodzeniu MTX sieci były na ogół znacznie rozbudowane, w szczególności w przypadku odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR w tygodniach 12. i 24. Wszystkie oceniane w NMA terapie, tj. filgotynib i komparatory stosowane z csDMARD [MTX] były skuteczne i przewyższały stosowanie samych csDMARDs, a większość terapii miała podobny poziom skuteczności. Żadna pojedyncza terapia nie dominowała w każdym punkcie czasowym i w każdym punkcie końcowym. Stwierdzono, że porównawczy profil skuteczności filgotynibu był korzystniejszy w 12. tygodniu niż w 24. tygodniu, co wskazuje, że jego początek działania był szybszy niż w przypadku niektórych komparatorów. W przypadku subpopulacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu bDMARDs,

sieci były generalnie małe i składały się zaledwie z kilku badań. Filgotynib i inne terapie konsekwentnie (i ogólnie znacząco) przewyższały stosowanie csDMARD jako samodzielnej terapii. Ponadto w wielu przypadkach filgotynib (200 mg) był liczbowo korzystniejszy nad częścią komparatorów, jednakże ogólnie skuteczność wnioskowanej interwencji była porównywalna względem komparatorów (inhibitorów JAK, golimumabu, rytuksymabu, tocilizumabu).

Ocenę bezpieczeństwa filgotynibu względem komparatorów oparto między innymi o NMA dostarczone przez Zamawiającego Gordon i wsp. 2019 [15], w którym oceniano następujące punkty końcowe związane z bezpieczeństwem terapii: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkie zdarzenia niepożądane, ciężkie infekcje, infekcje *herpes zoster*, zwiększenie poziomu aminotransferazy alaninowej oraz anemię (niedokrwistość), zarówno w subpopulacji po niepowodzeniu MTX jak i w subpopulacji po niepowodzeniu dDMARDs. Dla większości ocenianych punktów końcowych w subpopulacji po niepowodzeniu MTX możliwe było uwzględnienie licznych badań w sieci, niemniej jednak wyniki dla filgotynibu i komparatorów przedstawiono w odniesieniu do csDMARDs, stanowiącego wspólny komparator w sieci. W przypadku znacznej większości terapii włączone do sieci wiązały się z wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia każdego danego punktu końcowego w porównaniu z csDMARD, chociaż rzadko wyniki te osiągały poziom istotności statystycznej. Jest to ważne, ponieważ może to wynikać z dwóch głównych powodów: albo badania w sieci były zbyt zróżnicowane, aby ujawnić prawdziwy efekt (więc dodatkowe analizy mają charakter informacyjny), albo alternatywnie wynik jest prawdziwy, a wyniki dotyczące bezpieczeństwa można uznać za porównywalne w przypadku różnych terapii. W szczególności dla filgotynibu średnie oszacowania były zawsze bardzo bliskie zeru, co wskazuje na brak statystycznie istotnych dodatkowych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa w porównaniu z csDMARDs. Ponadto dla wszystkich punktów końcowych filgotynib miał niższe szacowane prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia związanego z bezpieczeństwem niż większość innych komparatorów w sieci.

W przypadku subpopulacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu bDMARDs w sieci uwzględniono zaledwie 7 badań, dotyczących głównie porównania z inhibitorami JAK, certolizumabem, i rytuksymabem. Podobnie jak w subpopulacji po niepowodzeniu MTX, filgotynib był zwykle związany z większym prawdopodobieństwem wystąpienia każdego zdarzenia związanego z bezpieczeństwem w porównaniu z csDMARDs, z wyjątkiem niedokrwistości, w której zastosowanie filgotynibu wiązało się z mniejszą liczbą zdarzeń. Ponadto wszystkie wyniki były nieistotne statystycznie, a wskaźniki szerokie przedziały wiarygodności (CrI) wskazują na niepewność uzyskanych wyników [15].

Podobne wyniki i wnioski uzyskano w innych zidentyfikowanych przeglądach systematycznych z NMA - Lee i Song 2020b [23], Lee i Song 2020a [21], Lee i Song 2020 [20] Lee i Song 2020 [19] w których wykazano, że ogólny profil bezpieczeństwa filgotynibu w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych, jest porównywalny z głównymi komparatorami tj. z inhibitorami JAK (upadacytynibem, baricytynibem, tofacytynibem). Podobnie w opracowaniu Alves i wsp. 2021 [26] nie wykazano różnic pomiędzy

filgotynibem a inhibitorami JAK w zakresie infekcji ogółem, ciężkich infekcji, gruźlicy czy półpaśca.

Wyniki dodatkowej oceny bezpieczeństwa filgotynibu [35]-[39] wskazują, że do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas jego stosowania należały nudności (mdłości), zakażenie górnych dróg oddechowych (zakażenie nosa i gardła), zakażenie dróg moczowych i zawroty głowy [35], [36], [39]. Zasadniczo, ogólny profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita leczonych filgotynibem był spójny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów [35], [36]. Głównym problemem dotyczącym bezpieczeństwa, biorąc pod uwagę immunosupresyjne działanie filgotynibu, jest ryzyko infekcji. Najczęściej zgłaszane infekcje były łagodne (na przykład infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli i infekcje dróg moczowych), chociaż występowały również ciężkie infekcje i zgony z powodu infekcji. Przed rozpoczęciem stosowania filgotynibu, podobnie jak innych leków immunosupresyjnych stosowanych w leczeniu RZS [115]- [125] należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia u pacjentów z ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji.

W przypadku filgotynibu istnieje również obawa, że lek może zmniejszać płodność u mężczyzn, z uwagi na wyniki badań powadzonych na modelach zwierzęcych – aktualnie prowadzone są badania kliniczne na mężczyznach [35], [36].

Istotnym aspektem związanym ze stosowaniem filgotynibu jest jego dogodna, doustna postać podania (tabletki powlekane, 200 mg 1x dobę). O ile inne inhibitory JAK również stosowane są w postaci doustnej, to wszystkie dodatkowe komparatory dla filgotynibu stosowane są w postaci wstrzyknięcia podskórnego (adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab i tocilizumab [119]-[123]) lub infuzji (infliksymab [124], rytuksymab [125]). W przypadku leków podawanych z postaci infuzji, procedura podania powinna być wykonywana przez doświadczony personel medyczny, przeszkolony w wykrywaniu wszelkich problemów związanych z infuzją, co zwiększa koszty podania, wydłuża jego czas oraz stanowi pewną niedogodność, zwłaszcza w czasie pandemii. Należy przy tym zaznaczyć że inhibitory JAK, w tym filgotynib w porównaniu z lekami biologicznymi, ze względu na krótki okres półtrwania mogą być korzystne w specyficznych przypadkach np. u pacjentów wymagających przerwy w stosowaniu z uwagi na zabieg operacyjny (krótszy czas odstawienia leku) i potencjalnie wiązać się z szybszym ustąpieniem działań niepożądanych [126].

Podsumowując, filgotynib jest skuteczny we wszystkich stadiach RZS (w tym u pacjentów, którzy byli wcześniej intensywnie leczeni [> 3 wcześniejsze bDMARD]), więc jest silną i niezawodną opcją leczenia przez cały czas trwania choroby. Efektywność wnioskowanej interwencji została doceniona w najnowszych wytycznych EULAR [109], w których filgotynib został wymieniony jako jeden z inhibitorów JAK zalecany do stosowania u pacjentów z RZS.

9. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które stwierdzono w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

Podstawowe ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków są następujące:

- brak badań randomizowanych, porównujących bezpośrednio efekty działania filgotynibu z tofacytynibem, baricytynibem, upadacytynibem, tocilizumabem, etanerceptem, infliksymabem, certolizumabem pegol, golimumabem, rytuksymabem – konieczność oparcia porównań z tymi komparatorami o dostępne porównania pośrednie z dopasowaniem populacji i meta-analizy sieciowe;
- populację pacjentów włączoną do badań dla filgotynibu stanowili chorzy z nasileniem (aktywnością) RZS umiarkowanym do ciężkiego; brak wyodrębnionych danych dla osób z ciężkim RZS; w porównaniach pośrednich (MAIC, NMA) uwzględniona ogólna populacja pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego – wynika to z faktu, że w takiej populacji zarejestrowane są zarówno interwencja wnioskowana jak i komparatory – ograniczenie leczenia do pacjentów z wysoką aktywnością choroby wynika jedynie ze sposobu refundacji tsDMARDs i bDMARDs w Polsce;
- brak badań, w których filgotynib stosowano po niepowodzeniu innych inhibitorów JAK.

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

Ograniczenia badania FINCH 1 [1]-[4]:

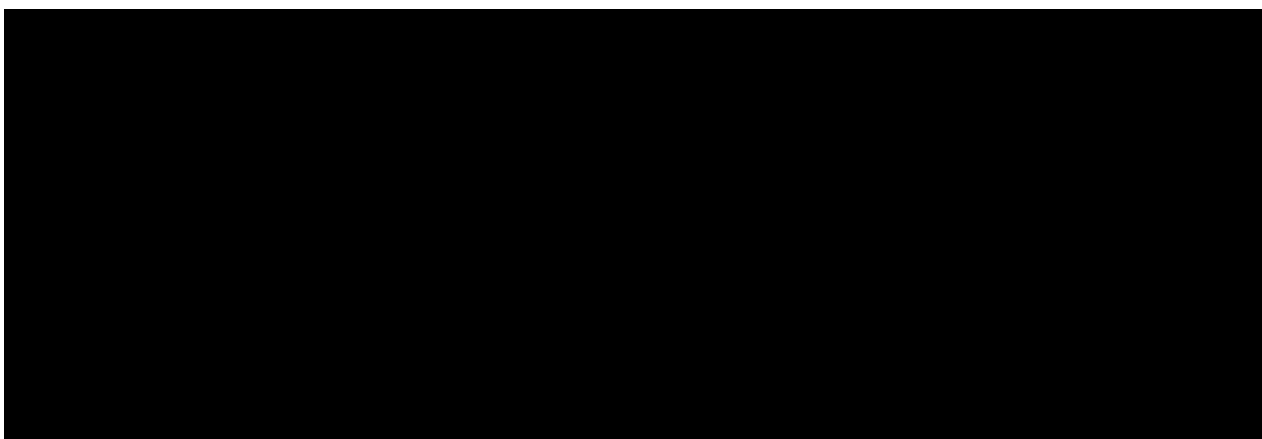
- w przypadku porównanie z adalimumabem w badaniu testowano hipotezę *non-inferiority* dla niektórych punktów końcowych; kalkulacja próby była przeprowadzona zgodnie z wytycznymi regulacyjnymi i oparta na metodzie opisanej przez Liu i wsp., która nie wymaga z góry określonego ustalonego marginesu równoważności ani założeń dotyczących stałości i czułości testu;
- do badania kwalifikowano pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim nasileniem RZS; brak wyodrębnienia wyników w subpopulacji pacjentów z ciężkim nasileniem RZS, niemniej charakterystyka wyjściowa (średni wynik SDAI) wskazuje, że uczestniczyli w nim pacjenci o dużej aktywności choroby.

Ograniczenia badania FINCH 2 [5]-[8]:

- do badania kwalifikowano pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim nasileniem RZS, brak wyodrębnienia wyników w subpopulacji pacjentów z ciężkim nasileniem RZS, niemniej charakterystyka wyjściowa (średni wynik SDAI) wskazuje, że uczestniczyli w nim pacjenci o dużej aktywności choroby;
- w analizie w podgrupach w zależności od liczby stosowanych terapii nie podano liczebności pacjentów, co uniemożliwiło obliczenie wartości NNT.

Ograniczenia badania DARWIN 3 [10]-[12]:

- badanie otwarte, kliniczne, nierandomizowane;
- relatywnie wysoki odsetek pacjentów przerwał terapię (około 45%), przy czym okres obserwacji był bardzo długi (nawet do kilku lat);
- kilku pacjentów nie ukończyło badania na wniosek Sponsora, jednakże nie sprecyzowano dokładnej przyczyny;
- wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu stosowali wcześniej filgotynib (w zakresie dawek 50-200 mg/dobę) w badaniach RCT fazy IIb DARWIN 1 i DARWIN 2.



Ograniczenia przeglądów systematycznych:

- Gordon i wsp. 2020 [16] - opracowanie nieopublikowane oficjalnie, dostarczone przez Zamawiającego; metodyka opracowania opisana częściowo na podstawie dokumentacji z NICE; brak szczegółowych danych dotyczących metodyki wykonania przeglądu baz w opracowaniu utrudnia jego ocenę w skali AMSTAR II;
- Gordon i wsp. 2019 [15] – opracowanie nieopublikowane oficjalnie, dostarczone przez Zamawiającego; niewielka liczba badań w uwzględnionych w opracowaniu w przypadku subpopulacji po niepowodzeniu bDMARDs; brak szczegółowych danych dotyczących metodyki wykonania przeglądu baz w opracowaniu utrudnia jego ocenę w skali AMSTAR II; wyniki z zakresu bezpieczeństwa podano dla interwencji wnioskowanej i komparatorów w odniesieniu do csDMARDs;

- Gordon i wsp. 2020 [17] – opracowanie nieopublikowane oficjalnie, dostarczone przez Zamawiającego; metodyka opracowania opisana częściowo na podstawie dokumentacji z NICE; niewielka liczba badań w uwzględnionych w opracowaniu – różnice pomiędzy badaniami wynikające z czasu trwania choroby; brak szczegółowych danych dotyczących metodyki wykonania przeglądu baz w opracowaniu utrudnia jego ocenę w skali AMSTAR II;
- Lee i Song 2020 [19] – w opracowaniu uwzględniono jedynie porównanie filgotynibu z innymi inhibitorami JAK; brak wykresu PRISMA przedstawiającego sposób selekcji publikacji, krótki okres czasu, w którym raportowano wyniki (12 tygodni), niewielka liczba badań w sieci;
- Lee i Song 2020 [20] – w opracowaniu uwzględniono jedynie porównanie filgotynibu z innymi inhibitorami JAK; brak wykresu PRISMA przedstawiającego sposób selekcji publikacji, populacja pacjentów w uwzględnionych badaniach RCT była zróżnicowana pod względem stosowanych wcześniej terapii; krótki okres czasu, w którym raportowano wyniki (12 tygodni), niewielka liczba badań w sieci;
- Lee i Song 2020a [21] - w opracowaniu skupiono się głównie na porównaniu filgotynibu z tofacytynibem; brak wykresu PRISMA przedstawiającego sposób selekcji publikacji, populacja pacjentów w uwzględnionych badaniach RCT była zróżnicowana pod względem stosowanych wcześniej terapii; krótki okres czasu, w którym raportowano wyniki (12 tygodni lub 24 tygodnie);
- Lee i Song 2020b [23] - w opracowaniu uwzględniono jedynie porównanie filgotynibu z innymi inhibitorami JAK i adalimumabem; brak wykresu PRISMA przedstawiającego sposób selekcji publikacji, niewielka liczba badań w sieci;
- Lee i Song 2020c [22] – głównym celem przeglądu było porównanie filgotynibu w dawce 200 mg vs 100 mg, niemniej jednak przedstawiono też wyniki porównania z adalimumabem i placebo; brak wykresu PRISMA przedstawiającego sposób selekcji publikacji, populacja pacjentów w uwzględnionych badaniach RCT była zróżnicowana pod względem stosowanych wcześniej terapii; ocena jedynie jednego punktu końcowego z zakresu skuteczności klinicznej, w badaniu nie oceniono jakości metodologicznej włączonych badań, niewielka liczba badań włączonych do przeglądu, brak danych ilu analityków ekstrahowało dane z badań;
- Best i wsp. 2021 [24] - brak wykresu PRISMA przedstawiającego sposób selekcji publikacji, ocena jedynie jednego punktu końcowego z zakresu skuteczności klinicznej, w badaniu nie oceniono jakości metodologicznej włączonych badań; badania uwzględnione w przeglądzie pochodziły z innych przeglądów, brak informacji o sposobie identyfikacji badań dla filgotynibu;
- przeglądy systematyczne bez meta-analizy: Rocha i wsp. 2021 [28], Nash i wsp. 2021 [29], Kerschbaumer i wsp. 2020 [30], Cantini i wsp. 2020 [31], Kerschbaumer i wsp. 2020 [32], Jegatheeswaran i wsp. 2019 [33], Evangelatos i wsp. 2021 [34];
- Alves i wsp. 2021 [26] – tylko jedno badanie dla filgotynibu, brak danych na temat dawkowania.

Włączone do niniejszej analizy badania stanowiły jedyne dostępne dane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

10. WNIOSKI KOŃCOWE

- I.** Filgotynib jest lekiem należącym pod względem mechanizmu działania do inhibitorów kinaz Janusowych (JAK), głównie JAK1.
- II.** W wyniku przeszukania medycznych baz danych, w subpopulacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, zidentyfikowano badanie randomizowane FINCH 1, w którym porównywano filgotynib+MTX względem adalimumabu+MTX. Wyniki bezpośredniego porównania filgotynibu+MTX z adalimumabem+MTX w populacji pacjentów z niezadowalającą odpowiedzią na MTX wskazują, że wnioskowana interwencja jest nie gorsza pod względem odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20 po 12 tyg. leczenia. Ponadto wykazano przewagę leczenia skojarzonego filgotynibem nad adalimumabem w odniesieniu do niektórych kluczowych dodatkowych punktów końcowych, w tym odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR50 i ACR70 po 12 tygodniach, remisji oraz niskiej aktywności choroby w ocenie DAS28 czy jakości życia mierzonej w kwestionariuszu HAQ-DI. Ogólny profil bezpieczeństwa obu terapii był porównywalny.
- III.** Nie zidentyfikowano żadnych badań dotyczących bezpośredniego porównania filgotynibu z komparatorami w subpopulacji po niepowodzeniu leczenia bDMARDs; wyniki badania FINCH 2, dotyczącego porównania filgotynibu+MTX z placebo+MTX wskazują na wyższą skuteczność filgotynibu nad placebo dla wszystkich głównych i kluczowych dodatkowych punktów końcowych (odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR, remisji i niskiej aktywności choroby w skali DAS29-CRP, jakości życia ocenianej w kwestionariuszu HAQ-DI, SF-36 i FACIT-F).
- IV.** Wyniki długofalowego badania DARWIN 3 potwierdzają korzyści ze stosowania filgotynibu w populacji pacjentów z RZS.
- V.** Nie zidentyfikowano badań pierwotnych porównujących filgotynib z pozostałymi komparatorami tj. inhibitorami JAK i bDMARDs (z wyjątkiem adalimumabu), w związku z czym analizę porównawczą oparto o wyniki porównań pośrednich z dopasowaniem populacji (MAIC) oraz meta-analiz sieciowych (NMA):
- wyniki MAIC wskazują na:
 - porównywalną lub w przypadku części punktów końcowych (np. remisji czy niskiej aktywności choroby wg kryteriów DAS28-CRP) wyższą skuteczność filgotynibu nad tofacytynibem i porównywalny ogólny profil bezpieczeństwa;
 - porównywalną skuteczność i ogólny profil bezpieczeństwa filgotynibu i upadacytynibu;
 - porównywalną lub w przypadku części punktów końcowych (np. odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR50/70) wyższą skuteczność filgotynibu nad baricytynibem i w przypadku

- porównania zakotwiczonego – porównywalny profil bezpieczeństwa a w przypadku porównania niezakotwiczonego – lepszy ogólny profil bezpieczeństwa filgotynibu względem baricytynibu;
- o w związku z tym, że w przypadku niektórych punktów końcowych wyniki [istotności statystyczne] uzależnione są od zastosowanego podejścia analitycznego – porównania zakotwiczonego lub niezakotwiczonego, zasadnym wydaje się konserwatywne założenie o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa filgotynibu względem 3 inhibitorów JAK;
- wyniki NMA wskazują na ogólnie porównywalną skuteczność filgotynibu w porównaniu z głównymi komparatorami (inhibitorami JAK – baricytynibem, tofacytynibem, upadacytynibem) jak również dodatkowymi komparatorami (tocilizumabem, etanerceptem, certolizumabem, infliksymabem, golimumabem, rytuksymabem), w wyjątku adalimumabu, w przypadku którego dostępne dane wskazują na wyższą skuteczność w zakresie części punktów końcowych.

VI. Wyniki pozostałych zidentyfikowanych przeglądów systematycznych wskazują na skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania filgotynibu w leczeniu pacjentów z RZS.

VII. Wyniki analizy profilu bezpieczeństwa, przeprowadzonej na podstawie badań w populacji pacjentów z RZS i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wskazują na akceptowany profil bezpieczeństwa oraz dobrą tolerancję filgotynibu. Dodatkowo, zarówno rodzaj, jak i częstość występowania zdarzeń niepożądanych w RZS są porównywalne do występujących w subpopulacjach pacjentów z innymi wskazaniami do stosowania filgotynibu. Do najczęściej raportowanych zdarzeń/działań niepożądanych zaliczane są nudności i infekcje (w tym zapalenie górnych dróg oddechowych, nosogardzieli, dróg moczowych), oraz potencjalne zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich infekcji, w tym oportunistycznych czy reaktywacji utajonych wirusów, co jest typowe dla leków o działaniu immunosupresyjnym. Niezbędne jest przestrzeganie odpowiednich środków ostrożności zaleconych w ChPL Jyseleca®, informowanie pacjentów o możliwych działaniach niepożądanych w czasie stosowania tego preparatu oraz uważne monitorowanie chorych, zwłaszcza w przypadku długotrwałego stosowania.

VIII. W porównaniu z innymi inhibitorami TNF podawanymi w postaci wstrzyknięć podskórnych czy rytuksymabu podawanego w postaci infuzji, niewątpliwą zaletą filgotynibu jest forma podania w postaci doustnej, która jest dogodna dla pacjenta.

Podsumowując, wyniki analizy wskazują, że filgotynib jest efektywnym lekiem w terapii pacjentów RZS, o co najmniej porównywalnej skuteczności względem inhibitorów JAK i leków biologicznych. Refundacja wnioskowanej interwencji w ramach programu lekowego B.33 zapewni pacjentom z RZS dostęp do kolejnego inhibitora JAK oraz zwiększy możliwości doboru terapii z uwzględnieniem indywidualnych cech pacjenta.

11. BIBLIOGRAFIA

A. BADANIA PIERWOTNE DLA FILGOTYNIBU WŁĄCZONE

FINCH 1 - badanie RCT, III fazy

- [1] Combe B, Kivitz A, Tanaka Y i wsp. Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase III randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(7):848-858.
- [2] Tanaka Y, Matsubara T, Atsumi T i wsp. Efficacy and safety of filgotinib in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis who have an inadequate response to methotrexate: Subpopulation analyses of 24-week data of a global phase 3 study (FINCH 1). *Mod Rheumatol.* 2021 Aug 13:roab030. doi: 10.1093/mr/roab030 <https://academic.oup.com/mr/article/32/1/59/6469667?login=true>
- [3] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02889796>
- [4] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000568-41/SK>

FINCH 2 - badanie RCT, III fazy

- [5] Genovese MC, Kalunian K, Gottenber JE i wsp. Effect of Filgotinib vs Placebo on Clinical Response in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy: The FINCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322(4):315-325.
- [6] Takeuchi T, Matsubara T, Atsumi T i wsp. Efficacy and safety of filgotinib in Japanese patients with refractory rheumatoid arthritis: Subgroup analyses of a global phase 3 study (FINCH 2). *Mod Rheumatol.* 2021 Jan 18:1-16.
- [7] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02873936>
- [8] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000569-21/BE>

Analiza danych z 3 badań RCT III fazy

- [9] Bingham CO, Walker D, Nash P i wsp. The impact of filgotinib on patient-reported outcomes and health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis: a post hoc analysis of Phase 3 studies. *Arthritis Res Ther.* 2022;24(1):11.

Badanie DARWIN 3

- [10] Kavanaugh A, Westhovens RR, Winthrop KL i wsp. Safety and Efficacy of Filgotinib: Up to 4-year Results From an Open-label Extension Study of Phase II Rheumatoid Arthritis Programs. *J Rheumatol.* 2021;48(8):1230-1238.
- [11] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02065700>
- [12] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003655-11/BE>

Porównanie MAIC z komparatorami [dostarczone przez Zamawiającego]

Porównanie MAIC z komparatorami

- [14] Gharaibeh M, Smith N, Jeyakumar S i wsp. Matching adjusted indirect comparison of filgotinib vs. tofacitinib in moderate-to-severe active rheumatoid arthritis patients with inadequate response to methotrexate. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020 79:SUPPL 1 (1009-1010).

B. PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE WŁĄCZONE

- [15] Gordon J, Sadler S, Butler K i wsp. The comparative safety of filgotinib versus alternative treatments for rheumatoid arthritis (2019 update). *Network Meta-Analysis Results.* Version 1.0. 2019. [dane poufne, dostarczone przez Zamawiającego]
- [16] Gordon J, Beresford-Hulme L, Sadler S i wsp. The comparison of the effectiveness of filgotinib versus alternative treatments for rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to methotrexate. *Network Meta-Analysis Results (DAS update).* Version 4.0. 14 July 2020. [dane poufne, dostarczone przez Zamawiającego]
- [17] Gordon J, Beresford-Hulme L, Butler K i wsp. The comparison of the effectiveness of filgotinib versus alternative treatments for rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to bDMARDs. *Network Meta-Analysis Results.* Version 5.0. 3 August 2020. [dane poufne, dostarczone przez Zamawiającego]

- [18] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta676/evidence/committee-papers-pdf-9016510429>
- [19] Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib in active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Z Rheumatol.* 2021;80(4):379-392. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00393-020-00796-1#Bib1>
- [20] Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib and peficitinib as monotherapy for active rheumatoid arthritis. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45(4):674-681.
- [21] Lee YH, Song GG. Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and filgotinib in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol.* 2020;79(6):590-603.
- [22] Song GG, Lee YH. Comparative efficacy and safety of 100 mg and 200 mg filgotinib administered to patients with active rheumatoid arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2020;58(6):293-298.
- [23] Lee YH, Song GG. Relative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib in comparison to adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol.* 2020;79(8):785-796.
- [24] Best JH, Kuang Y, Jiang Y i wsp. Comparative Efficacy (DAS28 Remission) of Targeted Immune Modulators for Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis. *Rheumatol Ther.* 2021;8(2):693-710.
- [25] Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S i wsp. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1554-1573.e12.
- [26] Alves C, Penedones A, Mendes D i wsp. The Risk of Infections Associated With JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Clin Rheumatol* 2021 Apr 24. doi: 10.1097/RHU.0000000000001749.
- [27] Solipuram V, Mohan A, Patel R i wsp. Effect of janus kinase inhibitors and methotrexate combination on malignancy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Auto Immun Highlights.* 2021;12(1):8.
- [28] Rocha CM, Alves AM, Bettanin BF i wsp. Current jakinibs for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Inflammopharmacology,* (2021), 29(3), 595–615.
- [29] Nash P, Kerschbaumer A, Dörner T i wsp. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):71-87.
- [30] Kerschbaumer A, Smolen JS, Nash P i wsp. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a systematic literature research. *RMD Open* (2020), 6(3), e001374. doi:10.1136/rmdopen-2020-001374
- [31] Cantini F, Blandizzi C, Niccoli L i wsp. Systematic review on tuberculosis risk in patients with rheumatoid arthritis receiving inhibitors of Janus Kinases. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(7):861-872.
- [32] Kerschbaumer A, Sepriano A, Smole JS i wsp. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):744-759.
- [33] Jegatheeswaran J, Turk M, Pope JE. Comparison of Janus kinase inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Immunotherapy.* 2019;11(8):737-754.
- [34] Evangelatos G, Koulouri V, Iliopoulos A, Fragoulis GE. Tuberculosis and targeted synthetic or biologic DMARDs, beyond tumor necrosis factor inhibitors. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* 2020;1. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7309385/pdf/10.1177_1759720X20930116.pdf

C. DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

EMA

- [35] ChPL Jyseleca https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_pl.pdf
- [36] EPAR – streszczenie i pełny raport https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/jyseleca-epar-medicine-overview_pl.pdf https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jyseleca-epar-public-assessment-report_en.pdf

[37] Plan zarządzania ryzykiem https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/jyseleca-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf

Lareb

[38] <https://www.lareb.nl/en/databank/result?formGroup=&atc=L04AA45&drug=JYSELECA+%28FILGOTINIB%29>

Zintegrowana analiza danych z kilku badań

[39] Winthrop KL, Tanaka Y, Takeuchi T i wsp. Integrated safety analysis of filgotinib in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis receiving treatment over a median of 1.6 years. *Ann Rheum Dis.* 2021 Nov 5;annrheumdis-2021-221051. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221051.

D. BADANIA W TOKU

[40] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05090410>

[41] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03025308> (FINCH 4)

[42] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003630-25/SK> (FINCH 4)

[43] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04985435?term=filgotinib&cond=Rheumatoid+Arthritis&draw=2&rank=10>

[44] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03926195?term=filgotinib&cond=Rheumatoid+Arthritis&draw=3&rank=12>

[45] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003933-14/LV>

[46] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04871919?term=filgotinib&cond=Rheumatoid+Arthritis&draw=2&rank=1>

[47] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05119452?term=filgotinib&cond=Rheumatoid+Arthritis&draw=3&rank=17>

E. OPRACOWANIA WTÓRNE WYKLUCZONE

[48] Kim ES, Keam SJ. Filgotinib in Rheumatoid Arthritis: A Profile of Its Use. *Clin Drug Investig.* 2021;41(8):741-749.

[49] Clarke B, Yates M, Adas M i wsp. The safety of JAK-1 inhibitors. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(Suppl 2):ii24-ii30.

[50] Berkant Avci A, Feist E, Rüdiger Burmester G. Early phase studies of JAK1 selective inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(Suppl 2):ii11-ii16.

[51] Mahajan TD, Mikuls TR. Recent advances in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(3):231-237.

[52] Taylor PC, Azeez MA, Kiriakidis S. Filgotinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2017;26(10):1181-1187.

[53] Richez C, Truchetet ME. Evaluating filgotinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Pharmacother.* 2021;22(18):2435-2444.

[54] Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E i wsp. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. Art. No.: CD012591.

[55] Singh JA, Hossain A, Mudano AS i wsp. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 5. Art. No.: CD012657.

[56] Blaess J, Walther J, Petitdemange A, i wsp. Immunosuppressive agents for rheumatoid arthritis: a systematic review of clinical trials and their current development stage. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* 2020;12,

[57] Sung Y, Lee Y.H. Comparative effectiveness and safety of non-tumour necrosis factor biologics and Janus kinase inhibitors in patients with active rheumatoid arthritis showing insufficient response to tumour necrosis factor inhibitors: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2021; 46(4), 984–992.

[58] Sung YK, Lee YH. Comparative study of the efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib versus methotrexate for disease-modifying antirheumatic drug-naïve patients with rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol.* 2021;80(9):889-898

- [59] Shamail GMH, Haridoss M, Natarajan M i wsp. Association Between Janus Kinase Inhibitors Therapy and Mental Health Outcome in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Rheumatol Ther.* 2021 Dec 13. doi: 10.1007/s40744-021-00409-6.
- [60] Yates M, Mootoo A, Adas M i wsp. Venous Thromboembolism Risk With JAK Inhibitors: A Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(5):779-788.
- [61] Raimondo MG, Biggioggero M, Coletto i wsp. Clinical pharmacology of filgotinib in the treatment of rheumatoid arthritis: current insights. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, (2021), 14(6), 661–670.

F. BADANIA PIERWOTNE WYKLUCZONE

- [62] Vanhoutte F, Mazur M, Van Der Aa A i wsp. Selective JAK1 inhibition in the treatment of rheumatoid arthritis: proof of concept with GLPG0634. *Arthritis and rheumatism.*, 2012, 64, S1051.
- [63] Baldock D, Giannakopoulou G. Physicians' pre-launch awareness and concerns with pipeline janus kinase inhibitors (JAKIS) versus tofacitinib and baricitinib in rheumatoid arthritis in the united states and europe. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020 79:SUPPL 1 (1463-)
- [64] Aletaha D, Westhovens R, Gaujoux-Viala C i wsp. Efficacy and safety of filgotinib in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis with poor prognostic factors: post hoc analysis of FINCH 3. *RMD Open* 2021;7(2):e001621.
- [65] Westhovens R, Rigby WFC, van der Heijde D i wsp. Filgotinib in combination with methotrexate or as monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and limited or no prior exposure to methotrexate: the phase 3, randomised controlled FINCH 3 trial. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(6):727-738.
- [66] Atsumi T, Tanaka Y, Matsubara T i wsp. Efficacy and safety of filgotinib alone and in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis and limited or no prior exposure to methotrexate: Subpopulation analyses of 24-week data of a global phase 3 study (FINCH 3). *Mod Rheumatol.* 2021 Oct 7:roab021. doi: 10.1093/mr/roab021
- [67] <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02886728>
- [68] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000570-37/SK>
- [69] Namour F, Diderichsen PM, Cox E, Vayssière B, Van der Aa A, Tasset C, Van't Klooster G. Pharmacokinetics and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Filgotinib (GLPG0634), a Selective JAK1 Inhibitor, in Support of Phase IIB Dose Selection. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54(8):859-74. doi: 10.1007/s40262-015-0240-z.
- [70] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-002802-21/NL> (badanie PRIMERA)
- [71] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02885181>
- [72] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001496-75/CZ>
- [73] Westhovens R, Taylor PC, Alten R i wsp. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral JAK1 selective inhibitor, is effective in combination with methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis and insufficient response to MTX: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 1). *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):998-1008.
- [74] <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01888874>
- [75] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003635-31/BE>
- [76] Kavanaugh A, Kremer J, Ponce L i wsp. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral selective JAK1 inhibitor, is effective as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 2). *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):1009-1019.
- [77] <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01894516>
- [78] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003654-86/HU>
- [79] Tarrant JM, Galien R, Li W i wsp. Filgotinib, a JAK1 Inhibitor, Modulates Disease-Related Biomarkers in Rheumatoid Arthritis: Results from Two Randomized, Controlled Phase 2b Trials. *Rheumatol Ther.* 2020;7(1):173-190.
- [80] Genovese M, Westhovens R, Meuleners L i wsp. Effect of filgotinib, a selective JAK 1 inhibitor, with and without methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):57.

- [81] Vanhoutte F, Mazur M, Voloshyn O i wsp. Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Filgotinib, a Selective JAK-1 Inhibitor, After Short-Term Treatment of Rheumatoid Arthritis: Results of Two Randomized Phase IIa Trials. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(10):1949-1959.
- [82] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01384422>
- [83] <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01668641>

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [84] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/> (styczeń 2021).
- [85] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org (listopad 2020).
- [86] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions.* 2011.03. wersja 5.1.0.
- [87] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU2021000074/O/D20210074.pdf> (styczeń 2022).
- [88] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. *Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny.* Medycyna Praktyczna. 2008.
- [89] Analiza Problemu Decyzyjnego dla produktu leczniczego Jyseleca® opracowana przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o., Sp. Komandytowa.
- [90] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (listopad 2020).
- [91] Shea BJ, Reeves BC, Wells G i wsp. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008.
- [92] Proponowany zmodyfikowany o zapisy dla filgotynibu program lekowy B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”.
- [93] Filipowicz-Sosnowska A. *Choroby układowe tkanki łącznej – reumatoidalne zapalenie stawów.* Rozdz. w: *Interna Szczeklika.* Medycyna Praktyczna, Kraków 2017.
- [94] CEESTAHC, PTR. *Leczenie chorób zapalnych stawów w Polsce. Wpływ zniesienia ograniczeń czasu leczenia oraz optymalizacji dawkowania w programach lekowych na budżet płatnika publicznego.* Kraków 2020 http://www.reumatologia.ptr.net.pl/files/CEESTAHC_PTR_reumatologia_analiza_1.11.2020.pdf (luty 2022)
- [95] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ i wsp. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580–1588. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.27584>
- [96] OGÓLNOPOLSKI PROGRAM PROFILAKTYKI PIERWOTNEJ I WCZESNEGO WYKRYWANIA REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW. Okres realizacji: 2016-2020. https://www.funduszeuropejskie.gov.pl/media/30938/Zalacznik_18_Program_profilaktyczny.pdf (luty 2022)
- [97] Chauhan K, Jandu JS, Goyal A i wsp. Rheumatoid Arthritis. [Updated 2021 Oct 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441999/> (luty 2022).
- [98] Batko B, stajszczyk M, Świerkot J i wsp. Prevalence and clinical characteristics of rheumatoid arthritis in Poland: a nationwide study. *Arch Med Sci* 2019; 15, 1: 134–140.
- [99] https://spartanska.pl/wp-content/uploads/raport_wczesna_diagnostyka_ChR.pdf (luty 2022)
- [100] AOTMiT https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/102/AWA/102_AWA_OT.4331.20.2020_Rinvoq_BIP.pdf (luty 2022)

- [101] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2022-r> (maj 2022)
- [102] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1997; 50(6): 683–691.
- [103] Wells GA, Sultan SA, Chen L i wsp. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [104] Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *British Medical Journal*, 2003; 326(7387): 472.
- [105] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y, Witmans M. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Medical Care*, 2007; 45(10 Supl 2):166-172.
- [106] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*, 2009; 63(6):841-854.
- [107] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine*, 2004; 23(20): 3105-3124.
- [108] Sobierajski T. Codziennosc z reumatoidalnym zapaleniem stawow. Wiedza, postawy i psychospoleczne doswiadczenia osob z RZS. Raport https://spartanska.pl/wp-content/uploads/RZS_raport_web.pdf (luty 2022)
- [109] Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWB i wsp. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:685–699. <https://ard.bmj.com/content/79/6/685.long>
- [110] Grygielska J. The impact of rheumatoid arthritis on the economic situation of Polish households. *Reumatologia*. 2013; 51 (5): 348-354.
- [111] Ja Pacjent. 2014. http://3majmysierazem.pl/wp-content/uploads/2014/07/RAPORT_JA_PACJENT_Perspektywa_Organizacji_Pacjenckich_na_Stan_Opieki_Reumatologicznej_w_Polsce.pdf. październik 2019. (grudzień 2021)
- [112] Stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z dn. 1.06.2021 r. <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/?stanowisko-polskiego-towarzystwa-reumatologicznego-dot-dostepu-pacjentow-z-chorobami-reumatycznymi-do-innowacyjnych-terapii,328> (grudzień 2021).
- [113] NICE. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed - Technology appraisal guidance [TA375]. : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta375>.
- [114] EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of rheumatoid arthritis. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-rheumatoid-arthritis_en.pdf.
- [115] ChPL Xeljanz https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_pl.pdf (grudzień 2021)
- [116] ChPL Olumiant https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_pl.pdf (grudzień 2021)
- [117] ChPL Rinvoq https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191216146604/anx_146604_pl.pdf (grudzień 2021)
- [118] ChPL RoActemra https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_pl.pdf (grudzień 2021)
- [119] ChPL Humira https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf (grudzień 2021)

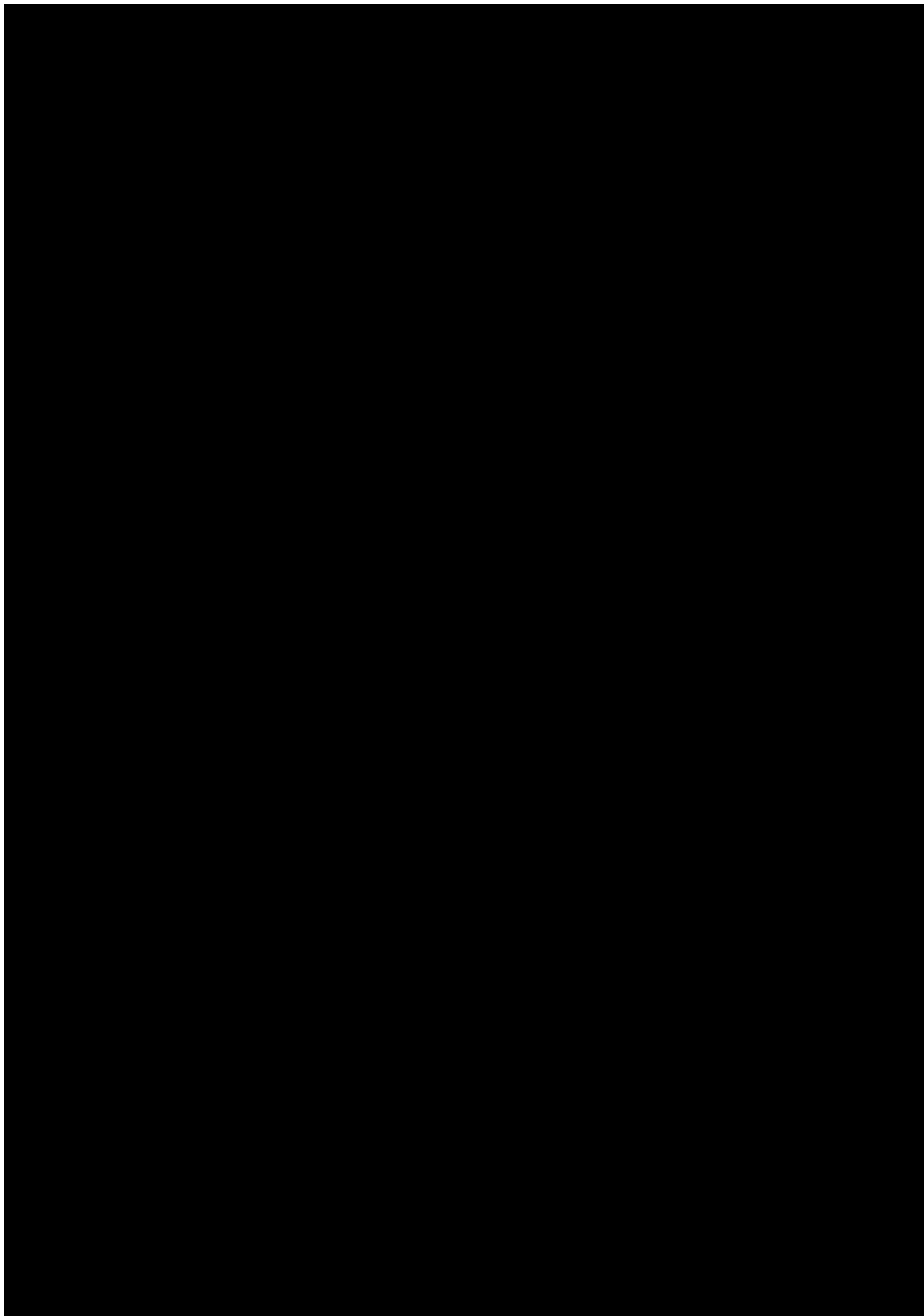
-
- [120] ChPL Enbrel https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf
(grudzień 2021)
- [121] ChPL RINVOQ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf
- [122] ChPL Simponi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information_pl.pdf
- [123] ChPL Cimzia https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_pl.pdf
- [124] ChPL Flixabi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/flixabi-epar-product-information_pl.pdf
- [125] ChPL MabThera https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pl.pdf
- [126] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7361186/>
- [127] Dougados M, van der Heijde D, Chen Y-C i wsp. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:88–95.
- [128] Fleischmann R, Pangan AL, Song I-H i wsp. Upadacitinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase III, double-blind, randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1788–800. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41032>

12. SPIS TABEL

Spis tabel

Tabela 1. Sposób refundacji komparatorów dla filgotynibu na podstawie wykazu leków refundowanych (stan na maj 2022) [101].	58
Tabela 2. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, w tym badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania filgotynibu u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.	64
Tabela 3. Opis metodyki badania FINCH 1 [1]-[4], [9].	68
Tabela 4. Skuteczność kliniczna filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumab+MTX w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii MTX (analiza ITT) – główny punkt końcowy [1], [3], [4].	71
Tabela 5. Skuteczność kliniczna filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii MTX (analiza ITT) – kluczowe, dodatkowe ciągle punkty końcowe [1], [3], [4], 0.	72
Tabela 6. Skuteczność kliniczna filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii MTX (analiza ITT) – kluczowe, dodatkowe dychotomiczne punkty końcowe [1], [3], [4].	72
Tabela 7. Skuteczność kliniczna filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumab+MTX w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii MTX– dodatkowe, dychotomiczne punkty końcowe [1], [3], [4], [9].	73
Tabela 8. Skuteczność kliniczna filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii MTX (analiza ITT) –dodatkowe ciągle punkty końcowe [1], [3], [4], [9].	76
Tabela 9. Skuteczność kliniczna filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii MTX – ocena aktywności zawodowej [3], [4], [9].	80
Tabela 10. Skuteczność kliniczna filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii MTX – ocena jakości życia w EQ-5D-5L [3], [4].	81
Tabela 11. Bezpieczeństwo stosowania filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, zdarzenia niepożądane w 0-24 tygodniu terapii (analiza ITT) [1].	83
Tabela 12. Bezpieczeństwo stosowania filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, zdarzenia niepożądane w 0-52 tygodniu terapii (analiza ITT) [1], [3], [4].	85
Tabela 13. Bezpieczeństwo stosowania filgotynibu+MTX w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, zdarzenia niepożądane wśród pacjentów stosujących placebo a następnie zrandomizowanych do leczenia filgotynibem w dawce 200 mg/1x dobę (dane dla okresu leczenia filgotynibem) [1].	87
Tabela 14. Bezpieczeństwo stosowania filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, pacjenci z nieprawidłowościami parametrów laboratoryjnych ≥ 3 stopnia nasilenia w 0-24 tygodniu terapii (analiza ITT) [1].	88
Tabela 15. Bezpieczeństwo stosowania filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, zmiany parametrów laboratoryjnych po 24 tygodniach względem wartości wyjściowych (analiza ITT) [1].	89
Tabela 16. Bezpieczeństwo stosowania filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, pacjenci z nieprawidłowościami parametrów laboratoryjnych ≥ 3 stopnia nasilenia w 0-52 tygodniu terapii (analiza ITT) [1].	90
Tabela 17. Bezpieczeństwo stosowania filgotynibu+MTX w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, nieprawidłowości laboratoryjne wśród pacjentów stosujących placebo a następnie zrandomizowanych do leczenia filgotynibem w dawce 200 mg/1x dobę (dane dla okresu leczenia filgotynibem) [1].	91
Tabela 18. Bezpieczeństwo stosowania filgotynibu+MTX w porównaniu z adalimumabem+MTX w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, zmiany parametrów laboratoryjnych po 52 tygodniach względem wartości wyjściowych (analiza ITT) [1].	91

Tabela 19. Bezpieczeństwo stosowania filgotynibu+MTX w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu MTX, zmiany parametrów laboratoryjnych po 52 tygodniach względem wartości wyjściowych, wśród pacjentów stosujących placebo a następnie zrandomizowanych do leczenia filgotynibem w dawce 200 mg/1x dobę (dane dla okresu leczenia filgotynibem) [1].	93
Tabela 20. Opis metodyki badania FINCH 2 [5]-[8]	94
Tabela 21. Skuteczność kliniczna filgotynibu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii bDMARDs (analiza ITT) – główny punkt końcowy [5], [7], [8].	96
Tabela 22. Skuteczność kliniczna filgotynibu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii bDMARDs (analiza ITT) – kluczowe, dodatkowe ciągłe punkty końcowe [5], [7], [8].	97
Tabela 23. Skuteczność kliniczna filgotynibu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii bDMARDs (analiza ITT) – kluczowe, dodatkowe dychotomiczne punkty końcowe [5], [7], [8].	98
Tabela 24. Skuteczność kliniczna filgotynibu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii bDMARDs (analiza ITT) – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20, ACR50 i ACR70 [5], [7], [8].	99
Tabela 25. Skuteczność kliniczna filgotynibu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii bDMARDs (analiza ITT) – CDAI, SDAI [5], [7], [8].	100
Tabela 26. Skuteczność kliniczna filgotynibu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii bDMARDs (analiza ITT) – procent poprawy wg ACR-N, [7], [8].	101
Tabela 27. Skuteczność kliniczna filgotynibu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii bDMARDs (analiza ITT) – pacjenci z odpowiedzią na leczenie wg kryteriów EULAR [7], [8].	101
Tabela 28. Skuteczność kliniczna filgotynibu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii bDMARDs (analiza ITT) – zmiana wyniku SF-36 (komponenta psychiczna), [7], [8], 0.	102
Tabela 29. Skuteczność kliniczna filgotynibu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii bDMARDs (analiza ITT) – zmiana wyniku EQ-5D-VAS [7], [8].	103
Tabela 30. Skuteczność kliniczna filgotynibu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii bDMARDs (analiza ITT) – ocena aktywności zawodowej [7], [8].	104
Tabela 31. Skuteczność kliniczna filgotynibu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii bDMARDs – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20, w zależności od liczby stosowanych wcześniej bDMARDs [5].	105
Tabela 32. Bezpieczeństwo stosowania filgotynibu+csDMARDs w porównaniu z placebo+csDMARDs w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu bDMARDs, zdarzenia niepożądane w 0-12 tygodniu terapii oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych w 0-24 tygodniu (analiza ITT) [5].	106
Tabela 33. Bezpieczeństwo stosowania filgotynibu+csDMARDs w porównaniu z placebo+csDMARDs w populacji pacjentów z RZS po niepowodzeniu bDMARDs, w 0-24 ^a tygodniu terapii oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych w 0-24 tygodniu (analiza ITT) [5], [7], [8].	108



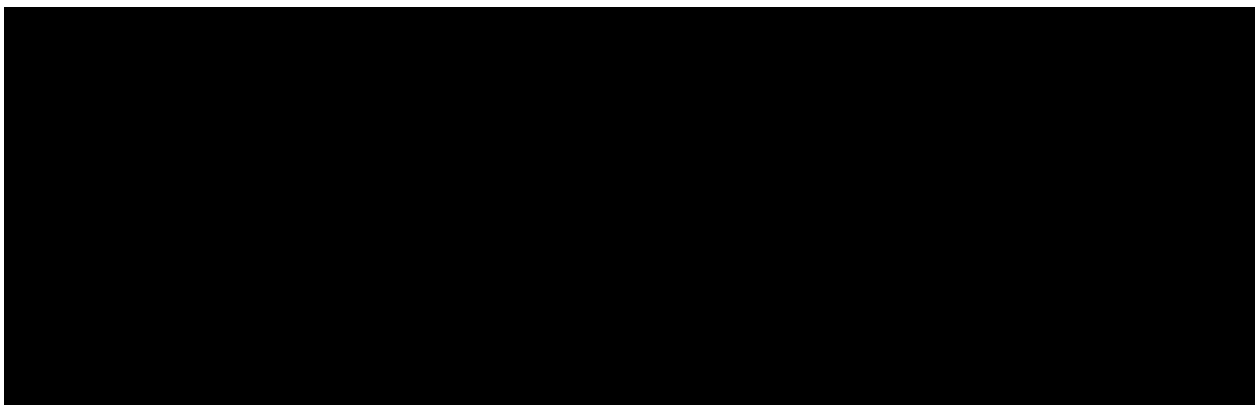


Tabela 65. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania FINCH 1 oraz ORAL STRATEGY, przed i po dopasowaniu populacji [14]..... 137

Tabela 66. Skuteczność kliniczna filgotynibu+MTX i tofacytynibu+MTX, w odniesieniu do adalimumabu+MTX [14]. 137

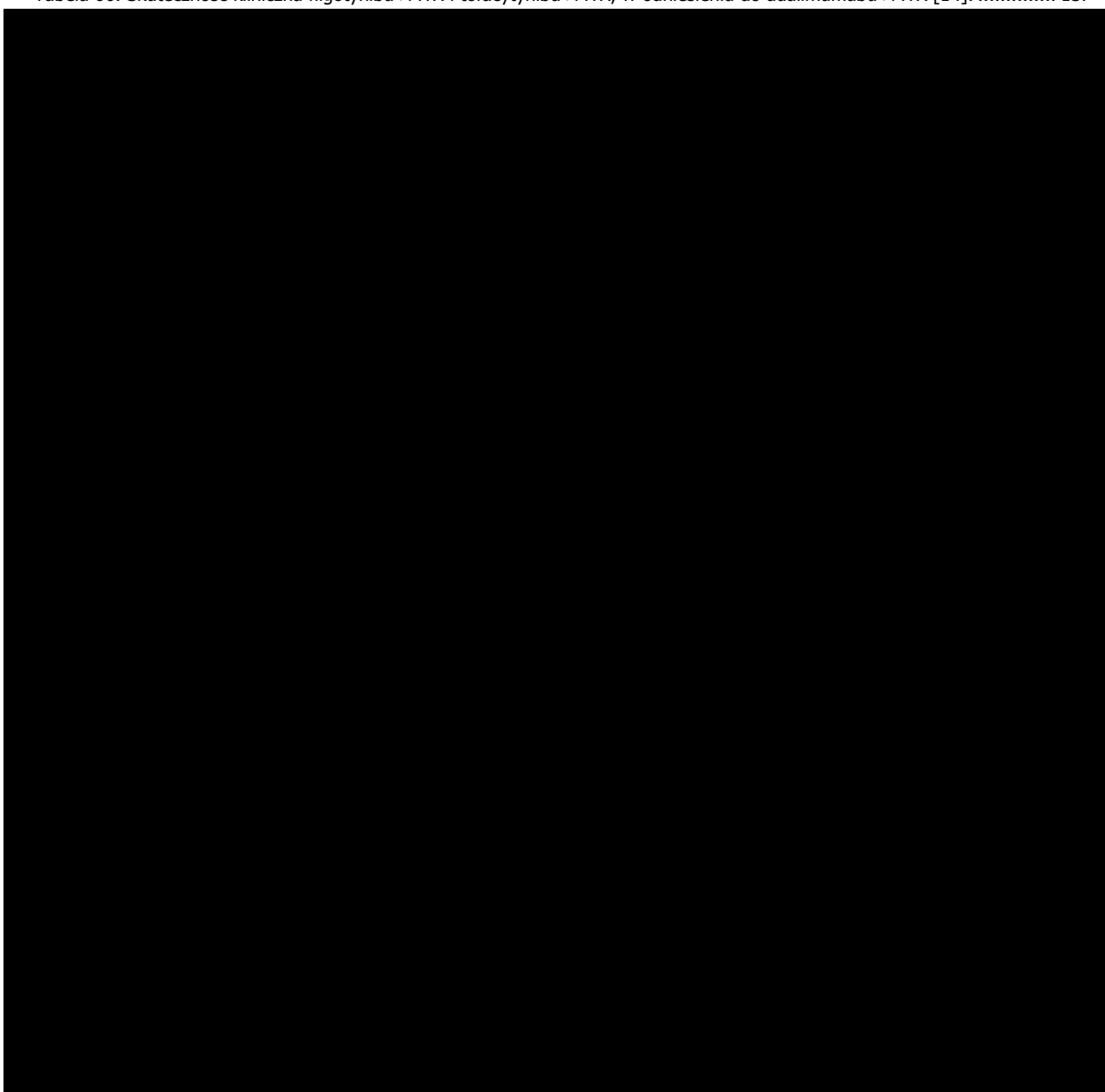


Tabela 84. Opis metodyki przeglądu z meta-analizą sieciową przeglądu Gordon i wsp. 2020 [16], [18].	153
Tabela 85. Badania włączone do przeglądu Gordon i wsp. 2020 [16].	153
Tabela 86. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na MTX – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR po 12 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [16].	155
Tabela 87. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów* stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na MTX– odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR po 12 tygodniach modelowane prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie wg ACR [16].	156
Tabela 88. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na MTX – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR po 24 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [16].	157
Tabela 89. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów* stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na MTX – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR po 24 tygodniach modelowane prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie wg ACR [16].	159
Tabela 90. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na MTX – odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR po 24 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [16].	159
Tabela 91. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów* stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na MTX – odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR po 24 tygodniach modelowane prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie wg EULAR [16].	161
Tabela 92. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na MTX – remisja choroby wg kryteriów DAS28-CRP po 12 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [16].	161
Tabela 93. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów* stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na MTX – odpowiedź na leczenie wg kryteriów DAS28-CRP po 12 tygodniach - modelowane prawdopodobieństwo remisji wg DAS28-CRP [16].	162
Tabela 94. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na MTX– remisja choroby wg kryteriów DAS28-CRP po 24 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [16].	162
Tabela 95. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów* stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na MTX – odpowiedź na leczenie wg kryteriów DAS28-CRP po 24 tygodniach - modelowane prawdopodobieństwo remisji wg DAS28-CRP [16].	163
Tabela 96. Opis metodyki przeglądu z meta-analizą sieciową przeglądu Lee i Song 2020b [23].	164
Tabela 97. Badanie włączone do przeglądu Lee i Song 2020b [23].	164
Tabela 98. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitora JAK, adalimumabu i placebo) stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS z brakiem odpowiedzi na MTX – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20 (model efektów stałych i losowych) [23].	165
Tabela 99. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów stosowanych w populacji pacjentów z RZS z brakiem odpowiedzi na MTX – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20 [23].	166
Tabela 100. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitora JAK, adalimumabu i placebo) stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS z brakiem odpowiedzi na MTX – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR50 (model efektów stałych) [45].	166
Tabela 101. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów, w populacji pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi MTX – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR50 [45].	167

Tabela 102. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitora JAK, adalimumabu i placebo) stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS z brakiem odpowiedzi na MTX – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR70 (model efektów stałych) [45].	167
Tabela 103. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów, w populacji pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na MTX – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR70 [45].	168
Tabela 104. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitora JAK, adalimumabu i placebo) stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS z brakiem odpowiedzi na MTX – ciężkie zdarzenia niepożądane (model efektów stałych) [45].	168
Tabela 105. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów stosowanych w populacji pacjentów z RZS z brakiem odpowiedzi na MTX – ciężkie zdarzenia niepożądane [23].	169
Tabela 106. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitora JAK, adalimumabu i placebo) stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS z brakiem odpowiedzi na MTX – infekcje herpes zoster (model efektów stałych) [45].	169
Tabela 107. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów stosowanych w populacji pacjentów z RZS z brakiem odpowiedzi na MTX – infekcje <i>herpes zoster</i> [23].	170
Tabela 108. Opis metodyki przeglądu z meta-analizą sieciową przeglądu Lee i Song 2020a [21].	170
Tabela 109. Badanie włączone do przeglądu Lee i Song 2020a [21].	171
Tabela 110. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitora JAK, adalimumabu i placebo) stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS z brakiem odpowiedzi na csDMARDs lub bDMARDs – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20 (model efektów losowych) [21].	172
Tabela 111. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów stosowanych w populacji pacjentów z RZS z brakiem odpowiedzi na csDMARDs lub bDMARDs – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20 [21].	172
Tabela 112. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitora JAK, adalimumabu i placebo) stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS z brakiem odpowiedzi na csDMARDs lub bDMARDs – ciężkie zdarzenia niepożądane (model efektów losowych) [21].	173
Tabela 113. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów stosowanych w populacji pacjentów z RZS z brakiem odpowiedzi na csDMARDs lub bDMARDs – ciężkie zdarzenia niepożądane [21].	173
Tabela 114. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitora JAK, adalimumabu i placebo) stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS z brakiem odpowiedzi na csDMARDs lub bDMARDs – ciężkie infekcje (model efektów losowych) [21].	174
Tabela 115. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitora JAK, adalimumabu i placebo) stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS z brakiem odpowiedzi na csDMARDs lub bDMARDs – utrata z badania (model efektów losowych) [21].	174
Tabela 116. Zestawienie liczby zgonów z poszczególnych badań dla filgotynibu i tofacytynibu, włączonych do przeglądu [21].	175
Tabela 117. Opis metodyki przeglądu z meta-analizą sieciową przeglądu Lee i Song 2020c [22].	175
Tabela 118. Badanie włączone do przeglądu Lee i Song 2020c [22].	176
Tabela 119. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z aktywnym RZS – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20 (model efektów losowych i stałych) [22].	176
Tabela 120. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów stosowanych w populacji pacjentów z aktywnym RZS – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20 [22].	177
Tabela 121. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z aktywnym RZS – ciężkie zdarzenia niepożądane (model efektów stałych i losowych) [22].	178
Tabela 122. Opis metodyki przeglądu z meta-analizą sieciową przeglądu Best i wsp. 2021 [24].	179
Tabela 123. Badania włączone do przeglądu Best i wsp. 2021 [24].	180
Tabela 124. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z aktywnym RZS, nieleczonych wcześniej TIM, stosujących terapię skojarzoną (TIM+cDMARD) – remisja choroby wg kryteriów DAS28 po 12 tygodniach [24].	181

Tabela 125. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów stosowanych w populacji pacjentów z aktywnym RZS, nieleczonych wcześniej TIM, stosujących TIM w terapii złożonej – remisja choroby wg kryteriów DAS28 po 12 tygodniach [24].	182
Tabela 126. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z aktywnym RZS, nieleczonych wcześniej TIM, stosujących terapię skojarzoną (TIM+cDMARD) – remisja choroby wg kryteriów DAS28 po 24 tygodniach [24].	182
Tabela 127. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów stosowanych w populacji pacjentów z aktywnym RZS, nieleczonych wcześniej TIM, stosujących TIM w terapii złożonej – remisja choroby wg kryteriów DAS28 po 24 tygodniach [24].	183
Tabela 128. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z aktywnym RZS, leczonych wcześniej TIM, stosujących terapię skojarzoną (TIM+cDMARD) – remisja choroby wg kryteriów DAS28 po 12 tygodniach [24].	184
Tabela 129. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów stosowanych w populacji pacjentów z aktywnym RZS, leczonych wcześniej TIM i stosujących TIM w terapii złożonej – remisja choroby wg kryteriów DAS28 po 12 tygodniach [24].	184
Tabela 130. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z aktywnym RZS, leczonych wcześniej TIM, stosujących terapię skojarzoną (TIM+cDMARD) – remisja choroby wg kryteriów DAS28 po 12 tygodniach (analiza wrażliwości z wykluczeniem badania ROSE) [24].	185
Tabela 131. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów stosowanych w populacji pacjentów z aktywnym RZS, leczonych wcześniej TIM i stosujących TIM w terapii złożonej – remisja choroby wg kryteriów DAS28 po 12 tygodniach (analiza wrażliwości z wykluczeniem badania ROSE) [24].	185
Tabela 132. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z aktywnym RZS, leczonych wcześniej TIM, stosujących terapię skojarzoną (TIM+cDMARD) – remisja choroby wg kryteriów DAS28 po 24 tygodniach [24].	185
Tabela 133. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów stosowanych w populacji pacjentów z aktywnym RZS, leczonych wcześniej TIM i stosujących TIM w terapii złożonej – remisja choroby wg kryteriów DAS28 po 24 tygodniach [24].	186
Tabela 134. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z aktywnym RZS, leczonych wcześniej TIM, stosujących terapię skojarzoną (TIM+cDMARD) – remisja choroby wg kryteriów DAS28 po 24 tygodniach (analiza wrażliwości z wykluczeniem badania ROSE) [24].	186
Tabela 135. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów stosowanych w populacji pacjentów z aktywnym RZS, leczonych wcześniej TIM i stosujących TIM w terapii złożonej – remisja choroby wg kryteriów DAS28 po 24 tygodniach (analiza wrażliwości z wykluczeniem badania ROSE) [24].	187
Tabela 136. Opis metodyki przeglądu z meta-analizą sieciową Lee i Song 2020 [20].	187
Tabela 137. Badanie włączone do przeglądu Lee i Song 2020 [20].	188
Tabela 138. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitorów JAK i placebo) stosowanych w monoterapii, w leczeniu pacjentów z RZS – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20 (model efektów stałych i losowych) [20].	189
Tabela 139. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów stosowanych w monoterapii, w populacji pacjentów z RZS– odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20 [20].	189
Tabela 140. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitorów JAK i placebo) stosowanych w monoterapii, w leczeniu pacjentów z RZS– odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR50 (model efektów stałych) [20].	190
Tabela 141. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów, stosowanych w monoterapii w populacji pacjentów z RZS– odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR50 [20].	190
Tabela 142. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitorów JAK i placebo) stosowanych w monoterapii, w leczeniu pacjentów z RZS– odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR70 (model efektów stałych) [20].	191

Tabela 143. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów, stosowanych w monoterapii, w populacji pacjentów z RZS– odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR70 [20].....	191
Tabela 144. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitorów JAK i placebo) stosowanych w monoterapii, w leczeniu pacjentów z RZS – ciężkie zdarzenia niepożądane (model efektów stałych i losowych) [20].....	192
Tabela 145. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów stosowanych w monoterapii, w populacji pacjentów z RZS– ciężkie zdarzenia niepożądane [20].	192
Tabela 146. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitorów JAK i placebo) stosowanych w monoterapii, w leczeniu pacjentów z RZS – przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych [20].	193
Tabela 147. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów, stosowanych w monoterapii, w populacji pacjentów z RZS – przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych [20].	193
Tabela 148. Opis metodyki przeglądu z meta-analizą sieciową przeglądu Gordon i wsp. 2020 [17], [18].	194
Tabela 149. Badania włączone do przeglądu Gordon i wsp. 2019 [17].	195
Tabela 150. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR po 12 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [17].	195
Tabela 151. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów* stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR po 12 tygodniach; modelowane prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie wg ACR [17].	196
Tabela 152. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR po 24 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [17].	196
Tabela 153. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów* stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR po 24 tygodniach; modelowane prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie wg ACR [17].	197
Tabela 154. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR po 24 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [17].	198
Tabela 155. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów* stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR po 24 tygodniach; modelowane prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie wg EULAR [17].	198
Tabela 156. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – remisja choroby wg kryteriów DAS28-CRP po 12 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [17].	199
Tabela 157. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów* stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – odpowiedź na leczenie wg kryteriów DAS28-CRP po 12 tygodniach; modelowane prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie wg DAS29-CRP [17].	200
Tabela 158. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – remisja choroby wg kryteriów DAS28-CRP po 24 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [17].	200
Tabela 159. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów* stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – odpowiedź na leczenie wg kryteriów DAS28-CRP po 24 tygodniach - modelowane prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie wg DAS29-CRP [17].	200
Tabela 160. Opis metodyki przeglądu z meta-analizą sieciową przeglądu Lee i Song 2020 [19].	201
Tabela 161. Badanie włączone do przeglądu Lee i Song 2020 [19].	202

Tabela 162. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitorów JAK i placebo) stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20 (model efektów stałych i losowych) [19].	202
Tabela 163. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów, w populacji pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20 ([19].	203
Tabela 164. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitorów JAK i placebo) stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR50 (model efektów stałych) [19].	203
Tabela 165. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów, w populacji pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR50 [19].	204
Tabela 166. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitorów JAK i placebo) stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR70 (model efektów stałych) [19].	204
Tabela 167. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów, w populacji pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR70 [19].	205
Tabela 168. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitorów JAK i placebo) stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – ciężkie zdarzenia niepożądane (model efektów stałych i losowych) [19].	205
Tabela 169. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów, w populacji pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – ciężkie zdarzenia niepożądane [19].	206
Tabela 170. Porównanie skuteczności filgotynibu względem komparatorów (inhibitorów JAK i placebo) stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – infekcje <i>herpes zoster</i> [19].	206
Tabela 171. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla filgotynibu i komparatorów, w populacji pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – infekcje <i>herpes zoster</i> [19].	207
Tabela 172. Opis metodyki przeglądu z meta-analizą sieciową przeglądu Gordon i wsp. 2019 [15].	208
Tabela 173. Badania włączone do przeglądu Gordon i wsp. 2019 [15] – subpopulacja z nieodpowiednią odpowiedzią na MTX.	209
Tabela 174. Porównanie skuteczności filgotynibu i komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na MTX – infekcje <i>herpes zoster</i> po 24 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [15].	210
Tabela 175. Porównanie skuteczności filgotynibu i komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na MTX – ciężkie infekcje po 24 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [15].	211
Tabela 176. Porównanie skuteczności filgotynibu i komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na MTX – przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych 24 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [15].	212
Tabela 177. Porównanie skuteczności filgotynibu i komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na MTX – ciężkie zdarzenia niepożądane po 24 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [15].	214
Tabela 178. Porównanie skuteczności filgotynibu i komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na MTX – wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej po 24 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [15].	216
Tabela 179. Porównanie skuteczności filgotynibu i komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na MTX – niedokrwistość po 24 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [15].	217
Tabela 180. Badania włączone do przeglądu Gordon i wsp. 2019 [15] – subpopulacja z nieodpowiednią odpowiedzią na bDMARDs.	218
Tabela 181. Porównanie skuteczności filgotynibu i komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – infekcje <i>herpes zoster</i> po 24 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [15].	218
Tabela 182. Porównanie skuteczności filgotynibu i komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – ciężkie infekcje po 24 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [15].	219

Tabela 183. Porównanie skuteczności filgotynibu i komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych po 24 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [15].	220
Tabela 184. Porównanie skuteczności filgotynibu i komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – ciężkie zdarzenia niepożądane po 24 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [15].	220
Tabela 185. Porównanie skuteczności filgotynibu i komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej po 24 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [15].	221
Tabela 186. Porównanie skuteczności filgotynibu i komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na bDMARDs – niedokrwistość po 24 tygodniach (model efektów stałych i losowych) [15].	222
Tabela 187. Skuteczność filgotynibu w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, pomimo stosowania MTX do 204 tygodnia – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR i remisja choroby [10].	224
Tabela 188. Skuteczność filgotynibu ^a w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, pomimo stosowania MTX do 204 tygodnia – odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR, ocena aktywności choroby i jakości życia [10].	224
Tabela 189. Bezpieczeństwo stosowania filgotynibu w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, pomimo stosowania MTX – zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania do 204 tygodnia [10].	226
Tabela 190. Bezpieczeństwo stosowania filgotynibu w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, pomimo stosowania MTX – nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych zaistniałe w trakcie leczenia, notowane do kwietnia 2019 roku [10].	229
Tabela 191. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.	276
Tabela 192. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dla zastosowania produktu leczniczego Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (data ostatniego pierwotnego przeszukania: 22.01.2022).	277
Tabela 193. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania produktu leczniczego Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (data ostatniego przeszukania: 22.01.2022).	279
Tabela 194. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.	285
Tabela 195. Charakterystyka badań dotyczących zastosowania filgotynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS).	288
Tabela 196. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie FINCH 1 [^] [1]-[4].	295
Tabela 197. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie FINCH 2 [^] [5]-[8].	296
Tabela 198. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie FINCH 2 pod względem terapii stosowanych wcześniej i w czasie uczestnictwa w badaniu [5]-[8].	298
Tabela 199. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie DARWIN 3 [10]-[12].	299
Tabela 200. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych raportowanych u pacjentów leczonych filgotynibem (Jyseleca®) [35].	302
Tabela 201. Zidentyfikowane i potencjalne ryzyka oraz brakujące informacje dotyczące bezpieczeństwa filgotynibu [37].	313
Tabela 202. Charakterystyka wyjściowa, przebieg choroby i czynniki ryzyka serowo-naczyniowego u pacjentów uwzględnionych w zintegrowanej analizie danych z zakresu bezpieczeństwa dla filgotynibu [39].	315
Tabela 203. Wyniki zintegrowanej analizie danych z zakresu bezpieczeństwa dla filgotynibu – ekspozycja na filgotynib i częstości zdarzeń niepożądanych [39].	317

Tabela 204. Wyniki zintegrowanej analizie danych z zakresu bezpieczeństwa dla filgotynibu – najczęściej występujące TEAE ($\geq 3\%$ w którejkolwiek grup) w okresie kontrolowanym placebo do 12 tygodnia terapii [39].....	318
Tabela 205. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych, uwzględniających zastosowanie filgotynibu w populacji pacjentów z aktywnym RZS pomimo stosowania csDMARDs lub bDMARDs.....	319
Tabela 206. Porównanie wskaźników zapadalności (IR) na aktywną gruźlicę między celowanymi syntetycznymi DMARDs a bDMARDs.....	326
Tabela 207. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania filgotynibu u pacjentów z RZS.....	333
Tabela 208. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie FINCH 1 [1]-[4].....	340
Tabela 209. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie FINCH 2 [5]-[8].....	340
Tabela 210. Ocena wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT.....	342
Tabela 211. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.....	343
Tabela 212. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* (kontynuacja).	345
Tabela 213. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* (kontynuacja).	347
Tabela 214. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* (kontynuacja).	349
Tabela 215. Charakterystyka skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do niniejszego opracowania.	352
Tabela 216. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	356
Tabela 217. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [86].....	356
Tabela 218. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*[91].....	357
Tabela 219. Formularz ekstrakcji danych z badań.	359

13. SPIS SCHEMATÓW

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) filgotynibu (produkt leczniczy Jyseleca®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z RZS.	281
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) filgotynibu (produkt leczniczy Jyseleca®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z RZS.....	283

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Jyseleca® (filgotynib, 200 mg, tabletki powlekane) stosowanego u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów:

- u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, w monoterapii lub terapii skojarzonej lub po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej, u pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy;
- z niepowodzeniem leczenia inhibitorem/-ami TNF alfa lub tocilizumabem lub rytuksymabem lub inhibitorem/-ami JAK.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT [84] i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań [87]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby ██████████ ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – ██████████). Stopień zgodności między analitykami wyniósł 98,5%. Pierwotne wyszukiwania przeprowadzono dnia 22.01.2022 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Health Technology Assessment Database* oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących filgotynibu (produkt leczniczy *Jyseleca*®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z RZS, z niewystarczającą odpowiedzią na terapię csDMARDs lub bDMARDs.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeglądów systematycznych, meta-analiz czy raportów HTA) oraz pierwotnych badań klinicznych.

Przeprowadzono szeroką strategię wyszukiwania, w ramach której nie zastosowano zawężenia do: nasilenia choroby, wcześniej stosowanych terapii czy limitów związanych z rodzajem punktów końcowych – **badania spełniające zdefiniowane w tym zakresie kryteria włączenia wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji oraz analizy pełnych tekstów.**

Tabela 191. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego *Jyseleca*® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>Rheumatoid arthritis OR arthritis deformans OR rheumarthritis OR arthrosis deformans OR beauvais disease OR chronic polyarthritis OR progressive poly arthritis OR rheumatic polyarthritis OR inflammatory arthritis OR rheumatic arthritis OR chronic articular rheumatism</i>
AND	
Interwencja wnioskowana – filgotynib (produkt leczniczy <i>Jyseleca</i>®)	<i>Filgotinib OR Jyseleca OR g146034 OR g146034-101 OR glpg 0634 OR glpg0634 OR gs 6034 OR gs6034</i>
AND	
Interwencje opcjonalne (komparatory) – tofacytynib, baricytynib, upadacytynib, tocilizumab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab, infliksymab, rytuksymab	<i>Początkowo przeprowadzono szerokie przeszukanie medycznych baz danych dla filgotynibu we wnioskowanym wskazaniu, nie stosując ograniczeń do rodzaju komparatora; badania dotyczące porównania interwencji wnioskowanej i komparatorów wyodrębniano na etapie selekcji badań na podstawie pełnych tekstów.</i> <i>Z uwagi na to, że nie zidentyfikowano badań RCT porównujących bezpośrednio filgotynib względem wszystkich komparatorów, wykorzystano wyniki otrzymanych od Zamawiającego meta-analiz sieciowych</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na</i>

Słowa kluczowe	
	wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości oraz wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.
AND	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Reviews, Cochrane Protocols ("word variations have been searched").
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	Baza PubMed: Humans, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational study, Case Reports; Baza Embase: Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials ("word variations have been searched").
AND	
Język	English, Polish

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 192. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania produktu leczniczego Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (data ostatniego pierwotnego przeszukania: 22.01.2022).

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹ [all fields]	Embase ² [all fields]	Cochrane ³ #
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	<i>Rheumatoid arthritis</i> ^{1,3} <i>'rheumatoid arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis' OR (rheumatoid AND ('arthritis'/exp OR arthritis))</i> ²	159 433	257 984	17 869
#2	<i>rheumarthritis OR arthritis deformans OR arthrosis deformans OR beauvais disease</i> ^{1,3} <i>rheumarthritis OR (arthritis AND deformans) OR (arthrosis AND deformans) OR (beauvais AND disease)</i> ²	1 560	1 174	58
#3	<i>chronic polyarthritis OR progressive poly arthritis OR rheumatic polyarthritis</i> ^{1,3} <i>chronic AND polyarthritis OR (progressive AND poly AND arthritis) OR (rheumatic AND polyarthritis)</i> ²	247 470	7 305	295
#4	<i>inflammatory arthritis OR rheumatic arthritis OR chronic articular rheumatism</i> ^{1,3} <i>inflammatory AND arthritis OR (rheumatic AND arthritis) OR (chronic AND articular AND rheumatism)</i> ²	378 139	150 739	11 693
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	378 949	309 264	20 815
Interwencja wnioskowana - filgotynib				
#6	<i>Filgotinib OR Jyseleca</i> ^{1,2,3}	187	744	250
#7	<i>g146034 OR g146034-101</i> ^{1,2} <i>g146034 OR g146034 101</i> ³	0	0	0

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed ⁴ [all fields]	Embase ² [all fields]	Cochrane ³ #
#8	<i>glpg 0634 OR glpg0634 OR gs 6034 OR gs6034^{1,3} glpg AND 0634 OR glpg0634 OR (gs AND 6034) OR gs6034²</i>	87	151	81
#9	#6 OR #7 OR #8	193	765	270
Interwencja wnioskowana + problem zdrowotny – opracowania wtórne				
#10	#5 AND #9	119	486	184
#11	#10*	49	34	8
#12	#11^	48	34	-
Interwencja wnioskowana + problem zdrowotny – badania pierwotne – szerokie wyszukiwanie				
#13	#5 AND #9	119	486	184
#14	#13**	16	253	176
#15	#14^	16	252	-

*Zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Word variations have been searched;

**Zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational study, Case Reports; baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials, Word variations have been searched;

^język: English, Polish.

#Word variations have been searched, all text

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne FINCH 1 [1]-[4], uwzględniające porównanie filgotynibu z adalimumabem, w populacji pacjentów z RZS z niezadowolającą odpowiedzią na MTX, 1 badanie RCT (FINCH 2 [5]-[8]) uwzględniające porównanie filgotynibu z placebo w populacji pacjentów z RZS z niezadowolającą odpowiedzią na bDMARDs oraz nierandomizowane badanie kliniczne DARWIN 3 [10]-[12], dotyczące oceny długoterminowych efektów klinicznych (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) stosowania filgotynibu u pacjentów z RZS, z niezadowolającą odpowiedzią na MTX. Z uwagi na fakt, że nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań klinicznych jak i badań o niższej wiarygodności dedykowanych bezpośredniemu porównaniu efektów stosowania filgotynibu z pozostałymi komparatorami (tj. inhibitorami JAK – baricytynibem, tofacytynibem, upadacytynibem oraz dodatkowymi komparatorami tj. bDMARDs – etanerceptem, infliksymabem, golimumabem, certolizumabem pegol, tocilizumabem i rytuksymabem) porównanie wnioskowanej interwencji z ww. komparatorami przedstawiono w oparciu o:

- wyniki porównań pośrednich z dopasowaniem populacji (MAIC) dostarczonych przez Zamawiającego: Maple Health Group 2020 [13] oraz opublikowanych - Gharaibeh i wsp. 2020 [14];
- wyniki NMA dostarczonych przez Zamawiającego: Gordon i wsp. 2019 [15], [18], Gordon i wsp. 2020 [16], [18]; Gordon i wsp. 2020 [17], [18];
- wyniki opublikowanych NMA zidentyfikowanych w czasie przeglądu medycznych baz danych: Lee i

Song 2020 [19], Lee i Song 2020 [20], Lee i Song 2020a [21], Lee i Song 2020b [23], Lee i Song 2020c [22], Best i wsp. 2021 [24].

14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących filgotynibu (produkt leczniczy *Jyseleca*®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Ponadto, przeszukano medyczne serwisy internetowe w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, następujących organizacji: *European League Against Rheumatism* (EULAR) oraz *American College of Rheumatology* (ACR), a także rejestry badań klinicznych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 193. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania produktu leczniczego *Jyseleca*® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (data ostatniego przeszukania: 22.01.2022).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania (badania) wtórne			
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>filgotinib</i>	0
Centre for Reviews and Dissemination (CRD) https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/	#1	<i>filgotinib</i>	0
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>filgotinib</i>	56
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>filgotinib</i>	4
Health Canada (HC)	#1	<i>filgotinib</i>	1
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>filgotinib</i>	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>filgotinib</i>	9
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>filgotinib</i>	3
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>filgotinib</i>	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>filgotinib</i>	1
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	<i>filgotinib</i>	0
The Uppsala Monitoring Centre https://who-umc.org/	#1	<i>filgotinib</i>	0
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPIB)	#1	<i>filgotinib</i>	0
	#2	<i>Jyseleca</i>	0
	#3	<i>filgotynib</i>	0
Badania pierwotne			
Trip Database	#1	<i>filgotinib AND (rheumatoid arthritis)</i>	41
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>filgotinib AND (rheumatoid arthritis)</i>	17

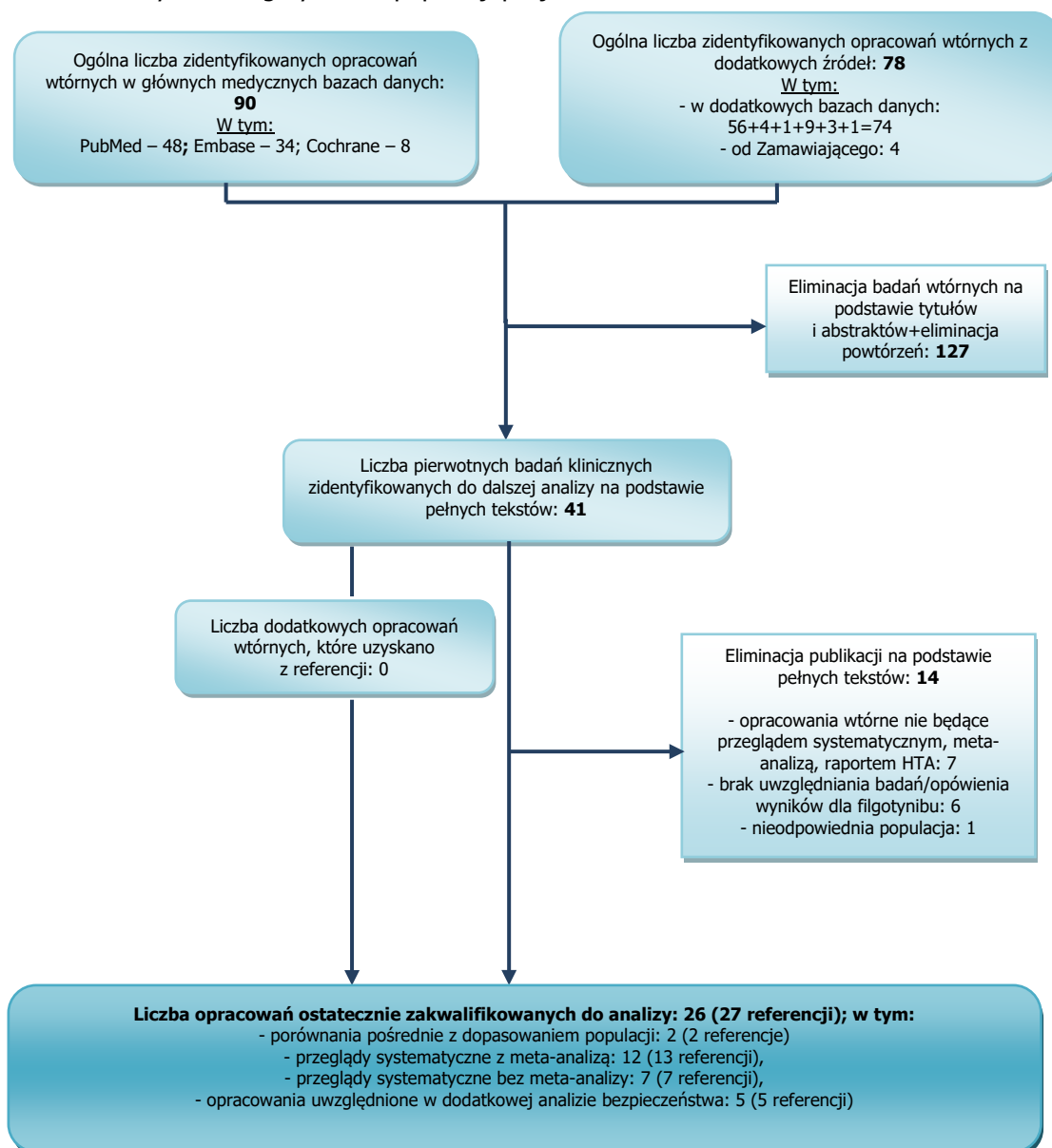
Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu	#1	<i>filgotinib AND (rheumatoid arthritis)</i>	11
EULAR https://www.eular.org/index.cfm	#1	<i>filgotinib</i>	0
ACR; https://www.rheumatology.org/	#1	<i>filgotinib</i>	8

Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne nieopublikowane badania kliniczne kwalifikujące się do uwzględnienia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset (w tym powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) badań dotyczących efektywności klinicznej filgotynibu w analizowanym wskazaniu. Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/opracowań (badań) wtórnych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych dla filgotynibu w populacji pacjentów z RZS



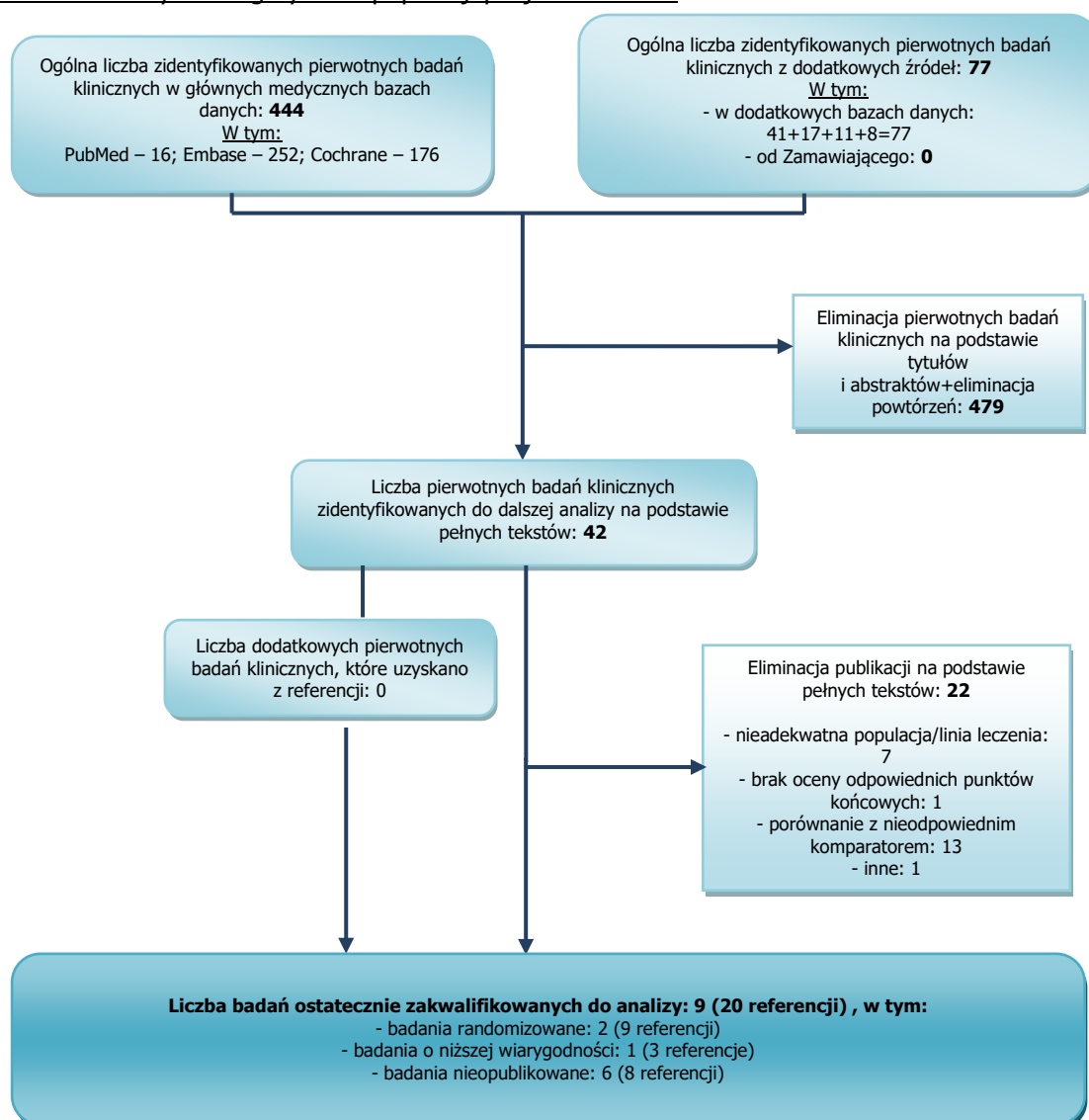
Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) filgotynibu (produkt leczniczy Jyseleca®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z RZS.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 2 porównania pośrednie z dopasowaniem populacji, dotyczące porównania filgotynibu z komparatorami: Maple Health Group 2020 [13] (dostarczona przez Zamawiającego) oraz Gharaibeh i wsp. 2020 [14];

- 9 przeglądów systematycznych z meta-analizą sieciową: Gordon i wsp. 2019 [15], [18], Gordon i wsp. 2020 [16], [18]; Gordon i wsp. 2020 [17], [18] (dostarczone przez Zamawiającego), Lee i Song 2020 [19], Lee i Song 2020 [20], Lee i Song 2020a [21], Lee i Song 2020b [23], Lee i Song 2020c [22], Best i wsp. 2021 [24];
- 3 przeglądy systematyczne z meta-analizą: Olivera i wsp. 2020 [25], Alves i wsp. 2021 [26], Solipuram i wsp. 2021 [27];
- 7 przeglądów systematycznych bez meta-analizy: Rocha i wsp. 2021 [28], Nash i wsp. 2021 [29], Kerschbaumer i wsp. 2020 [30], Cantini i wsp. 2020 [31], Kerschbaumer i wsp. 2020 [32], Jegatheeswaran i wsp. 2019 [33], Evangelatos i wsp. 2021 [34];
- 5 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Jyseleca® [35], streszczenie oraz pełny raport EPAR (Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające) dla produktu leczniczego Jyseleca® w RZS [36], Plan Zarządzania Ryzykiem dla filgotynibu [37], zestawienie raportów dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych do Lareb oraz WHO [38], zintegrowaną analizę danych z zakresu bezpieczeństwa z badań dla filgotynibu [39].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – filgotynib w populacji pacjentów z RZS



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

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 1 randomizowane badanie kliniczne FINCH 1 [1]-[4], [9] zawierające bezpośrednie porównanie filgotynibu z adalimumabem w populacji pacjentów z RZS z niezadowalającą odpowiedzią na MTX;
- 1 randomizowane badanie kliniczne FINCH 2 [5]-[8], [9] zawierające bezpośrednie porównanie filgotynibu z placebo w populacji pacjentów z RZS z niezadowalającą odpowiedzią na bDMARDs;

- 1 badanie nierandomizowane DARWIN 3 [10]-[12] dotyczące długoterminowej skuteczności filgotynibu w populacji pacjentów z niezadawalającą odpowiedzią na MTX;
- 6 badań nieopublikowanych: [40], [41]-[42], [43], [44]-[45], [46], [47].

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wiarygodne, opublikowane badania kliniczne dotyczące zastosowania filgotynibu w analizowanym wskazaniu.

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 194. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Opracowania wtórne	
Opracowania wtórne niebędące przeglądem systematycznym, meta-analizą, raportem HTA	Kim i wsp. 2021 [48], Clarke i wsp. 2021 [49], Berkant Avci i wsp. 2021 [50], Mahajan i wsp. 2018 [51], Taylor i wsp. 2017 [52], Richez i wsp. 2021 [53]
Przegląd systematyczny z NMA, ale brak uwzględnienia badań dla filgotynibu (jedynie wzmianka o badaniach w toku dla interwencji wnioskowanej)	Singh i wsp. 2017 [54], Singh i wsp. 2017 [55]
Brak omówienia skuteczności i bezpieczeństwa filgotynibu	Blaess i wsp. 2020 [56]
Przegląd systematyczny z NMA, ale wyniki podane zbiorczo dla wszystkich inhibitorów JAK vs leków biologicznych innych niż TNF-alfa	Sung i wsp. 2021 [57]
Przegląd systematyczny z NMA, ale nieodpowiednia populacja – pacjenci nieleczeni wcześniej DMARDs	Sung i wsp. 2021 [58]
Przegląd systematyczny, ale wyniki podane zbiorczo dla wszystkich inhibitorów JAK, bez rozróżnienia na filgotynib i komparatory	Shamail i wsp. 2021 [59], Yates i sp. 2021 [60]
Szczątkowe dane o metodyce - jedynie wymienione przeszukane bazy danych, brak strategii, kryteriów włączenia i innych kluczowych cech pozwalających na uznanie opracowania za przegląd systematyczny	Raimondo i wsp. 2021 [61]
Badania pierwotne	
Nieodpowiedni typ publikacji - abstrakt konferencyjny do włączonego badania	Vanhoutte i wsp. 2012 [62]
Nieodpowiedni typ publikacji i oceniane punkty końcowe- abstrakt konferencyjny, ocena obaw i świadomości reumatologów dotyczących wprowadzenia na rynek nowych inhibitorów JAK, brak oceny skuteczności i bezpieczeństwa	Baldock i wsp. 2020 [63]
Badanie RCT FINCH-3 – nieodpowiednia populacja/linia – pacjenci nieleczeni MTX lub leczeni przez bardzo krótki okres czasu (<3 dawki), ponad 70% pacjentów nieleczonych wcześniej DMARD	Aletaha i wsp. 2021 [64], Westhovens i wsp. 2021 [65], Atsumi i wsp. 2021 [66], NCT02886728 [67], 2016-000570-37 [68]
Nieodpowiednia populacja – badanie na zdrowych ochotnikach	Namour i wsp. 2015 [69]
Nieodpowiednia populacja – pacjenci wcześniej nieleczeni DMARDs	2020-002802-21 [70]
Badanie RCT II fazy, ale dedykowane głównie lanraplenibowi, w porównaniu z filgotynibem, opublikowane jedynie na stronie rejestrów badań klinicznych, porównanie filgotynibu z nieodpowiednim komparatorem	NCT02885181 [71], 2016-001496-75 [72]
Badanie RCT II fazy DARWIN 1 – pacjenci po niepowodzeniu MTX, ale porównanie z nieodpowiednim komparatorem (placebo)*	Westhovens i wsp. 2017 [73], NCT01888874 [74], 2012-003635-31 [75]
Badanie RCT IIb fazy DARWIN 2 – pacjenci po niepowodzeniu MTX, pacjenci po niepowodzeniu MTX, ale porównanie z nieodpowiednim komparatorem (placebo)*	Kavanaugh i wsp. 2017 [76], NCT01894516 [77], 2012-003654-86 [78], Tarrant i wsp. 2020 [79], Genovese i wsp. 2018 [80]

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Wyniki dwóch badań RCT II fazy NCT01384422 (tylko w tym zarejestrowane dawkowanie) oraz NCT01668641 – pacjenci po niepowodzeniu MTX, ale porównanie z nieodpowiednim komparatorem (placebo)	Vanhoutte i wsp. 2017 [81], NCT01384422 [82], NCT01668641 [83]

*badania niewłączone bezpośrednio do analizy z uwagi na porównanie z niewłaściwym komparatorem, w sytuacji gdy dostępne było badanie wyższej fazy z bezpośrednim porównaniem z komparatorem. Niemniej jednak wyniki tych badań zostały uwzględnione w opracowaniach wtórnych włączonych do Analizy klinicznej.

14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Charakterystyki Produktu Leczniczego Jyseleca® (filgotynib, tabletki powlekane) oraz komparatorów zostały szczegółowo przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o. Spółka komandytowa [89].

14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRAISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 195. Charakterystyka badań dotyczących zastosowania filgotynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS).

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Randomizowane badania kliniczne					
Badanie o akronimie FINCH 1 [1]-[4], [9]	<p>Badanie eksperymentalne fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe (30 krajów), przeprowadzone w układzie grup równoległych, typu IIA[^] (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> względem placebo, <i>non-inferiority</i> względem adalimumabu).</p> <p><u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej i danych z rejestru badań klinicznych.</u></p> <p>Czas trwania badania: 30 września 2016 do 20 czerwca 2019.</p> <p>Sponsor: Gilead Sciences.</p>	<p>Dorośli pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim RZS, pomimo leczenia MTX (nieodpowiednią odpowiedzią na MTX), N=1759.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> filgotynib 200 mg/1x dobę doustnie+ MTX; N=477;</p> <p><u>Grupa badana II:</u> filgotynib 100 mg/1x dobę doustnie+ MTX; N=480;</p> <p><u>Grupa kontrolna I:</u> adalimumab 40 mg, co 2 tygodnie, podskórnie+MTX, N=325;</p> <p><u>Grupa kontrolna II:</u> placebo+MTX, N=477.</p> <p>W czasie uczestnictwa w badaniu dozwolone było jednoczesne stosowanie stałych dawek niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub glikokortykosteroidów (GKS; w dawce ≤10 mg/dobę prednizonu lub ekwiwalentu).</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 52 tygodnie, przy czym po 24 tygodniach pacjenci stosujący placebo byli rerandomizowani (1:1) do grupy leczonej filgotynibem w</p>	<p><u>Grupa badana I – z 477 chorzych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 pacjentów nie otrzymało leku; - 50 (10,5%) przerwało leczenie przed 24 tygodniem, w tym 25 z powodu braku skuteczności, 6 z powodu własnej decyzji, 13 z powodu zdarzeń niepożądanych, 4 z powodu decyzji badacza, 1 pacjent został utracony z okresu obserwacji a 1 zmarł; - 27 (5,7%) pacjentów nie ukończyło 52 tygodni badania, w tym 13 z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 z powodu własnej decyzji, 4 z powodu braku skuteczności, 2 zostało utraconych z okresu obserwacji, 3 z powodu nieprzestrzegania zaleceń, 1 decyzją badacza a 2 z powodu naruszenia protokołu 	<ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami <i>American College of Rheumatology 20</i> (ACR20) w 12 tygodniu - główny punkt końcowy, - ocena jakości życia w kwestionariuszu HAQ-DI (ang. <i>Health Assessment Questionnaire-Disability Index</i>), - odsetek pacjentów z DAS28 (CRP) <2,6; - zmiana wyniku w skali Sharpa zmodyfikowanej przez van der Heijde; - odsetek pacjentów DAS-28 (CRP) ≤3,2; - zmiana wyniku w SF-36 (komponenty dotyczące funkcjonowania fizycznego); - zmiana wyniku w skali ocena zmęczenia w skali <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i> (FACIT-F); - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie ACR50, ACR70; - odsetek pacjentów z niską 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku ≥18 lat w momencie wyrażenia zgody na udział w badaniu, spełniający kryteria diagnozy RZS wg ACR 2010/EULAR; - umiarkowane do ciężkiego RZS, definiowane jako ≥6 opuchniętych stawów i ≥6 tkliwych stawów (w momencie wizyt przesiewowych i dnia 1 pomimo terapii MTX przez ≥12 tygodni i stałej dawce 7,5-25 mg/tydzień przez ≥4 tygodnie); - seropozytywność dla przeciwciał anty-CCP lub dodatni czynnik reumatoidalny (RF); ≥ 1 erozja stawu dłoni/nadgarstka i stóp lub ≥3 erozje w przypadku negatywnego czynnika reumatoidalnego; lub poziom CRP ≥6 mg/l; - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze stosowanie inhibitorów JAK (JAKi) lub adalimumabu, - wcześniejszy brak odpowiedzi lub nietolerancja na jakiegokolwiek bDMARD i niedawne stosowanie csDMARDs innych niż MTX lub stabilnie dawkowana hydroksychlorochina lub chlorochina; - dozwolone było jednoczesne, stabilne dawkowanie NLPZ lub GKS (≤10

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie.	dawce 200 mg/1x dobę lub 100 mg/1x dobę (+MTX).	<p>badania.</p> <p><u>Grupa badana II – z 480 chorych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 47 (9,8%) przerwało leczenie przed 24 tygodniem, w tym 26 z powodu braku skuteczności terapii, 9 z powodu własnej decyzji, 5 z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 z powodu decyzji badacza, 3 zostało utraconych z okresu obserwacji, 1 z powodu naruszenia protokołu badania, 1 pacjent zmarł, 1 pacjentka z powodu ciąży; - 35 (7,3%) pacjentów nie ukończyło 52 tygodni badania, w tym 10 z powodu zdarzeń niepożądanych, 15 z powodu własnej decyzji, 3 z powodu braku skuteczności, 3 zostało utraconych z okresu obserwacji, 3 z powodu nieprzestrzegania zaleceń i 1 pacjent z powodu decyzji badacza. <p><u>Grupa kontrolna I – z 325 chorych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 36 (11,1%) przerwało leczenie przed 24 	<p>aktywnością choroby (wg. <i>Clinical Disease Activity Index</i>; CDAI lub <i>Simplified Disease Activity Index</i>; SDAI);</p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów z remisją wg CDAI lub kryteriów Boolean; - ocena produktywności i aktywności (wg <i>Activity Impairment Questionnaire for Rheumatoid Arthritis</i>); - ocena jakości życia w EQ-5D (ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions scores</i>); - ocena profilu bezpieczeństwa. 	mg/dobę prednizonu/lub równoważnika).

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
			<p>tygodniem, w tym 11 z powodu braku skuteczności terapii, 10 z powodu własnej decyzji, 10 z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 z powodu decyzji badacza, 2 z powodu naruszeń protokołu badania; - 23 (7,1%) pacjentów nie ukończyło 52 tygodni badania, w tym 8 z powodu zdarzeń niepożądanych, 8 z powodu własnej decyzji, 3 z powodu braku skuteczności, 1 został utracony z okresu obserwacji, 1 z powodu niestosowania się do zaleceń, 2 z powodu decyzji badacza, 1 z powodu naruszenia protokołu badania, 1 pacjentka z powodu ciąży.</p> <p><u>Grupa kontrolna II - 477 chorych:</u> - 2 pacjentów nie otrzymało leku; - 89 (18,7%) przerwało leczenie przed 24 tygodniem w tym: 41 z powodu braku skuteczności terapii, 20 z powodu własnej decyzji, 12 z powodu zdarzeń niepożądanych, 10 z</p>		

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
			<p>powodu decyzji badacza, 3 zostało utraconych z kresu obserwacji, 2 z powodu naruszeń protokołu badania a 1 pacjent zmarł; -spośród 381 zrandomizowanych pacjentów, 16 przydzielonych do grupy leczonej filgotynibem w dawce 200 mg/1x dobę przerwało terapię przed 52 tygodniem, głównie z powodu zdarzeń niepożądanych (8), a w grupie przydzielonej do terapii filgotynibem w dawce 100 mg/1x dobę 10, w tym 2 zostało utraconych z okresu obserwacji.</p> <p>W badaniu wyniki przedstawiono w populacji ITT, tj. odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia.</p>		
Badanie o akronimie FINCH 2 [5]-[8]	Badanie eksperymentalne fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepię, wieloośrodkowe (114 ośrodków),	Dorośli pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim RZS, pomimo leczenia MTX (nieodpowiednią odpowiedzią na bDMARDs i csDMARDs), N=449. Grupa badana I: filgotynib 200	<u>Grupa badana I – z 148 chorych:</u> - 1pacjent nie otrzymał przydzielonego leku; - 1 pacjent został utracony z okresu	- odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami <i>American College of Rheumatology 20 (ACR20)</i> w 12 tygodniu - główny punkt	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku ≥ 18 lat w momencie wyrażenia zgody na udział w badaniu, z diagnozą RZS; - ≥ 6 obrzękniętych stawów (SJC66) i ≥ 6 tkliwych stawów (TJC68) w czasie wizyt

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>przeprowadzone w układzie grup równoległych, typu IIA[^] (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> względem placebo).</p> <p><u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej i danych z rejestru badań klinicznych.</u></p> <p>Czas trwania badania: od lipca 2016 do czerwca 2018.</p> <p>Sponsor: Gilead Sciences Inc.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie.</p>	<p>mg/1x dobę doustnie + csDMARDs; N= 148; <u>Grupa badana II:</u> filgotynib 100 mg/1x dobę doustnie + csDMARDs, doustnie; N= 153; <u>Grupa kontrolna:</u> placebo+ csDMARDs, N=148.</p> <p>Dozwolone csDMARDs obejmowały: MTX, hydroksychlorochinę, sulfasalazynę lub leflunomidu; nie było dozwolone stosowanie skojarzone MTX i leflunomidu); wymagane było stosowanie stałych, stabilnych dawek ww. csDMARDs; redukcja dawki możliwa była tylko w przypadku nietolerancji/zdarzeń niepożądanych i/lub z powodu wyników parametrów laboratoryjnych, a nie z powodu zmiany aktywności choroby. W czasie uczestnictwa w badaniu dozwolone było jednoczesne stosowanie stałych dawek niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub glikokortykosteroidów (GKS; w dawce ≤10 mg/dobę prednizonu lub ekwiwalentu).</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 24 tygodnie.</p>	<p>obserwacji; - 18 (12,2%) przerwało leczenie, w tym 12 z powodu braku skuteczności, 3 z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 z powodu własnej decyzji, 1 z powodu decyzji badacza, 1 z powodu nieprzestrzegania zaleceń;</p> <p><u>Grupa badana II – z 153 chorych:</u> - 1 pacjent został utracony z okresu obserwacji; - 33 (21,6%) przerwało leczenie, w tym 12 z powodu braku skuteczności terapii, 10 z powodu własnej decyzji, 6 z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 z powodu decyzji badacza, 1 z powodu naruszenia protokołu badania.</p> <p><u>Grupa kontrolna – z 148 chorych:</u> - 1 pacjent został utracony z okresu obserwacji; - 51 (34,5%) przerwało leczenie, w tym 32 z powodu braku skuteczności terapii, 11 z powodu własnej decyzji, 3 z powodu zdarzeń</p>	<p>końcowy, - ocena jakości życia w kwestionariuszu HAQ-DI (ang. <i>Health Assessment Questionnaire-Disability Index</i>), - odsetek pacjentów z DAS28 (CRP) ≤3,2 i z <2,6; - zmiana wyniku w SF-36 (komponenty dotyczącej funkcjonowania fizycznego); - zmiana wyniku w skali - ocena zmęczenia w skali <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i> (FACIT-F); - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie ACR50, ACR70; - odsetek pacjentów z poprawą TJC68 i SJC66 o co najmniej 20%, 50% i 70%; (jak również SJC28 i TJC28); - ocena nasilenia bólu [skala VAS 100 mm]; - ocena nasilenia choroby wg pacjenta i lekarza [skala VAS 100 mm]; - zmiana wyniku DAS28 CRP; - zmiana CDAI i SDAI; - odpowiedź na leczenie wg ACR-N i EULAR; - ocena produktywności i aktywności (wg <i>Activity Impairment Questionnaire for Rheumatoid Arthritis</i>); - ocena jakości życia w SF-</p>	<p>przesiewowych i <i>baseline</i>, poziom CRP w surowicy ≥4 mg/l w ocenie centralnej, w czasie etapu przesiewowego; - aktywne RZS pomimo stosowania csDMARDs i nieodpowiednia odpowiedź lub nietolerancja 1 lub więcej wcześniej stosowanych bDMARDs. Wymagane przerwanie stosowania bDMARD 4 lub więcej tygodni (≥6 miesięcy dla bDMARD obniżających liczbę limfocytów B) przed randomizacją. Pacjenci z objawami utajonej gruźlicy mogli zostać zakwalifikowani tylko wtedy, gdy właściwa profilaktyka została rozpoczęta przed pierwszą dawką badanych leków; - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - wcześniejsze leczenie inhibitorem JAK; - nieprawidłowe wyniki określonych badań laboratoryjnych; - ciąża i/lub niedawne lub aktywne zakażenie.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
			<p>niepożądanych, 3 z powodu decyzji badacza, 1 z powodu nieprzestrzegania zaleceń, 1 z powodu naruszenia protokołu badania.</p> <p>W badaniu wyniki przedstawiono w populacji ITT (określonej w badaniu jako FAS, ang. <i>Full analysis set</i>), tj. w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia.</p>	<p>36 (komponenta fizyczna) i EQ-5d (ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions scores</i>);</p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena profilu bezpieczeństwa. 	
Badania nierandomizowane					
Badanie o akronimie DARWIN 3 [10]-[12]	<p>Badanie eksperymentalne fazy II, otwarte, dwuramienne, wieloośrodkowe (114 ośrodków w 22 krajach), przeprowadzone w układzie grup równoległych, typu IIC[^].</p> <p><u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej i danych z rejestru</u></p>	<p>Dorośli pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim RZS, pomimo leczenia MTX (nieodpowiednią odpowiedzią na MTX, wcześniej leczeniu filgotynibem w badaniach RCT II fazy), N=739.</p> <p><u>Grupa I:</u> filgotynib 200 mg dobowo doustnie+MTX; N=479; <u>Grupa II:</u> filgotynib 200 mg dobowo doustnie (monoterapia); N= 242.</p> <p>Pacjenci mogli rozpocząć lub zaprzestać stosowanie MTX podczas badania DARWIN 3, zgodnie z oceną badacza [lekarza]. Wszyscy pacjenci włączeni do badania otrzymywali 200 mg filgotynibu,</p>	<p><u>Grupa I – z 497 chorych:</u> 323 (46,7%) pacjentów przerwało terapię, w tym 134 (27,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 61 (12,3%) z powodu własnej decyzji, 8 (1,6%) pacjentów zostało utraconych z okresu obserwacji, 2 (0,4%) stosowało jednocześnie niedozwoloną terapię, 3 (0,6%) nie przestrzegało zaleceń, 6 (1,2%) na wniosek sponsora lub decyzją lekarza, 3 (0,6%) z powodu niepowodzenia leczenia, 15 (3,0%) z</p>	<ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie ACR20, ACR50, ACR70; - odsetek pacjentów z remisją wg DAS28(CRP), odpowiedzią na leczenie wg EULAR; - odsetek pacjentów bez odpowiedzi na leczenie; - ocena jakości życia w skali SF-36; - ocena jakości życia w kwestionariuszu HAQ-DI (ang. <i>Health Assessment Questionnaire-Disability Index</i>), - zmiana wyniku CDAI; - rozbudowana ocena 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci zrekrutowani do badania stanowili 84,3% chorych, którzy byli leczeni i 93,5% którzy ukończyli 24-tygodniowe badania fazy Iib – DARWIN 1 i DARWIN 2; - kryteria kwalifikacji do badania DARWIN 1 w skrócie obejmowały pacjentów ≥ 18 roku życia w momencie diagnozy RZS, postawionej zgodnie z kryteriami ACR/EULAR z 2010 roku; RZS trwające ≥ 6 miesięcy; klasa funkcjonalna I-III z ≥ 6 obrzękniętymi stawami (SJC66) i ≥ 8 tkliwymi stawami (TJC68), poziom CRP w surowicy $\geq 0,7x$ powyżej górnej granicy normy; stosowanie MTX przez ≥ 6 miesięcy i GKS w stabilnej dawce ≤ 10 mg/dobę przez ≥ 4 tygodnie

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p><u>badan klinicznych.</u></p> <p>Czas trwania badania: od lutego 2014 do maja 2023 (w referencjach przedstawiono dane zbierane do kwietnia 2019).</p> <p>Sponsor: Gilead Sciences Inc.</p> <p>Ocena w skali NOS: średnia</p>	<p>albo jako 200 mg/1x dobę, albo 100 mg/2x dobę, z wyjątkiem 15 mężczyzn w Stanach Zjednoczonych, którzy otrzymywali 100 mg na dobę ze względu na wymagania amerykańskiej FDA (7 przeanalizowano jako filgotynib + MTX i 8 w monoterapii filgotynibem). Ze względu na kwestie bezpieczeństwa/tolerancji zezwolono na dostosowanie dawki w zakresie od 100 mg do 200 mg na dobę.</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> średnio 3,55 roku dla pacjentów stosujących filgotynib+MTX (maksymalnie 5,6 roku) i 3,38 roku dla pacjentów leczonych filgotynibem w monoterapii (maksymalnie 5,4 roku), w momencie analizy danych w kwietniu 2019 roku.</p>	<p>innych przyczyn.</p> <p><u>Grupa II – z 242 chorych:</u> 106 (43,8%) pacjentów przerwało terapię, w tym 78 (32,2%) w powodu zdarzeń niepożądanych, 17 (7,0%) z powodu własnej decyzji, 7 (2,9%) zostało utraconych z okresu obserwacji, 1 (0,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych i niepowodzenia leczenia, 1 (0,4%) z powodu niepowodzenia leczenia, 2 (0,8%) z innych przyczyn.</p> <p>W badaniu wyniki przedstawiono w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.</p>	<p>długofalowego profilu bezpieczeństwa (zdarzenia/działania niepożądane, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe [MACE], gruźlica).</p>	<p>przed fazą przesiewową; wykluczano pacjentów stosujących wcześniej bDMARDs i/lub stosujących csDMARDs inne niż MTX;</p> <p>- kryteria włączenia do badania DARWIN 2 były podobne, za wyjątkiem dozwolonego stosowania leków antymalarycznych i wymaganego okresu wyplukania MTX.</p> <p>- pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- analogiczne jak w indywidualnych badaniach DARWIN 1 i DARWIN 2.</p>

^Modyfikacja AOTMiT na podstawie: Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996.

CRP – poziom białka c-reaktywnego; MTX – metotreksat; RZS - reumatoidalne zapalenie stawów; VAS - wizualna skala analogowa, SJC66 (ang. *swollen joint count of 66 joints*) – liczba obrzękniętych stawów z 66 stawów; TJC68 (ang. *tender joint count of 68 joints*) – liczba tkliwych stawów z 68 stawów; PGA (ang. *physician's global assessment*) – ocena ogólna stanu wg lekarza; SGA (ang. *subject's global assessment*) – ocena ogólna stanu wg pacjenta; HAQ-DI - Health Assessment Questionnaire-Disability Index; SF-36 (ang. *Short Form-36*) - krótki kwestionariusz 36-elementowy (MCS – komponenta mentalna; PCS – komponenta fizyczna), FACIT-F (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) - kwestionariusz oceny zmęczenia osób przewlekle chorych; DMARD(s) – lek(i) modyfikujące przebieg choroby reumatycznej, csDMARD(s) – konwencjonalne syntetyczne lek(i) modyfikujące przebieg choroby reumatycznej; bDMARD(s) – biologiczne lek(i) modyfikujące przebieg choroby reumatycznej

Tabela 196. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie FINCH 1[^] [1]-[4].

Cecha/parametr	Grupa badana I Filgotynib 200 mg/1x dobę+MTX, N=475	Grupa badana II Filgotynib 100 mg/1x dobę+MTX, N=480	Grupa kontrolna I Adalimumab+MTX, N=325	Grupa kontrolna II placebo+MTX, N=475	Wszyscy pacjenci, N=1755	
Płeć żeńska, n (%)	379 (79,8%)	399 (83,1%)	266 (81,8%)	391 (82,3%)	1435 (81,8%)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	52 (12,8)	53 (12,6)	53 (12,9)	53 (12,8)	53 (12,7)	
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	70,6 (17,5)	69,9 (16,9)	71,5 (17,4)	70,6 (16,8)	70,6 (17,1)	
BMI, średnia (SD) [kg/m²]	26,7 (5,7)	26,4 (5,8)	26,9 (6,0)	27,0 (5,9)	26,7 (5,8)	
Rasa, n (%)	Biała	312 (65,7%)	324 (67,5%)	229 (70,5%)	319 (67,2%)	1184 (67,5%)
	Azjatycka	122 (25,7%)	115 (24,0%)	65 (20,0%)	109 (22,9%)	411 (23,4%)
	Indianie amerykańscy/rdzenni mieszkańcy Alaski	27 (5,7%)	27 (5,6%)	20 (6,2%)	29 (6,1%)	103 (5,9%)
	Czarna/afroamerykańska	6 (1,3%)	7 (1,5%)	10 (3,1%)	12 (2,5%)	35 (2,0%)
	Inna*	8 (1,7%)	6 (1,3%)	1 (0,3%)	5 (1,1%)	20 (1,1%)
	Niedozwolone	0 (0%)	1 (0,2%)	0 (0%)	1 (0,2%)	2 (0,1%)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Nie hiszpańskie lub latynoskie	404 (85,1%)	399 (83,1%)	268 (82,5%)	400 (84,2%)	1471 (83,8%)
Czas trwania RZS od diagnozy, średnia (SD) [lata]	7,3 (7,4)	8,5 (8,2)	8,0 (7,4)	7,3 (7,2)	7,8 (7,6)	
hsCRP	mg/l, średnia (SD)	16,1 (21,0)	16,7 (23,0)	14,6 (18,0)	16,3 (24,1)	16,0 (21,9)
	Mediana (Q1, Q3)	8,8 (3,6; 21,1)	9,0 (3,9; 20,7)	8,0 (3,4; 17,2)	7,5 (3,3; 19,8)	8,2 (3,6; 19,9)
	≥6 mg/l, n (%)	298 (62,7%)	295 (61,5%)	197 (60,6%)	274 (57,7%)	1064 (60,6%)
Pacjenci z pozytywnym czynnikiem reumatoidalnym (RF), n (%)	352 (74,1%)	362 (75,4%)	241 (74,2%)	365 (76,8%) [†]	1320 (75,2%) [†]	
Pacjenci z przeciwciałami anty-CCP, n (%)	380 (80,0%)	381 (79,4%)	253 (77,8%) [‡]	378 (79,6%)	1392 (79,3%) [‡]	
Pacjenci z RF i anty-CCP, n (%)	331 (47,9%)	332 (69,2%)	219 (67,4%) [‡]	333 (70,1%) [†]	1215 (69,2%) ^{†‡}	
Skala Sharpa zmodyfikowanej przez van der Heijde (mTSS)	Jednostki, średnia (SD) §	32,5 (47,9)	36,7 (53,1)	34,8 (55,0)	31,6 (53,2)	33,8 (52,1)
	Mediana (Q1, Q3)	12,0 (2,0; 43,5)	13,0 (2,5; 52,5)	12,5 (2,0; 43,5)	11,5 (2,0; 37,0)	12,0 (2,0; 43,5)
	Wynik erozji >0, n (%) ¶	399 (84,0%)	411 (85,6%)	277 (85,2%)	404 (85,1%)	1491 (85,0%)
	Wynik JSN (zweżenie przestrzeni stawowej), średnia (SD)	18,5 (25,6)	19,9 (27,3)	19,6 (28,2)	17,6 (26,9)	18,8 (26,9)
Pacjenci niestosujący wcześniej biologicznych DMARDs, n (%)	458 (96,4%)	464 (96,7%)	317 (97,5%)	469 (98,7%)	1708 (97,3%)	
Dawka MTX, mg/tydzień **	15,3 (4,9)	15,5 (4,8)	15,4 (4,8)	14,9 (4,5)	15,3 (4,8)	
Jednoczesne stosowanie doustnych GKS, n (%)	229 (48,2%)	229 (47,7%)	140 (43,1%)	217 (45,7%)	815 (46,4%)	
GKS doustne w dawce ≤5 mg/dobę, n (%)^{††}	152 (66,4)	160 (69,9%)	96 (68,6%)	152 (70,0%)	560 (68,7%)	
Dawka GKS, średnia (SD) [mg/dobę] ^{‡‡}	6,2 (3,4)	6,1 (2,5)	5,9 (2,2)	5,9 (2,5)	6,0 (2,8)	
Jednoczesne stosowanie leków antymalarycznych, n (%)	64 (13,5%)	59 (12,3%)	39 (12,0%)	63 (13,3%)	225 (12,8%)	

Cecha/parametr	Grupa badana I Filgotynib 200 mg/1x dobę+MTX, N=475	Grupa badana II Filgotynib 100 mg/1x dobę+MTX, N=480	Grupa kontrolna I Adalimumab+MTX, N=325	Grupa kontrolna II placebo+MTX, N=475	Wszyscy pacjenci, N=1755
DAS28 (CRP), średnia (SD)	5,8 (0,9)	5,7 (1,0)	5,7 (0,9)	5,7 (0,9)	5,7 (0,9)
SDAI, średnia (SD)	41,2 (12,3)	40,2 (12,8)	40,6 (11,9)	41,2 (12,4)	40,8 (12,4)
CDAI, średnia (SD)	39,5 (11,9)	38,6 (12,2)	39,2 (11,5)	39,6 (11,7)	39,2 (11,8)
SJC66, średnia (SD)	15 (8,5)	15 (8,5)	16 (8,4)	16 (8,5)	16 (8,5)
TJC68, średnia (SD)	25 (13,5)	25 (13,4)	24 (13,2)	24 (13,5)	24 (13,4)
SGA, średnia (SD) [VAS, mm]	67 (19,2)	65 (19,7)	67 (19,1)	68 (18,7)	67 (19,2)
PGA, średnia (SD), [VAS, mm]	66 (16,0)	65 (16,5)	67 (15,5)	66 (16,2)	66 (16,1)
Ból, średnia (SD) [VAS]	65 (20,4)	64 (20,1)	64 (19,5)	66 (19,0)	65 (19,8)
HAQ-DI, średnia (SD)	1,6 (0,6)	1,6 (0,6)	1,6 (0,6)	1,6 (0,6)	1,6 (0,6)
SF-36 PCS, średnia (SD) §§	33,4 (7,2)	33,6 (7,8)	32,8 (7,7)	32,9 (7,1)	33,2 (7,4)
SF-36 MCS, średnia (SD) ¶¶	43,9 (10,4)	44,6 (10,4)	44,1 (10,4)	43,4 (11,0)	44,0 (10,6)
FACIT-F, średnia (SD) ¶¶	27,6 (10,7)	27,8 (10,6)	27,2 (10,2)	26,9 (10,3)	27,4 (10,5)
Komentarz	Podstawowe dane demograficzne, stosowane jednocześnie leki i charakterystyka choroby były podobne we wszystkich grupach.				

^ dla pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonej terapii;

* Obejmuje pacjentów zarejestrowanych jako rdzenni mieszkańcy Hawajów/wysp Pacyfiku i „Inni”. Rasy nie zarejestrowano dla jednego pacjenta otrzymującego filgotynib i jednego pacjenta otrzymującego placebo z powodu lokalnych przepisów prawnych.

† n=1 - brak danych. ‡ n=2 - brak danych.

§ Kampania A: filgotynib 200 mg - n=467; filgotynib 100 mg - n=471; adalimumab - n=319; placebo - n=466.

¶ Kampania A: filgotynib 200 mg - brak danych n=8; filgotynib 100 mg brak danych n=9; adalimumab - brak danych n=6; placebo - brak danych n=9.

** filgotynib 100 mg - n=479; adalimumab - n=324.

†† Odsetek pacjentów z równoczesnym stosowaniem doustnych kortykosteroidów w pierwszym dniu podania.

‡‡ filgotynib 200 mg - n=226; filgotynib 100 mg - n=229; adalimumab - n=140; placebo n=217.

§§ filgotynib 200 mg - n=473; filgotynib 100 mg - n=479; adalimumab - n=323; placebo - n=474.

¶¶ filgotynib 200 mg - n=472; filgotynib 100 mg - n=477; adalimumab - n=319; placebo - n=469.

BMI (ang. *Body mass index*) – wskaźnik masy ciała; hsCRP – poziom białka c-reaktywnego (badanie o wysokiej czułości); MTX – metotreksat; RZS - reumatoidalne zapalenie stawów; VAS - wizualna skala analogowa, SJC66 (ang. *swollen joint count of 66 joints*) – liczba obrzękniętych stawów z 66 stawów; TJC68 (ang. *tender joint count of 68 joints*) – liczba tkliwych stawów z 68 stawów; PGA (ang. *physician's global assessment*) – ocena ogólna stanu wg lekarza; SGA (ang. *subject's global assessment*) – ocena ogólna stanu wg pacjenta; Q1- kwartyl 1, Q3 – kwartyl 3; HAQ-DI - Health Assessment Questionnaire-Disability Index; SF-36 (ang. *Short Form-36*) - krótki kwestionariusz 36-elementowy (MCS – komponenta mentalna; PCS – komponenta fizyczna), FACIT-F (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) - kwestionariusz oceny zmęczenia osób przewlekle chorych.

Tabela 197. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie FINCH 2[^] [5]-[8].

Cecha/parametr	Grupa badana I Filgotynib 200 mg/1x dobę+csDMARDs, N=147	Grupa badana II Filgotynib 100 mg/1x dobę+csDMARDs, N=153	Grupa kontrolna Placebo+csDMARDs, N=148
Wiek, średnia (SD) [lata]	56 (12,5)	55 (12,0)	56 (12,1)
Wiek, n (%)	<65 lat	112 (76,2%)	117 (76,5%)
		106 (71,6%)	

Cecha/parametr		Grupa badana I Filgotynib 200 mg/1x dobę+csDMARDs, N=147	Grupa badana II Filgotynib 100 mg/1x dobę+csDMARDs, N=153	Grupa kontrolna Placebo+csDMARDs, N=148
Płeć, n (%)	≥65 lat	35 (23,8%)	36 (23,5%)	42 (28,4%)
	Męska	27 (18,4%)	34 (22,2%)	27 (18,2%)
	Żeńska	120 (81,6%)	119 (77,8%)	121 (81,8%)
Rasa/pochodzenie etniczne, n (%)	Biała	110 (74,8%)	109 (71,2%)	97 (65,5%)
	Azjatycka	15 (10,2%)	20 (13,1%)	15 (10,1%)
	Czarna/afroamerykańska	14 (9,5%)	12 (7,8%)	21 (14,2%)
	Indianie amerykańscy/rdzeni mieszkańcy Alaski	7 (4,8%)	9 (5,9%)	10 (6,8%)
	Inna*	1 (0,7%)	3 (2,0%)	2 (1,4%)
	Niedozwolone*	0 (0%)	0 (0%)	3 (2,0%)
	Region geograficzny**, n (%)	Region A	111 (75,5%)	110 (71,9%)
	Region B	12 (8,2%)	12 (7,8%)	11 (7,4%)
	Region D	12 (8,2%)	12 (7,8%)	11 (7,4%)
	Region E	12 (8,2%)	15 (9,8%)	13 (8,8%)
BMI, mediana (IQR) [kg/m ²]		29,4 (24,2; 35,1)	28,7 (25,2; 34,2)	28,8 (24,6; 33,7)
Czas trwania RZS od diagnozy, mediana (IQR) [lata]		9,8 (5,2; 19,6)	10,3 (6,4; 16,4)	9,9 (5,2; 17,2)
hsCRP, mediana (IQR) [mg/l]		11,2 (5,7; 22,9)	10,6 (5,5; 23,8)	9,7 (5,3; 20,0)
Pacjenci jedynie z pozytywnym czynnikiem reumatoidalnym (RF), n (%)		13 (8,8%)	5 (3,3%)	8 (5,4%)
Pacjenci jedynie z przeciwciałami anty-CCP, n (%)		8 (5,4%)	11 (7,2%)	11 (7,4%)
Pacjenci z RF i anty-CCP jednocześnie, n (%)		91 (61,9%)	102 (66,7%)	84 (56,8%)
Liczba wcześniejszych terapii bDMARDs, n (%)	<3	110 (74,8%)	119 (77,8%)	114 (77,0%)
	≥3	37 (25,2%)	34 (22,2%)	34 (23,0%)
Przyczyny przerwania terapii bDMARDs, n (%)	Brak skuteczności	125 (85,0%)	129 (84,3%)	126 (85,1%)
	Nietolerancja	36 (24,5%)	34 (22,2%)	32 (21,6%)
HAQ-DI, średnia (SD)		1,70 (0,7)	1,64 (0,7)	1,65 (0,6)
SJC66, średnia (SD)		18 (12,5)	17 (12,4)	17 (9,7)
TJC68, średnia (SD)		28 (16,1)	26 (15,4)	27 (15,5)
SJC28, średnia (SD)		12 (6,3)	12 (6,0)	12 (6,0)
TJC28, średnia (SD)		16 (7,7)	15 (6,8)	16 (6,9)
DAS28 (CRP), średnia (SD)		5,9 (1,03)	5,9 (0,98)	5,9 (0,86)
FACIT-F, średnia (SD)		24,2 (11,5)	23,7 (12,3)	25,4 (10,9)
Ból w ocenie pacjenta, średnia (SD) [VAS, mm]		66 (21,6)	67 (21,7)	68 (19,9)
Patients's GA, średnia (SD) [VAS, mm]		68 (20,6)	69 (20,2)	70 (18,0)
Physician's GA, średnia (SD), [VAS, mm]		69 (17,6)	68 (18,7)	66 (16,7)
SDAI, średnia (SD)		43,4 (14,64)	42,6 (14,16)	43,0 (12,33)

Cecha/parametr	Grupa badana I Filgotynib 200 mg/1x dobę+csDMARDs, N=147	Grupa badana II Filgotynib 100 mg/1x dobę+csDMARDs, N=153	Grupa kontrolna Placebo+csDMARDs, N=148
CDAI, średnia (SD)	41,7 (14,23)	40,4 (13,23)	41,4 (12,00)
Komentarz	Podstawowe dane demograficzne, stosowane jednocześnie leki i charakterystyka choroby były dość podobne we wszystkich grupach.		

^dla pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonej terapii;

*Inne rasy obejmowały osoby, których dominującego pochodzenia nie można ustalić lub które są rasy mieszanej i nie identyfikują się z rasą podstawową. Niedozwolona kategoria obejmuje pacjentów, których lokalne organy regulacyjne nie zezwalały na zbieranie informacji o rasie lub pochodzeniu etnicznym. **Region A: Australia, Belgia, Francja, Niemcy, Izrael, Republika Korei, Hiszpanii, Szwajcarii, Wielkiej Brytanii i Stanach Zjednoczonych. Region B: Węgry i Polska. region C: Chiny; żaden pacjent nie był badany ani włączony w tym regionie. Region D: Argentyna i Meksyk. Region E: Japonia.

BMI (ang. *Body mass index*) – wskaźnik masy ciała; hsCRP – poziom białka c-reaktywnego (badanie o wysokiej czułości); MTX – metotreksat; RZS - reumatoidalne zapalenie stawów; VAS - wizualna skala analogowa, SJC66 (ang. *swollen joint count of 66 joints*) – liczba obrzękniętych stawów z 66 stawów; TJC68 (ang. *tender joint count of 68 joints*) – liczba tkliwych stawów z 68 stawów; PGA (ang. *physician's global assessment*) – ocena ogólna stanu wg lekarza; PGA (ang. *patient's global assessment*) – ocena ogólna stanu wg pacjenta; IQR – rozstęp międzykwartylowy; Q1- kwartył 1, Q3 – kwartył 3; HAQ-DI - Health Assessment Questionnaire-Disability Index; FACIT-F (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) - kwestionariusz oceny zmęczenia osób przewlekle chorych.

Tabela 198. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie FINCH 2 pod względem terapii stosowanych wcześniej i w czasie uczestnictwa w badaniu [5]-[8].

Cecha/parametr	Grupa badana I Filgotynib 200 mg/1x dobę+csDMARDs, N=147	Grupa badana II Filgotynib 100 mg/1x dobę+csDMARDs, N=153	Grupa kontrolna Placebo+csDMARDs, N=148
Liczba wcześniej stosowanych bDMARDs, n (%)	0	0 (0%)	0 (0%)
	1	73 (49,7%)	86 (56,2%)
	2	37 (25,2%)	33 (21,6%)
	3	19 (12,9%)	20 (13,1%)
	4	9 (6,1%)	8 (5,2%)
	≥5	9 (6,1%)	6 (3,9%)
Wcześniejsze stosowanie bDMARDs – inhibitorów TNF, n (%)	Ogółem	121 (82,3%)	134 (87,6%)
	Adalimumab	53 (36,1%)	68 (44,4%)
	Etanercept	62 (42,2%)	61 (39,9%)
	Infliksymab	37 (25,2%)	29 (19,0%)
	Golimumab	14 (9,5%)	19 (12,4%)
	Certolizumab	4 (2,7%)	7 (4,6%)
Wcześniejsze stosowanie bDMARDs – innych niż inhibitory TNF, n (%)	Ogółem	73 (49,7%)	62 (40,5%)
	Tocilizumab	30 (20,4%)	26 (17,0%)
	Abatacept	25 (17,0%)	20 (13,1%)
	Rytuksymab	19 (12,9%)	11 (7,2%)
	Anakinra	2 (1,4%)	2 (1,3%)

Cecha/parametr	Grupa badana I Filgotynib 200 mg/1x dobę+csDMARDs, N=147	Grupa badana II Filgotynib 100 mg/1x dobę+csDMARDs, N=153	Grupa kontrolna Placebo+csDMARDs, N=148
Jednoczesne stosowanie doustnych glikokortykosteroidów w momencie pierwszego podania leku, n (%)	68 (46,3%)	68 (44,4%)	71 (48,0%)
Dawka glikokortykosteroidów, średnia (SD) [mg/dobę]	6,4 (2,70)	6,3 (2,58)	6,2 (2,69)
Jednoczesne stosowanie MTX w momencie pierwszego podania leku, n (%)	124 (84,4%)	127 (83,0%)	116 (78,4%)
Dawka MTX, średnia (SD) [mg/tydzień]	15,5 (5,12)	16,2 (5,58)	15,5 (5,02)
Liczba jednocześnie stosowanych csDMARDs w momencie pierwszego podania leku, n (%)	0	0 (0%)	1 (0,7%)
	1	133 (90,5%)	135 (91,2%)
	2	14 (9,5%)	12 (8,1%)

TNF -czynnik martwicy nowotworów.

Tabela 199. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie DARWIN 3 [10]-[12].

Cecha/parametr	Grupa I Filgotynib 200 mg/dobę+MTX, N=497	Grupa II Filgotynib 200 mg/dobę w monoterapii, N=424	Wszyscy pacjenci, N=739
Wiek, średnia (SD) [lata]	53 (11,7)	52 (12,2)	53 (11,9)
Płeć żeńska, n (%)	405 (81,5%)	198 (81,8%)	603 (81,6%)
Rasa, n (%)	Biała	374 (75,3%)	555 (75,1%)
	Inna	119 (23,9%)	56 (23,1%)
	Czarna lub afroamerykańska	3 (0,6%)	3 (1,2%)
	Azjatycka	1 (0,2%)	1 (0,4%)
	Rdzenni mieszkańcy Hawajów lub Wysp Pacyfiku	0 (0%)	1 (0,4%)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	28,3 (5,74)	27,6 (5,55)	28,1 (5,69)
Region geograficzny, n (%)	Latynoamerykański	186 (37,4%)	75 (31,0%)
	Europa środkowa i wschodnia, Unia Europejska	136 (27,4%)	53 (21,9%)
	Europa środkowa i wschodnia, ale nie Unia Europejska	79 (15,9%)	73 (30,2%)
	Zachód i Azja Pacyficzna	96 (19,3%)	41 (16,9%)
Czas trwania RZS od momentu diagnozy*, średnia (SD) [lata]	8,3 (7,1)	8,9 (7,1)	8,5 (7,1)
Pacjenci z pozytywnym czynnikiem reumatoidalnym (RF), n (%)	382 (76,9%)	180 (74,4%)	562 (76,0%)
Pacjenci z przeciwciałami anty-CCP, n (%)	402 (80,9%)	192 (79,3%)	594 (80,4%)
Wcześniejsza ekspozycja na bDMARDs, n (%)**	48 (9,7%)	19 (7,9%)	67 (9,1%)
Jednoczesne stosowanie kortykosteroidów w momencie daty przyjęcia pierwszej dawki, n (%)	239 (48,1%)	239 (59,1%)	382 (51,7%)
Dawka MTX w momencie daty przyjęcia pierwszej dawki, średnia (SD) [mg/ml]	16,8 (4,2)	-	16,8 (4,2)

Filgotynib (Jyseleca®) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

*Czas trwania RZS (lata) = (data pierwszej dawki w badaniach DARWIN 1 lub 2 – data początkowej diagnozy + 1)/365,25.

** Pacjenci byli wykluczeni z badań nadrzędnych, jeśli byli wcześniej leczeni za pomocą bDMARD. Jedynym wyjątkiem było to, że lek biologiczny był podawany w pojedynczym badaniu klinicznym > 6 miesięcy przed włączeniem i był skuteczny.

BMI (ang. *Body mass index*) – wskaźnik masy ciała; CRP – poziom białka c-reaktywnego; MTX – metotreksat; RZS - reumatoidalne zapalenie stawów.

14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z REFERENCJI UWZGLĘDNIONYCH W DODATKOWEJ OCENIE BEZPIECZEŃSTWA FILGOTYNIBU

14.5.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Dodatkową analizę bezpieczeństwa filgotynibu przeprowadzono w oparciu o dane z:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Jyseleca® [35],
- streszczenie oraz raport EPAR (Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające) dla produktu leczniczego Jyseleca® w RZS [36],
- Planu Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Jyseleca® (podsumowanie) [37],
- zestawienia raportów dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych do *Netherland Pharmacovigilance Centre Lareb* [38];
- zintegrowanej analizy danych z zakresu bezpieczeństwa filgotynibu - Winthrop i wsp. 2021 [39].

Charakterystyka Produktu Leczniczego Jyseleca® (filgotynib, tabletki powlekane) [35]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Reumatoidalne zapalenie stawów

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były nudności (3,5%), zakażenie górnych dróg oddechowych (ZGDO, 3,3%), zakażenie dróg moczowych (ZDM, 1,7%) oraz zawroty głowy (1,2%).

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Zasadniczo, ogólny profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita leczonych filgotynibem był zasadniczo spójny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Tabelaryczny zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu filgotynibu

Poniższe działania niepożądane podano w oparciu o badania kliniczne. Działania niepożądane są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania są określone w następujący sposób: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) oraz niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Tabela 200. Tabelaaryczne zestawienie działań niepożądanych raportowanych u pacjentów leczonych filgotynibem (Jyseleca®) [35].

Częstość występowania ^a	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Zakażenie dróg moczowych (ZDM) Zakażenie górnych dróg oddechowych (ZGDO)
Niezbyt często	Półpasiec Zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często	Neutropenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często	Hipercholesterolemia
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Nudności
Badania diagnostyczne	
Niezbyt często	Zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi

a) Częstość występowania na podstawie danych z okresu przed podaniem leków ratunkowych, z grupą kontrolną przyjmującą placebo (tydzień 12.), zebranych w badaniach FINCH 1 i 2 oraz DARWIN 1 i 2, dotyczących pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg. Częstości występowania obserwowane w badaniu SELECTION u pacjentów w wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg były zasadniczo spójne z tymi zgłaszanymi w badaniach dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów.

Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych

Kreatynina

Podczas leczenia filgotynibem występowało zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy. W tygodniu 24., w badaniach III fazy (FINCH 1, 2 oraz 3) średni (SD) wzrost od punktu wyjściowego stężenia kreatyniny w surowicy wyniósł odpowiednio 0,07 (0,12) oraz 0,04 (0,11) mg/dl dla filgotynibu w dawce 200 mg oraz 100 mg. Średnie wartości kreatyniny pozostały w granicach normy.

Lipidy

Leczenie filgotynibem było związane z zależnym od dawki zwiększeniem stężenia cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu HDL, podczas gdy stężenie cholesterolu LDL uległo nieznacznemu zwiększeniu. Zasadniczo nie stwierdzono zmian w stosunku LDL/HDL. Zmiany w stężeniach lipidów obserwowano w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia filgotynibem, a po tym okresie wartości stężeń pozostawały bez zmian.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

Reumatoidalne zapalenie stawów

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia podstawowego lekami z grupy DMARDs (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 oraz DARWIN 2), częstość występowania zakażenia w okresie 12 tygodni wyniosła 18,1% w grupie przyjmującej filgotynib w dawce 200 mg w porównaniu z

13,3% w grupie przyjmującej placebo. W badaniu FINCH 3 z grupą kontrolną otrzymującą metotreksat częstość występowania zakażenia w okresie 24 tygodni wyniosła odpowiednio 25,2% i 23,1% w grupie przyjmującej filgotynib w dawce 200 mg w monoterapii oraz w grupie przyjmującej filgotynib w dawce 200 mg plus MTX w porównaniu z 24,5% w grupie przyjmującej MTX. Ogólna skorygowana o ekspozycję częstość występowania (ang. *Exposure-Adjusted Incidence Rate*, EAIR) zakażeń w grupie przyjmującej filgotynib w dawce 200 mg we wszystkich siedmiu badaniach klinicznych fazy II i III (2267 pacjentów) wyniosła 26,5 na 100 pacjentolat ekspozycji (ang. *Patient-Years of Exposure*, PYE).

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia podstawowego lekami z grupy DMARDs, częstość występowania ciężkiego zakażenia w okresie 12 tygodni wyniosła 1,0% w grupie przyjmującej filgotynib w dawce 200 mg w porównaniu z 0,6% w grupie przyjmującej placebo. W badaniu FINCH 3 z grupą kontrolną otrzymującą metotreksat częstość występowania ciężkiego zakażenia w okresie 24 tygodni wyniosła odpowiednio 1,4% i 1,0% w grupie przyjmującej filgotynib w dawce 200 mg w monoterapii oraz w grupie przyjmującej filgotynib w dawce 200 mg plus MTX w porównaniu z 1,0% w grupie przyjmującej MTX. Ogólna EAIR ciężkich zakażeń w grupie przyjmującej filgotynib w dawce 200 mg we wszystkich siedmiu badaniach klinicznych fazy II i III (2267 pacjentów) wyniosła 1,7 na 100 PYE. Najczęstszym ciężkim zakażeniem było zapalenie płuc. EAIR ciężkich zakażeń utrzymywała się na stałym poziomie podczas długotrwałej ekspozycji na lek.

W badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów częstość występowania ciężkich zakażeń u pacjentów w wieku 75 lat i starszych była większa, chociaż dane są ograniczone. W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia podstawowego lekami z grupy DMARDs, częstości występowania działań niepożądanych w postaci zakażenia w okresie 12 tygodni w grupie przyjmującej filgotynib w dawce 200 mg w porównaniu z grupą przyjmującą placebo były następujące: zakażenie górnych dróg oddechowych (3,3% vs. 1,8%), zakażenie dróg moczowych (1,7% vs. 0,9%), zapalenie płuc (0,6% vs. 0,4%) oraz półpasiec (0,1% vs. 0,3%). W większości przypadków półpasiec obejmował jeden dermatom i nie miał ciężkiego przebiegu.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

W badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego rodzaje ciężkich zakażeń były zasadniczo podobne do zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów w grupach terapeutycznych, gdzie filgotynib stosowano w monoterapii.

W dwóch badaniach dotyczących leczenia indukującego, prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, częstość występowania ciężkich zakażeń wyniosła 0,6% w grupie otrzymującej filgotynib w dawce 200 mg, 1,1% w grupie otrzymującej filgotynib w dawce 100 mg oraz 1,1% w grupie otrzymującej placebo. W badaniu dotyczącym leczenia podtrzymującego, prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo, częstość występowania ciężkich zakażeń w grupie otrzymującej

filgotynib w dawce 200 mg wyniosła 1%, natomiast w grupie otrzymującej placebo 0%. W badaniu dotyczącym leczenia podtrzymującego, w grupie otrzymującej filgotynib w dawce 100 mg, częstość występowania ciężkich zakażeń wyniosła 1,7% w porównaniu z 2,2% w grupie otrzymującej placebo.

Zakażenia oportunistyczne (z wyłączeniem gruźlicy)

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów z zastosowaniem leczenia podstawowego lekami z grupy DMARDs nie odnotowano przez okres 12 tygodni przypadków zakażeń oportunistycznych w grupie przyjmującej filgotynib w dawce 200 mg ani w grupie przyjmującej placebo. W badaniu FINCH 3 z grupą kontrolną otrzymującą metotreksat, częstość występowania zakażeń oportunistycznych w okresie 24 tygodni wyniosła odpowiednio 0, 0,2% oraz 0 w grupie przyjmującej filgotynib w dawce 200 mg w monoterapii, w grupie przyjmującej filgotynib w dawce 200 mg plus MTX oraz w grupie przyjmującej MTX. Ogólna EAIR oportunistycznych zakażeń w grupie przyjmującej filgotynib w dawce 200 mg we wszystkich siedmiu badaniach klinicznych fazy II i III dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów (2267 pacjentów) wyniosła 0,1 na 100 PYE.

Nudności

Zasadniczo nudności miały charakter przejściowy i zgłaszano je w ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia filgotynibem.

Fosfokinaza keratynowa

Zależne od dawki zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK) obserwowano w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia filgotynibem, a po tym okresie jej wartości pozostawały bez zmian. W tygodniu 24., w badaniach fazy III (FINCH 1, 2 oraz 3) średni (SD) wzrost aktywności CPK od punktu wyjściowego wyniósł odpowiednio -16 (449), 61 (260) oraz 33 (80) j./l dla placebo, filgotynibu w dawce 200 mg oraz filgotynibu w dawce 100 mg. W kontrolowanych placebo badaniach fazy III z zastosowaniem leczenia podstawowego lekami z grupy DMARDs (FINCH 1 oraz FINCH 2), przez okres 12 tygodni zwiększenie aktywności CPK $> 5 \times$ górnej granicy normy (GGN) zgłaszano u odpowiednio 0,5%, 0,3% oraz 0,3% pacjentów w grupie otrzymującej placebo, filgotynib w dawce 200 mg oraz filgotynib w dawce 100 mg. W większości przypadków zwiększenie aktywności $> 5 \times$ GGN nie wymagało przerwania leczenia.

Doświadczenia z długoterminowych badań będących kontynuacją wcześniejszych badań

Reumatoidalne zapalenie stawów

W długoterminowym badaniu będącym kontynuacją wcześniejszych badań DARWIN 3, wśród pacjentów włączonych z badania DARWIN 1 (N = 497) 238 pacjentów otrzymywało filgotynib w dawce 200 mg raz na dobę, średnio przez 4,4 lata; wśród pacjentów włączonych z badania DARWIN 2 (N = 242) 234 pacjentów otrzymywało filgotynib w dawce 200 mg raz na dobę, średnio przez 4,4 lata.

Profil bezpieczeństwa stosowania filgotynibu był podobny do tego obserwowanego w badaniach fazy II i III.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

W długoterminowym badaniu będącym kontynuacją leczenia (SELECTION LTE) dla pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu SELECTION, pacjenci otrzymywali filgotynib w dawce 200 mg (N = 871), filgotynib w dawce 100 mg (N = 157) lub placebo (N = 133) przez medianę czasu wynoszącą odpowiednio 55, 36 oraz 32 tygodnie. Profil bezpieczeństwa filgotynibu był podobny do tego obserwowanego w badaniach SELECTION dotyczących leczenia indukującego oraz podtrzymującego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Przedawkowanie

Filgotynib podawano w badaniach klinicznych w pojedynczej dawce, raz na dobę do dawki 450 mg bez toksyczności ograniczającej dawki. Działania niepożądane były porównywalne do tych obserwowanych po podaniu mniejszych dawek i nie stwierdzono żadnych określonych działań toksycznych. Dane farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki 100 mg filgotynibu u zdrowych pacjentów wskazują, że około 50% podanej dawki jest wydalane w ciągu 24 godzin od jej podania, a 90% dawki w ciągu 72 godzin od jej podania. W przypadku przedawkowania zaleca się, aby monitorować pacjenta pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych. Leczenie w przypadku przedawkowania filgotynibu obejmuje ogólne środki wspomagające, w tym monitorowanie czynności życiowych oraz obserwację stanu klinicznego pacjenta. Nie wiadomo, czy filgotynib można usunąć za pomocą dializy.

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, pochodzące z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Działanie rakotwórcze filgotynibu oceniano w 6-miesięcznym badaniu rasH2 na myszachtransgenicznym oraz 2-letnim badaniu na szczurach. Filgotynib był rakotwórczy u myszy w maksymalnej dawce 150 mg/kg/dobę, co powodowało ekspozycję stanowiącą około 25- i 12-krotność ekspozycji u ludzi w odpowiednio w dawkach 100 mg i 200 mg raz na dobę. W 2-letnim badaniu na szczurach leczenie filgotynibem powodowało zwiększenie częstości występowania oraz zmniejszenie utajenia łagodnych guzów z komórek Leydiga przy najwyższej dawce wynoszącej 45 mg/kg/dobę (ekspozycje stanowiące około

4,2-krotności ekspozycji u ludzi przy dawce 200 mg podawanej raz na dobę); kliniczne znaczenie tego ustalenia jest małe.

Filgotynib nie wykazał działania mutagennego ani klastogennego w badaniach *in vitro* mutacji powrotnych w komórkach bakterii, w badaniach *in vitro* aberracji chromosomowych ani w badaniach *in vitro* mikrojąder u szczurów. U szczurów przy ekspozycji 21- do 28-krotnie większej od ekspozycji klinicznej po dawce 200 g filgotynibu i marginesie ekspozycji przy najwyższych poziomach bez obserwowanego działania szkodliwego (ang. *no-observed-adverse-effect-level*, NOAEL) wynoszącym od 3,5- do 8-krotności obserwowano działania niepożądane w postaci zwyrodnienia/martwicy ameloblastów siekaczy. Znaczenie tej obserwacji dotyczącej zębów dla ludzi uważa się za niewielkie, bowiem w przeciwieństwie do dorosłych ludzi, ameloblasty u szczurów są obecne także w wieku dorosłym, podtrzymując wzrost siekaczy trwający całe życie.

W badaniach na szczurach i psach, którym podawano filgotynib, obserwowano zaburzenia spermatogenezy oraz działanie histopatologiczne na męskie narządy płciowe (jądra oraz najądrza). W NOAEL u psów (najbardziej wrażliwy gatunek) margines ekspozycji wynosi 2,7-krotność u ludzi dla dawki 200 mg raz na dobę. Nasilenie działania histologicznego było zależne od dawki. Wpływ na spermatogenezę oraz działanie histopatologiczne nie było całkowicie odwracalne przy marginesie ekspozycji wynoszącym około od 7- do 9-krotności ekspozycji u ludzi dla dawki 200 mg raz na dobę.

W badaniach nad rozwojem zarodka i płodu u szczurów i królików wykazano śmiertelność płodów oraz działanie teratogenne przy ekspozycjach porównywalnych do filgotynibu podawanego ludziom w dawce 200 mg raz na dobę. Wady i (lub) warianty rozwojowe narządów wewnętrznych i układu kostnego obserwowano przy wszystkich wielkościach dawki filgotynibu. Filgotynib podawano ciężarnym samicom szczurów w dawkach 25, 50 oraz 100 mg/kg/dobę. Zależne od dawki zwiększenie częstości występowania wodogłowia wewnętrznego, poszerzonych moczowodów oraz wielu anomalii w obrębie kręgów obserwowano przy wszystkich wielkościach dawki. W dawce 100 mg/kg/dobę zaobserwowano zwiększoną liczbę wczesnych oraz późnych resorpcji przy zmniejszonej liczbie płodów zdolnych do życia. Dodatkowo masy ciała płodów były zmniejszone.

U królików filgotynib w dawce 60 mg/kg/dobę powodował wady rozwojowe narządów wewnętrznych, głównie płuc oraz układu sercowo-naczyniowego. Filgotynib w dawce 25 i 60 mg/kg/dobę powodował wady rozwojowe układu kostnego, obejmujące kręgosłup, w tym głównie kręgi, żebra i mostek. Złączenie segmentów mostka wystąpiło również po dawce filgotynibu wynoszącej 10 mg/kg/dobę. Po dawce 60 mg/kg/dobę stwierdzono opóźnione kostnienie szkieletu. Nie stwierdzono niekorzystnego wpływu na rozwój pre-/postnatalny u szczurów w badaniach rozwojowych pre- i postnatalnych filgotynibu oraz GS-829845. Filgotynib oraz GS-829845 były wykrywane u karmionych młodych szczurów po podawaniu filgotynibu w dawkach 2, 5 oraz 15 mg/kg/dobę samicom szczurów w okresie laktacji począwszy od 6. dnia ciąży aż do 10 dni po porodzie na poziomach, prawdopodobnie z

powodu obecności filgotynibu w mleku. W najwyższych badanych dawkach matczyzna ekspozycja układowa (AUC) na filgotynib u szczurów wyniosła około 2-krotność ekspozycji u ludzi przy dawce 200 mg raz na dobę; ekspozycje u karmionych młodych były mniejsze o 6% w porównaniu z ekspozycją matczyną w 10. Dniu po porodzie. Ze względu na niską ekspozycję u zwierząt badanie rozwojowe pre-/postnatalne uznano za nierozstrzygające.

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- aktywna gruźlica (ang. *Tuberculosis*, TB) lub aktywne ciężkie zakażenie;
- ciąża.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkty lecznicze o działaniu immunosupresyjnym

Nie zaleca się stosowania filgotynibu w skojarzeniu z innymi silnymi lekami immunosupresyjnymi, takimi jak cyklosporyna, takrolimus, lekami biologicznymi ani innymi inhibitorami kinaz janusowych (JAK), ponieważ nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia addytywnego działania immunosupresyjnego.

Zakażenia

Zgłaszano występowanie zakażeń, w tym ciężkich zakażeń, u pacjentów otrzymujących filgotynib. Najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem podczas stosowania filgotynibu było zapalenie płuc. Podczas stosowania filgotynibu zgłaszano takie zakażenia oportunistyczne, jak TB, kandydoza przełyku i kryptokokoza.

Przed rozpoczęciem stosowania filgotynibu należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia u pacjentów:

- z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem;
- którzy byli narażeni na TB;
- z ciężkim lub oportunistycznym zakażeniem w wywiadzie;
- którzy mieszkali lub podróżowali po terenach endemicznego występowania TB lub grzybic, lub
- ze współistniejącymi chorobami, które mogą predysponować do zakażeń.

Należy dokładnie monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia podczas i po leczeniu filgotynibem. Jeśli podczas leczenia filgotynibem wystąpi zakażenie, pacjenta należy dokładnie monitorować i jeśli pacjent nie odpowiada na standardowe leczenie przeciwdrobnoustrojowe, czasowo przerwać leczenie filgotynibem. Leczenie filgotynibem można wznowić po opanowaniu zakażenia. W związku z większą częstością występowania ciężkich zakażeń u osób w wieku powyżej 75 lat, należy zachować ostrożność w przypadku leczenia tej populacji.

Gruźlica (TB)

Przed rozpoczęciem leczenia filgotynibem pacjenci powinni zostać zbadani w kierunku gruźlicy. Filgotynibu nie należy podawać pacjentom z aktywną TB. U pacjentów z utajoną gruźlicą, przed rozpoczęciem stosowania filgotynibu należy wdrożyć standardowe leczenie przeciwdrobnoustrojowe. Pacjentów, w tym pacjentów u których przed rozpoczęciem leczenia uzyskano ujemny wynik badania w kierunku utajonej postaci gruźlicy, należy monitorować pod kątem występowania objawów gruźlicy.

Reaktywacja zakażeń wirusowych

Podczas badań klinicznych zgłaszano reaktywację zakażeń wirusowych, w tym przypadki reaktywacji zakażenia wirusem Herpes (np. półpasiec). Jeśli u pacjenta wystąpi półpasiec, należy czasowo przerwać leczenie filgotynibem do czasu wyleczenia. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, przed rozpoczęciem leczenia filgotynibem i w jego trakcie, należy wykonywać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby oraz monitorować pacjentów pod kątem reaktywacji wirusa zapalenia wątroby. Pacjenci, u których wykryto przeciwciała anty-HCV i RNA wirusa zapalenia wątroby typu C, byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Pacjenci, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV lub DNA wirusa zapalenia wątroby typu B, byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych.

Nowotwory złośliwe

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego występuje zwiększone ryzyko nowotworów złośliwych. Produkty lecznicze o działaniu immunomodulującym mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. Dane kliniczne są niewystarczające, aby ocenić potencjalną częstość występowania nowotworów złośliwych po ekspozycji na filgotynib. Trwają długoterminowe oceny bezpieczeństwa stosowania. W badaniach klinicznych filgotynibu obserwowano występowanie nowotworów złośliwych. Należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia filgotynibem przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z rozpoznaniem nowotworem złośliwym innym niż leczonego z powodzeniem raka skóry niebędącego czerniakiem (ang. *Non-Melanoma Skin Cancer*, NMSC) lub decydując o kontynuacji leczenia filgotynibem u pacjentów, u których wystąpi nowotwór złośliwy.

Rak skóry niebędący czerniakiem

U pacjentów leczonych filgotynibem zgłaszano przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badania skóry.

Płodność

W badaniach na zwierzętach obserwowano zmniejszenie płodności, zaburzenie spermatogenezy oraz działanie histopatologiczne na męskie narządy płciowe. Obecnie nie jest znany potencjalny wpływ filgotynibu na produkcję nasienia oraz płodność u mężczyzn. Nie wiadomo czy te potencjalne działania

są odwracalne. Przed rozpoczęciem leczenia należy omówić z pacjentami płci męskiej potencjalne ryzyko wystąpienia zmniejszonej płodności lub niepłodności.

Nieprawidłowe wyniki badań krwi

Obserwowano całkowitą liczbę neutrofilów (ANC) $< 1 \times 10^9$ komórek/l oraz całkowitą liczbę leukocytów (ALC) $< 0,5 \times 10^9$ komórek/l u $\leq 1\%$ pacjentów w badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów oraz u $< 3\%$ pacjentów w badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Leczenia nie należy rozpoczynać lub należy je czasowo przerwać u pacjentów z ANC $< 1 \times 10^9$ komórek/l, ALC $< 0,5 \times 10^9$ komórek/l lub stężeniem Hb < 8 g/dl, obserwowanym w badaniach przeprowadzanych rutynowo podczas leczenia pacjenta.

Szczepienia

Nie zaleca się stosowania żywych szczepionek podczas leczenia filgotynibem lub bezpośrednio przed jego rozpoczęciem. Przed rozpoczęciem leczenia filgotynibem zaleca się, aby u pacjentów przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz obowiązującym kalendarzem szczepień.

Lipidy

Leczenie filgotynibem było związane z zależnym od dawki zwiększeniem parametrów lipidowych, w tym stężenia cholesterolu całkowitego oraz lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL), podczas gdy stężenie lipoprotein o małej gęstości (LDL) uległo nieznacznemu zwiększeniu. Stężenie cholesterolu LDL powróciło do wartości sprzed leczenia u większości pacjentów, którzy rozpoczęli terapię statynami podczas stosowania filgotynibu. Nie ustalono wpływu takiego zwiększenia parametrów lipidowych na zachorowalność i śmiertelność związane z chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Ryzyko sercowo-naczyniowe

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego występuje zwiększone ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych. Należy zachować ostrożność w stosowaniu filgotynibu u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. U pacjentów należy monitorować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia) w ramach standardowej opieki.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Zgłaszano zdarzenia w postaci zakrzepicy żył głębokich (ang. *Deep Venous Thrombosis*, DVT) i zatorowości płucnej (ang. *Pulmonary Embolism*, PE) u pacjentów otrzymujących inhibitory JAK, w tym filgotynib. Inhibitory JAK należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia DVT/PE, np. podeszły wiek, otyłość, DVT/PE w wywiadzie, lub pacjentów poddawanych

zabiegom chirurgicznym oraz długotrwale unieruchomionych. W razie wystąpienia klinicznych cech DVT/PE, należy przerwać leczenie filgotynibem, a pacjentów bezzwłocznie poddać badaniom, a następnie zastosować odpowiednie leczenie.

Zawartość laktozy

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na filgotynib

Filgotynib jest metabolizowany głównie przez karboksylesterazę 2 (CES2), której działanie w warunkach in vitro może być hamowane przez takie produkty lecznicze, jak fenofibrat, karwedilol, diltiazem lub symwastatyna. Kliniczne znaczenie tej interakcji jest nieznanne.

Wpływ filgotynibu na inne produkty lecznicze

Filgotynib nie jest klinicznie istotnym inhibitorem ani induktorem enzymów lub transporterów często biorących udział w interakcjach, np. enzymów cytochromu P450 (CYP) oraz UDP-glukuronylotransferaz (UGT). Wyniki badań in vitro dotyczących możliwości indukowania CYP2B6 przez filgotynib są nierozstrzygające. Nie można wykluczyć działania indukującego in vivo.

Wyniki badań in vitro dotyczących możliwości indukowania lub hamowania CYP1A2 przez filgotynib są nierozstrzygające. Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających interakcje z substratami CYP1A2, w związku z czym nieznanym jest możliwy wpływ jednoczesnej indukcji ani hamowania CYP1A2 przez filgotynib. Zaleca się ostrożność w razie podawania filgotynibu razem z substratami CYP1A2 o wąskim indeksie terapeutycznym. W klinicznym badaniu farmakologicznym nie stwierdzono wpływu na farmakokinetykę złożonego środka antykoncepcyjnego zawierającego etynyloestradiol i lewonorgestrel podawanego równocześnie z filgotynibem, dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki doustnych środków antykoncepcyjnych.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia oraz przez co najmniej 1 tydzień po zakończeniu leczenia filgotynibem.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania filgotynibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Badania na zwierzętach wykazały,

że filgotynib może być szkodliwy dla płodu i w związku z tym jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy filgotynib przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Dlatego produktu Jyseleca® nie należy stosować podczas karmienia piersią.

Płodność

W badaniach na zwierzętach obserwowano zmniejszenie płodności, upośledzenie spermatogenezy oraz działanie histopatologiczne na męskie narządy płciowe. Obecnie nie jest znany potencjalny wpływ filgotynibu na produkcję nasienia oraz płodność u mężczyzn. Nie wiadomo, czy te potencjalne działania są odwracalne. Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność u kobiet.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Filgotynib nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże należy poinformować pacjentów, że w trakcie leczenia produktem Jyseleca® zgłaszano przypadki zawrotów głowy.

Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.

Streszczenie oraz pełny raport EPAR dla produktu leczniczego Jyseleca® [36]

Streszczenie EPAR - ryzyko związane ze stosowaniem leku Jyseleca®

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Jyseleca® (mogące wystąpić u 1 na 10 pacjentów) to: nudności (mdłości), zakażenie górnych dróg oddechowych (zakażenie nosa i gardła), zakażenie dróg moczowych i zawroty głowy. Leku Jyseleca® nie wolno stosować u pacjentów z gruźlicą lub innymi poważnymi zakażeniami. Nie wolno go także stosować w czasie ciąży.

Zasadniczo działania niepożądane leku Jyseleca® były podobne do działań obserwowanych w przypadku innych leków z tej grupy, a najpoważniejsze działanie niepożądane to zakażenie. Istnieje również obawa, że lek może zmniejszać płodność u mężczyzn. Aby pomóc ograniczyć to zagrożenie dostępne są specjalne ostrzeżenia i materiały informacyjne.

Europejska Agencja Leków (EMA) uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Jyseleca® przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w Unii Europejskiej.

Firma, która wprowadza lek Jyseleca® do obrotu dostarczy materiały edukacyjne dla personelu medycznego i pacjentów na temat istotnych zagrożeń związanych z lekiem i sposobów postępowania w przypadku ich wystąpienia. Informacje te, w tym karta ostrzeżeń dla pacjenta, mają na celu zwiększenie świadomości ryzyka wystąpienia poważnych zakażeń, skrzepów krwi, poważnych chorób serca i układu krążenia, a także uszkodzenia płodu w czasie ciąży oraz wpływu na płodność mężczyzn. W celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania leku Jyseleca® w Charakterystyce Produktu Leczniczego i Ulotce dla pacjenta zawarto również zalecenia i środki ostrożności przeznaczone dla personelu medycznego i pacjentów. Tak jak w przypadku wszystkich leków dane o stosowaniu leku Jyseleca® są stale monitorowane. Zgłaszane działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Jyseleca® są starannie oceniane i podejmowane są wszystkie czynności konieczne do ochrony pacjentów.

Pełny EPAR – podsumowanie wniosków dotyczących bezpieczeństwa filgotynibu

Głównym problemem dotyczącym bezpieczeństwa, biorąc pod uwagę immunosupresyjne działanie filgotynibu, jest ryzyko infekcji. Najczęściej zgłaszane infekcje były łagodne (na przykład infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli i infekcje dróg moczowych), chociaż występowały również ciężkie infekcje i zgony z powodu infekcji. Filgotynib jest przeciwwskazany w aktywnej gruźlicy (TB) lub aktywnych ciężkich zakażeniach. Odpowiednie ostrzeżenia zawarto w ChPL. Istnieje obawa co do zwiększonego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w przypadku wszystkich leków będących inhibitorami JAK, co zostało uwzględnione w ChPL. Obecnie dostępne są ograniczone długoterminowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa filgotynibu. Aż do obecnego punktu odcięcia wskaźnik częstości zgonów skorygowany o ekspozycję jest wyższy dla filgotynibu w dawce 200 mg niż dla produktu porównawczego adalimumabu, chociaż rzeczywiste liczby są niewielkie. Trafność tej obserwacji jest trudna do oceny, biorąc pod uwagę, że ogólnie różnice między wszystkimi analizowanymi grupami terapeutycznymi są niewielkie z nakładającymi się 95% CI oraz że nie zaobserwowano zależności od dawki dla najważniejszych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania związanych z poważnymi zakażeniami, MACE lub nowotworami złośliwymi. CHMP uznał, że wątpliwości te należy zbadać po zatwierdzeniu, ale zostały one wystarczająco uwzględnione w ChPL i Planie Zarządzania Ryzykiem (RMP).

Kliniczne konsekwencje wyników badań przedklinicznych dotyczące znacznego spadku płodności, upośledzenia spermatogenezy i wpływu histopatologicznego na męskie narządy rozrodcze są niejasne. Te nieoczekiwane wyniki zaobserwowano już po 4 tygodniach leczenia, z niskimi marginesami i tylko częściowym wyzdrowieniem. Kliniczne konsekwencje tych odkryć są badane w trwających badaniach na ludziach płci męskiej (MANTA [Badanie GS-US-418-4279] i MANTA-RAy [Badanie GLPG0634-CL-227]). Na prośbę CHMP wnioskodawca zamieścił ostrzeżenia w ChPL, ulotce dla pacjenta oraz w materiale edukacyjnym dotyczącym ryzyka niepłodności u pacjentów płci męskiej leczonych filgotynibem, mających na celu ograniczenie stosowania filgotynibu do kobiet i pacjentów płci męskiej

bez zamiaru poczęcia dziecka. CHMP uznał to za dopuszczalne do czasu uzyskania wyników badań MANTA (1H21). Podsumowując, CHMP uznał, że profil bezpieczeństwa filgotynibu jest akceptowalny w świetle informacji zawartych w ChPL i RMP.

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP) dla produktu leczniczego Jyseleca® (podsumowanie) [37]

W Planie Zarządzania Ryzykiem przedstawiono: zidentyfikowane ważne ryzyka związane ze stosowaniem filgotynibu, a także potencjalne ryzyka oraz brakujące dane dotyczące bezpieczeństwa.

Tabela 201. Zidentyfikowane i potencjalne ryzyka oraz brakujące informacje dotyczące bezpieczeństwa filgotynibu [37].

Zidentyfikowane ryzyka i brakujące informacje	
Ważne zidentyfikowane ryzyka	- Ciężkie i oportunistyczne infekcje - Herpes zoster
Istotne potencjalne ryzyka	- Embrioletalność i teratogenność - Upośledzona spermatogeneza, prowadząca do możliwego obniżenia płodności męskiej - Nowotwory złośliwe - Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna) - Perforacja przewodu pokarmowego (GI) - Nieczerniakowy rak skóry (NMSC) - Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) - Hiperlipidemia - Varicella zoster
Brakujące dane	- Stosowanie u pacjentów z objawami nieleczonego przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B lub C - Wpływ na skuteczność szczepień - Stosowanie u osób w bardzo podeszłym wieku (> 75 lat)

W RMP przedstawiono ponadto rozwiązania, mające na celu minimalizację wymienionych w powyższej tabeli ryzyka, w tym poprzez dodanie stosowanych informacji w odpowiednich sekcjach ChPL oraz materiałach informacyjnych dla lekarzy a także poprzez zalecenie przeprowadzenie dodatkowych badań postmarketingowych (w tym długofalowej oceny bezpieczeństwa zarówno w RZS jak i wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego).

Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [38]

Na stronie internetowej *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 11 stycznia 2022 roku, zgłoszono jedynie 1 raport dotyczący działań niepożądanych, które wystąpiły w trakcie terapii filgotynibem. Zgłoszenie pochodziło z 2021 roku i dotyczyło pacjentki w przedziale wiekowym 61-70 lat, i nie zostało zaklasyfikowane jako ciężkie.

Do wymienionych w raporcie działań niepożądanych należały: dodatkowe skurcze serca (ang. *extrasystoles*), dyskomfort w jamie brzusznej i wzdęcia brzucha, duszność i świąd.

Jak dotychczas (styczeń 2022), do WHO nie zgłoszono żadnych raportów dotyczących działań niepożądanych w trakcie stosowania filgotynibu.

14.5.2.DANE Z BADAŃ NIESPEŁNIAJĄCYCH KRYTERIÓW WŁĄCZENIA DO GŁÓWNEJ ANALIZY

W niniejszym podrozdziale opisano wyniki zintegrowanej analizy danych z zakresu bezpieczeństwa filgotynibu - Winthrop i wsp. 2021 [39].

W analizie wykorzystano wyniki z dwóch badań II fazy (NCT01668641 – DARWIN 1, NCT01894516 – DARWIN 2), 3 badań III fazy (NCT02889796 - FINCH 1, NCT02873936 – FINCH 2, NCT02886728 – FINCH 3) oraz badań przedłużonych (LTE) II i III fazy (NCT02065700 – DARWIN 3, NCT03025308 – FINCH 4).

Uwzględniono wszystkie dane pochodzące od pacjentów otrzymujących filgotynib w dawce 200 lub 100 mg raz na dobę lub placebo z zakończonych badań. Uwzględniono dane z trwających LTE II i III fazy zbierane do 26 kwietnia 2019 r. i 16 września 2019 r. Kwalifikujący się pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat z rozpoznaniem RZS zgodnie z kryteriami EULAR/ACR z 2010. Kwalifikujący się pacjenci mieli mieć liczbę obrzękniętych i tkliwych stawów ≥ 6 i, w zależności od badania, udokumentowane nadżerki lub podwyższone stężenie białka C reaktywnego w surowicy (CRP).

Dane do analizy bezpieczeństwa filgotynibu względem placebo obejmowały pacjentów z czterech kontrolowanych placebo badań randomizowanych (filgotynib w dawce 200 lub 100 mg raz na dobę lub placebo przez okres do 12 tygodni). TEAE zdefiniowano jako dowolne zdarzenia niepożądane o początku po pierwszej dawce badanego leku i nie później niż najwcześniej 30 dni po ostatniej dawce badanego leku lub po dacie pierwszej dawki zmiany leczenia minus 1 dzień. Bezpieczeństwo filgotynibu w porównaniu z aktywnymi komparatorami tj. adalimumabem i metotreksatem nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie. Zestaw danych dotyczących analizy długoterminowej leczenia obejmował wszystkie dostępne dane pochodzące od pacjentów we wszystkich siedmiu badaniach, którzy otrzymywali ≥ 1 dawkę filgotynibu 200 lub 100 mg raz na dobę. Uwzględniono dane z pierwotnie przydzielonego leczenia i po ponownej randomizacji/zmianie na filgotynib. Dlatego pacjenci mogli mieć wpływ na czas ekspozycji w więcej niż jednej grupie leczenia. Zdarzenia przypisano do leczenia otrzymanego w momencie zdarzenia, z 30-dniowym oknem po ostatniej dawce. Długoterminowa analiza obejmowała pacjentów z najdłuższą ekspozycją i była zastosowana do oceny długoterminowych wskaźników zapadalności skorygowanych o ekspozycję (EAIR). Dane obejmują okres do 96 tygodni; po 96 tygodniach liczba zdarzeń i liczba pacjentów nadal narażonych na badany lek była niewielka, co utrudniało interpretację.

Tabela 202. Charakterystyka wyjściowa, przebieg choroby i czynniki ryzyka serowo-naczyniowego u pacjentów uwzględnionych w zintegrowanej analizie danych z zakresu bezpieczeństwa dla filgotynibu [39].

	Badania kontrolowane placebo			Badania długoterminowe	
	Filgotynib 200 mg N=777	Filgotynib 100 mg N=788	Placebo N=781	Filgotynib 200 mg N=2267	Filgotynib 100 mg N=1647
Wiek, średnia (SD) [lata]	53 (12,6)	53 (12,4)	54 (12,6)	53 (12,8)	53 (12,8)
Wiek ≥65 lat, n (%)	135 (17,4%)	151 (19,2%)	158 (20,2%)	410 (18,1%)	327 (19,9%)
Wiek ≥75 lat, n (%)	26 (3,3%)	27 (3,4%)	25 (3,2%)	76 (3,4%)	67 (4,1%)
Płeć żeńska, n (%)	633 (81,5%)	636 (80,7%)	638 (81,7%)	1828 (80,6%)	1319 (80,1%)
Rasa					
Azjatycka	137 (17,6%)	136 (17,3%)	124 (15,9%)	372 (16,4%)	286 (17,4%)
Biała lub afroamerykańska	21 (2,7%)	20 (2,5%)	35 (4,5%)	63 (2,8%)	53 (3,2%)
Biała	543 (69,9%)	548 (69,5%)	528 (67,6%)	1568 (69,2%)	1137 (69,0%)
Inna	76 (9,8%)	83 (10,5%)	90 (11,5%)	262 (11,6%)	170 (10,3%)
Hiszpańska lub latynoska	151 (19,4%)	169 (21,4%)	173 (22,2%)	525 (23,2%)	355 (21,6%)
Pozostałe cechy					
BMI, średnia (SD) [kg/m²]	27,6 (6,25)	27,4 (6,28)	27,7 (6,28)	27,6 (6,20)	27,6 (6,20)
BMI, ≥25 kg/m²	472 (60,7%)	496 (62,9%)	482 (61,7%)	1402 (61,8%)	1034 (62,8%)
BMI, ≥30 kg/m²	229 (29,5%)	234 (29,7%)	235 (30,1%)	668 (29,5%)	498 (30,2%)
Czas trwania reumatoidalnego zapalenia stawów od diagnozy, średnia (SD) [lata]	8,6 (8,2)	9,1 (8,0)	8,6 (8,1)	6,3 (7,6)	7,4 (7,8)
hsCRP, średnia (SD) [mg/l]	18,2 (21,4)	19,3 (25,9)	18,0 (24,4)	18,9 (24,5)	18,6 (25,6)
DAS28(CRP), średnia (SD)	5,9 (0,9)	5,8 (1,0)	5,9 (0,9)	5,8 (0,9)	5,8 (1,0)
CDAI, średnia (SD)	40,5 (12,38)	39,9 (12,59)	40,4 (11,69)	40,4 (12,26)	39,7 (12,23)
HAQ-DI, średnia (SD)	1,65 (0,611)	1,61 (0,637)	1,66 (0,600)	1,62 (0,623)	1,62 (0,618)
Jednoczesne stosowanie doustnych GKS, n (%)	300 (38,6%)	305 (38,7%)	297 (38,0%)	781 (34,5%)	631 (38,3%)
Jednoczesne stosowanie csDMARDs, n (%)	710 (91,4%)	721 (91,5%)	712 (91,2%)	1843 (81,3%)	1500 (91,1%)
Jednoczesne stosowanie MTX, n (%)	685 (88,2%)	692 (87,8%)	678 (86,8%)	1219 (53,8%)	1100 (66,8%)
Wcześniejsze stosowanie bDMARDs, n (%)	181 (23,3%)	179 (22,7%)	164 (21,0%)	276 (12,2%)	255 (15,5%)
Jednoczesne stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, n (%)	51 (6,6%)	53 (6,7%)	31 (4,0%)	127 (5,7%)	97 (6,1%)
Jednoczesne stosowanie statyn, n (%)	68 (8,8%)	95 (12,1%)	93 (11,9%)	213 (9,4%)	186 (11,3%)

	Badania kontrolowane placebo			Badania długoterminowe	
	Filgotynib 200 mg N=777	Filgotynib 100 mg N=788	Placebo N=781	Filgotynib 200 mg N=2267	Filgotynib 100 mg N=1647
Palenie tytoniu					
Aktualnie, n (%)	84 (13,5%)	95 (15,0%)	88 (14,1%)	244	193
W przeszłości, n (%)	85 (13,7%)	81 (12,8%)	80 (12,8%)	236	174
Historia medyczna					
Z wykluczeniem cukrzycy i choroby naczyń obwodowych n (%)	310 (39,9%)	349 (44,3%)	331 (42,4%)	-	-
Cukrzyca, n (%)	76 (12,2%)	61 (9,6%)	69 (11,1%)	221 (9,7%)	158 (9,6%)
Nadciśnienie, n (%)	263 (33,8%)	276 (35,0%)	274 (35,1%)	766 (33,8%)	560 (34,0%)
Dyslipidemia, n (%)	118 (15,2%)	130 (16,5%)	147 (18,8%)	336 (14,8%)	280 (17,0%)
Choroba sercowo-naczyniowa, n (%)	47 (6,0%)	30 (3,8%)	44 (5,6%)	111 (4,9%)	69 (4,2%)
Niedokrwiennie naczyniowe choroby ośrodkowego układu nerwowego, n (%)	17 (2,2%)	30 (3,8%)	19 (2,4%)	51 (2,2%)	34 (2,1%)
Choroba naczyń obwodowych, n (%)	-	-	-	5 (0,2%)	6 (0,4%)
Zakrzepica żył głębokich/zatorowość płucna, n (%)	6 (0,8%)	7 (0,9%)	11 (1,4%)	18 (0,8%)	14 (0,9%)

Ogółem 2267 pacjentów uwzględnionych w analizie otrzymywało filgotynib 200 mg przez łącznie 4047,7 pacjento-lat, 1647 pacjentów otrzymywało filgotynib 100 mg przez 2032,9 pacjento-lat. Mediana czasu trwania leczenia filgotynibem wyniosła 1,6 roku; 2740 (74,2%) pacjentów otrzymywało leczenie przez ≥ 1 rok. Na dzień odcięcia danych, 16 września 2019 r., najdłuższa indywidualna ekspozycja na filgotynib wynosiła do 5,6 roku.

Najczęstszymi TEAE były zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych i nudności. Najczęstszym TEAE prowadzącym do przerwania leczenia było zapalenie płuc (n=3 (0,4%) wśród pacjentów leczonych filgotynibem w dawce 200 mg, n=2 (0,3%) dla filgotynibu 100 mg, n=2 (0,3%) dla placebo), a następnie zaostrzenie RZS (wyłącznie wśród pacjentów leczonych placebo, n=5 (0,6%)) i zwiększony poziom gamma-glutamylotransferazy (n=1 (0,1%) dla filgotynibu 200 mg, n=2 (0,3%) dla filgotynibu 100 mg). EAIR dla TEAE stopnia ≥ 3 , SAE i TEAE prowadzących do przerwania leczenia były porównywalne między dawkami filgotynibu. W grupach filgotynibu zgłoszono dwadzieścia pięć zgonów. W okresie kontrolowanym placebo zmarło czterech pacjentów. W dłuższej perspektywie więcej zgonów wystąpiło w grupie filgotynibu w dawce 200 mg niż w grupie 100 mg; Wartości EAIR (95% CI) dla wszystkich zgonów nie zmieniły się w ciągu 96 tygodni. Większość zgonów w analizie długoterminowej była spowodowana zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, poważnym zakażeniem i nowotworami złośliwymi; wszystkie zakończone zgonem zawały serca (n=2; po jednym w grupach z filgotynibem 200 i 100) oraz udary (n=3; 2 dla filgotynibu 200 i 1 dla

filgotynibu 100 mg) wystąpiły u pacjentów z ≥ 1 czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Ostra zakrzepica żył głębokich była przyczyną zgonu jednego pacjenta otrzymującego filgotynib w dawce 200 mg.

Częstości występowania poszczególnych TEAE przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 203. Wyniki zintegrowanej analizie danych z zakresu bezpieczeństwa dla filgotynibu – ekspozycja na filgotynib i częstości zdarzeń niepożądanych [39].

	Badania kontrolowane placebo			Badania długoterminowe	
	Filgotynib 200 mg N=777	Filgotynib 100 mg N=788	Placebo N=781	Filgotynib 200 mg N=2267	Filgotynib 100 mg N=1647
Ekspozycja na badany lek [lata]					
Średnia (SD)	0,4 (0,1)	0,4 (0,1)	0,4 (0,1)	1,8 (1,2)	1,2 (0,7)
Mediana (Q1, Q3)	0,5 (0,5; 0,5)	0,5 (0,5; 0,5)	0,5 (0,3; 0,5)	1,6 (1,0; 2,1)	1,3 (0,5; 1,8)
Skumulowana n (%) ekspozycja na badany lek					
Tydzień 12	748 (96,3%)	754 (95,7%)	649 (83,1%)	2165 (95,5%)	1547 (93,9%)
Tydzień 52	-	-	-	1731 (76,4%)	1001 (60,8%)
Tydzień 96	-	-	-	799 (35,2%)	360 (21,9%)
Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych – EAIR [95% CI] na 100 pacjento-lat ekspozycji					
TEAE	195,4 [173,7; 219,9] n=354	176,3 [156,0; 199,2] n=323	175,9 [155,5; 198,9] n=316	40,4 [38,3; 42,7] n=1771	64,2 [58,9; 69,9] n=1140
TEAE ≥ 3 stopnia nasilenia	12,0 [7,4; 19,5] n=31	11,5 [7,0; 18,7] n=30	10,6 [6,4; 17,5] n=27	6,4 [5,6; 7,4] n=309	7,6 [5,3; 10,8] n=206
Ciężkie TEAE	10,9 [6,7; 17,8] n=21	12,8 [8,1; 20,4] n=25	8,9 [5,2; 15,2] n=17	6,1 [5,4; 7,0] n=254	7,5 [5,6; 10,1] n=166
TEAE prowadzące do przedwczesnego przerwania terapii	8,7 [4,9; 15,3] n=15	6,3 [3,3; 12,0] n=11	8,8 [5,0; 15,4] n=15	6,0 [5,3; 6,9] n=239	6,8 [5,4; 8,6] n=93
TEAE prowadzące do czasowego przerwania terapii	27,3 [19,7; 37,8] n=58	25,6 [18,3; 35,6] n=55	21,9 [15,4; 31,1] n=46	12,5 [11,3; 13,8] n=576	14,8 [11,9; 18,5] n=364
Zgony	0,6 [0,1; 3,9] n=1	0,6 [0,1; 3,9] n=1	0,6 [0,1; 4,0] n=2	0,5 [0,3; 0,7] n=19	0,3 [0,1; 0,7] n=6
Infekcyjne zdarzenia niepożądane	76,9 [63,7; 92,9] n=139	67,3 [55,2; 82,1] n=123	58,0 [47,0; 71,7] n=104	24,8 [23,1; 26,5] n=1074	34,4 [30,4; 38,8] n=648
Ciężkie infekcyjne zdarzenia niepożądane	3,9 [1,6; 9,1] n=8	3,3 [1,4; 8,2] n=7	2,4 [0,9; 6,7] n=5	1,6 [1,2; 2,1] n=67	3,1 [2,1; 4,5] n=51
Infekcje oportunistyczne	0	0	0	0,1 [0,1; 0,3] n=5	0,2 [0,1; 0,5] n=4
Aktywna gruźlica	0	0	0	0	0,1 [0,0; 0,5] n=3
Herpes zoster	0,6 [0,1; 3,9] n=1	1,1 [0,3; 4,4] n=2	1,1 [0,3; 4,5] n=2	1,8 [1,4; 2,3] n=74	1,1 [0,8; 1,7] n=23
Wirus herpes simplex	1 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,3)	0,6 (0,4; 1,1) n=33	0,9 [0,6; 1,4] n=18
Pozostałe TEAE					
Potwierdzone poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE)	0	1,7 [0,3; 4,8] n=3	1,1 [0,1; 4,0] n=2	0,4 [0,2; 0,7] n=19	0,6 [0,4; 1,1] n=13

	Badania kontrolowane placebo			Badania długoterminowe	
	Filgotynib 200 mg N=777	Filgotynib 100 mg N=788	Placebo N=781	Filgotynib 200 mg N=2267	Filgotynib 100 mg N=1647
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	0	0,6 [0,0; 3,1] n=1	0	0,1 [0,1; 0,3] n=6	0,2 [0,1; 0,5] n=4
Zawał serca niezakończony zgonem	0	1,1 [0,1; 4,0] n=2	0,6 [0,0; 3,1] n=1	0,1 [0,0; 0,3] n=4	0,2 [0,1; 0,6] n=5
Udar niezakończony zgonem	0	0	0,6 [0,0; 3,1] n=1	0,2 [0,1; 0,5] n=10	0,2 [0,1; 0,5] n=4
Potwierdzone tętnicze zdarzenie zatorowe	0	0	0	0,0 [0,0; 0,2] n=1	0
Potwierdzona zakrzepica żylna	0	0	0	0,2 [0,1; 0,4] n=8	0,0 [0,0; 0,3] n=1
Zatorowość płucna	0	0	0	0,1 [0,1; 0,3] n=6	0,0 [0,0; 0,3] n=1
Zakrzepica żył głębokich	0	0	0	0,1 [0,1; 0,3] n=6	0
Nowotwór złośliwy z wykluczeniem nieczerniakowego raka skóry	0	0,6 [0,0; 3,1] n=1	0,6 [0,0; 3,1] n=1	0,6 [0,4; 0,9] n=22	0,5 [0,3; 1,0] n=11
Nieczerniakowy rak skóry	0	0	0	0,2 [0,1; 0,4] n=9	0,1 [0,0; 0,6] n=3
Perforacja żołądkowo-jelitowa	0	0	0	0,1 [0,0; 0,2] n=3	0

Tabela 204. Wyniki zintegrowanej analizie danych z zakresu bezpieczeństwa dla filgotynibu – najczęściej występujące TEAE ($\geq 3\%$ w którejkolwiek grup) w okresie kontrolowanym placebo do 12 tygodnia terapii [39].

TEAE	Filgotynib 200 mg N=777	Filgotynib 100 mg N=788	Placebo N=781
Zapalenie nosogardzieli, n (%)	27 (3,5%)	19 (2,4%)	19 (2,4%)
Infekcja górnych dróg oddechowych, n (%)	26 (3,3%)	20 (2,5%)	14 (1,8%)
Nudności, n (%)	27 (3,5%)	18 (2,3%)	13 (1,7%)

14.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono metody przeprowadzenia oraz wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych.

Tabela 205. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych, uwzględniających zastosowanie filgotynibu w populacji pacjentów z aktywnym RZS pomimo stosowania csDMARDs lub bDMARDs.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																																																						
Przeglądy systematyczne z meta-analizą																																																									
Olivera i wsp. 2020 [25] Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA	<u>Cel przeglądu:</u> Ocena ryzyka zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania dla tofacytynibu, upadacytynibu, filgotynibu i baricytynibu stosowanych u pacjentów z chorobą zapalną jelit oraz z innymi chorobami zapalnymi	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - Medline, EMBASE i Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) przeszukane od 1 stycznia 1990 do 1 lipca 2019; - przeszukano również bazy danych z największych kongresów (dotyczących gastroenterologii – European Crohn’s and Colitis Organization, Digestive Disease Week, United European Gastroenterology Week; reumatologii – American College of Rheumatology Annual Meeting; dermatologii American Academy of Dermatology Annual Meeting) w okresie od 2015 do 2019; - w strategii wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe odnoszące się do populacji oraz ocenianych interwencji. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne oraz badania kohortowe (prospektywne i retrospektywne) dotyczące inhibitorów JAK (tofacytynibu, upadacytynibu, filgotynibu i baricytynibu) stosowanych w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami immunomodulującymi (np. MTX) lub steroidami; - nie stosowano ograniczeń co do języka publikacji. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych. <u>Oceniane interwencje:</u> inhibitory JAK: filgotynib, baricytynib, tofacytynib, upadacytynib	Spośród 82 badań włączonych do przeglądu, w meta-analizie uwzględniono 43 badania, z których 29 dotyczyło populacji chorych na RZS. Oszacowano ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych tj. śmierci, ciężkich zakażeń, półpaśca, nieczerniakowego raka skóry oraz innych rodzajów nowotworów złośliwych, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i ŻChZZ. Tabela 43. Porównanie wskaźników zapadalności (IR/100 pacjento-lat) między tofacytynibem, baricytynibem, upadacytynibem i filgotynibem.																																																						
	<u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Dorośli pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, nieswoistym zapaleniem jelit, chorobą Leśniowskiego-Crohna, RZS, ZZSK lub łuszczycą			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Wszyscy badani (n=66159)</th> <th>Tofacytynib (n=57667)</th> <th>Baricytynib (n=4632)</th> <th>Upadacytynib (n=2373)</th> <th>Filgotynib (n=1487)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zdarzenia niepożądane</td> <td>42,69</td> <td>32,35</td> <td>71,69</td> <td>133,52</td> <td>144,96</td> </tr> <tr> <td>Poważne zdarzenia niepożądane</td> <td>9,98</td> <td>9,06</td> <td>6,67</td> <td>12,66</td> <td>8,61</td> </tr> <tr> <td>Ciężkie zakażenia</td> <td>3,36</td> <td>3,91</td> <td>2,15</td> <td>2,16</td> <td>3,33</td> </tr> <tr> <td>Półpaśiec</td> <td>2,11</td> <td>1,62</td> <td>2,16</td> <td>3,92</td> <td>1,83</td> </tr> <tr> <td>Nowotwory złośliwe</td> <td>0,75</td> <td>0,62</td> <td>0,64</td> <td>1,01</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Nieczerniakowy rak skóry</td> <td>0,51</td> <td>0,37</td> <td>0,32</td> <td>0,73</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe</td> <td>0,67</td> <td>0,48</td> <td>0,40</td> <td>1,47</td> <td>1,97</td> </tr> <tr> <td>Zakrzepica żył głębokich/ Zatorowość płucna</td> <td>0,31</td> <td>0,15</td> <td>0,50</td> <td>1,81</td> <td>1,31</td> </tr> </tbody> </table> Tabela 44. Analiza ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych w zależności od dawki i rodzaju inhibitora JAK (badanie kontrolowane).	Punkt końcowy	Wszyscy badani (n=66159)	Tofacytynib (n=57667)	Baricytynib (n=4632)	Upadacytynib (n=2373)	Filgotynib (n=1487)	Zdarzenia niepożądane	42,69	32,35	71,69	133,52	144,96	Poważne zdarzenia niepożądane	9,98	9,06	6,67	12,66	8,61	Ciężkie zakażenia	3,36	3,91	2,15	2,16	3,33	Półpaśiec	2,11	1,62	2,16	3,92	1,83	Nowotwory złośliwe	0,75	0,62	0,64	1,01	0	Nieczerniakowy rak skóry	0,51	0,37	0,32	0,73	0	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe	0,67	0,48	0,40	1,47	1,97	Zakrzepica żył głębokich/ Zatorowość płucna	0,31	0,15	0,50	1,81
Punkt końcowy	Wszyscy badani (n=66159)	Tofacytynib (n=57667)	Baricytynib (n=4632)	Upadacytynib (n=2373)	Filgotynib (n=1487)																																																				
Zdarzenia niepożądane	42,69	32,35	71,69	133,52	144,96																																																				
Poważne zdarzenia niepożądane	9,98	9,06	6,67	12,66	8,61																																																				
Ciężkie zakażenia	3,36	3,91	2,15	2,16	3,33																																																				
Półpaśiec	2,11	1,62	2,16	3,92	1,83																																																				
Nowotwory złośliwe	0,75	0,62	0,64	1,01	0																																																				
Nieczerniakowy rak skóry	0,51	0,37	0,32	0,73	0																																																				
Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe	0,67	0,48	0,40	1,47	1,97																																																				
Zakrzepica żył głębokich/ Zatorowość płucna	0,31	0,15	0,50	1,81	1,31																																																				

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski		
			Dawkowanie	Zdarzenia niepożądane [RR (95%CI)]	Ciężkie zdarzenia niepożądane [RR (95%CI)]
			Tofacytynib		
			5 mg BID	1	1
			10 mg BID	1,03 (0,99-1,07)	0,99 (0,9-1,08)
			15 mg BID	1,12 (1-1,26)	0,57 (0,12-2,64)
			Baricytynib		
			2 mg	1	1
			4 mg	1,07 (0,99-1,16)	1,43 (0,62-3,32)
			8 mg	1,25 (1,01-1,53)	1,05 (0,35-3,12)
			Upadacytynib		
			15 mg	1	1
			30 mg	1 (0,89-1,13)	0,68 (0,36-1,31)
			Filgotynib		
			100 mg	1	1
			200 mg	1,16 (1,03-1,31)	1,16 (0,35-3,77)

BID - 2 razy na dobę; RR - ryzyko względne; CI - przedział ufności,

Tabela 45. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w zależności od rodzaju inhibitora JAK.

Punkt końcowy	Tofacytynib, RR (95% CI)	Baricytynib, RR (95% CI)	Upadacytynib, RR (95% CI)	Filgotynib, RR (95% CI)
Zdarzenia niepożądane	0,99 (0,93-1,06)	1,04 (0,99-1,09)	1,07 (0,97-1,19)	1 (0,91-1,10)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	0,93 (0,79-1,13)	0,94 (0,63-1,40)	1,11 (0,59-2,09)	1,11 (0,42-2,90)
Ciężkie zakażenia	1,03 (0,68-1,54)	1,11 (0,58-2,14)	0,68 (0,24-1,93)	1,76 (0,52-5,99)
Półpasiec	1,50 (0,76-2,96)	2,05 (0,99-4,24)	1,09 (0,41-2,86)	1,28 (0,32-5,07)
Nowotwory złośliwe	1,15 (0,39-3,40)	2,30 (0,58-9,16)	1,18 (0,32-4,36)	Niemożliwe do oszacowania
Nieczerniakowy rak skóry	1,05 (0,38-2,93)	1,88 (0,31-11,48)	0,58 (0,09-3,67)	Niemożliwe do oszacowania

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski														
			<table border="1"> <tr> <td>Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe</td> <td>1,19 (0,44-3,19)</td> <td>0,57 (0,15-2,16)</td> <td>1,41 (0,35-5,67)</td> <td>1,47 (0,26-8,41)</td> </tr> <tr> <td>Zakrzepica żył głębokich/ Zatorowość płucna</td> <td>0,27 (0,06-1,29)</td> <td>2,81 (0,14-58,33)</td> <td>2,34 (0,27-20,19)</td> <td>2,11 (0,22-20,13)</td> </tr> </table>	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe	1,19 (0,44-3,19)	0,57 (0,15-2,16)	1,41 (0,35-5,67)	1,47 (0,26-8,41)	Zakrzepica żył głębokich/ Zatorowość płucna	0,27 (0,06-1,29)	2,81 (0,14-58,33)	2,34 (0,27-20,19)	2,11 (0,22-20,13)				
Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe	1,19 (0,44-3,19)	0,57 (0,15-2,16)	1,41 (0,35-5,67)	1,47 (0,26-8,41)													
Zakrzepica żył głębokich/ Zatorowość płucna	0,27 (0,06-1,29)	2,81 (0,14-58,33)	2,34 (0,27-20,19)	2,11 (0,22-20,13)													
			RR – ryzyko względne; CI – przedział ufności														
			<p>Ogólne wnioski:</p>														
			<p>W przeglądzie systematycznym i meta-analizie wykazano zwiększone ryzyko wystąpienia płuca wśród pacjentów z chorobami zapalnymi, którzy są leczeni inhibitorami JAK. Nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka wystąpienia innych działań niepożądanych.</p>														
			<p>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące filgotynibu i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</p>														
<p>Alves i wsp. 2021 [26]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: NISKA</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> - porównanie względnego bezpieczeństwa inhibitorów JAK u pacjentów z RZS</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> - pacjenci z RZS zdiagnozowani na podstawie kryteriów ACR/EULAR</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, EMBASE, Cochrane Library i clinicaltrials.gov do dnia 13 sierpnia 2020, - w strategii wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe odnoszące się do populacji, ocenianych interwencji oraz metodyki badań; - dodatkowo przeszukano ręcznie referencje zidentyfikowanych publikacji, przeglądów systematycznych i meta-analiz.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania RCT fazy II i fazy III opublikowane w języku angielskim porównujące efekt inhibitorów JAK z placebo lub innym aktywnym leczeniem RZS (DMARDs) lub z brakiem leczenia; - badania, w których oceniano następujące punkty końcowe: infekcje ogółem, ciężkie infekcje (definiowane jako zdarzenia prowadzące do śmierci, hospitalizacji lub do antybiotykoterapii, półpasiec (<i>herpes zoster</i>) i gruźlica.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.</p>	<p>W wyniku selekcji odnalezionych publikacji do meta-analizy włączono 37 badań oceniających bezpieczeństwo terapii inhibitorami JAK.</p>														
			<p><u>Infekcje ogółem</u></p>														
			<p>- nie zaobserwowano różnic dotyczących występowania wszystkich infekcji między stosowaniem różnych inhibitorów JAK. Wyższe ryzyko infekcji w porównaniu z placebo odnotowano dla: - tofacytynibu (OR=1,52; 95% CI, 1,16–1,98), - upadacytynibu (1,43; 95% CI, 1,18–1,73), - adalimumabu (1,29; 95% CI, 1,02–1,65), - MTX (1,43; 95% CI, 1,17–1,73).</p>														
			<p>W przypadku filgotynibu nie odnotowano istotnych różnic w ryzyku wystąpienia infekcji ogółem w porównaniu z placebo (1,21; 95% CI: 0,57; 2,59).</p>														
			<p>Nie zaobserwowano różnic między filgotynibem a komparatorami w zakresie ryzyka infekcji ogółem:</p>														
			<p>- filgotynib vs baricytynib (0,98; 95% CI, 0,44-2,19), - tofacytynib vs filgotynib (1,25; 95% CI, 0,56-2,78), - upadacytynib vs filgotynib (1,17; 95% CI, 0,54-2,56), - filgotynib vs adalimumab (0,94, 95% CI, 0,42-2,08), - filgotynib vs MTX (0,85, 95% CI, 0,39-1,86).</p>														
			<p>Ranking prawdopodobieństwa bycia najbezpieczniejszą terapią oparty na analizie SUCRA sugeruje największe bezpieczeństwo placebo (SUCRA = 0,883), następnie peficytynibu (SUCRA = 0,739), baricytynibu (SUCRA = 0,612) i filgotynibu (SUCRA=0,564). SUCRA dla pozostałych komparatorów: adalimumab = 0,533; MTX = 0,354; upadacytynib = 0,346; tofacytynib = 0,252.</p>														

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p><u>Oceniane interwencje:</u> inhibitory JAK: filgotynib, baricytynib, tofacytynib, upadacytynib, peficytynib</p>	<p><u>Ciężkie infekcje</u></p> <p>Nie zaobserwowano różnic między filgotynibem a komparatorami w zakresie ryzyka ciężkich infekcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> - filgotynib vs adalimumab: OR [95% CI]=1,92 [0,39; 9,39], - filgotynib vs etanercept: OR [95% CI]=1,93 [0,42; 8,77], - filgotynib vs MTX: OR [95% CI]=0,70 [0,18; 2,75], - filgotynib vs baricytynib OR [95% CI]=1,62 [0,33; 7,91], - tofacytynib vs filgotynib OR [95% CI]=0,60 [0,13; 2,79], - upadacytynib vs filgotynib OR [95% CI]=0,93 [0,20; 4,34]. <p>Analiza SUCRA sugeruje, że peficytynib jest prawdopodobnie najbezpieczniejszą interwencją pod względem ciężkich infekcji (SUCRA = 0,815). Pozostałe interwencje: placebo SUCRA = 0,646; etanercept SUCRA = 0,616; adalimumab SUCRA= 0,609; tofacytynib SUCRA = 0,505; baricytynib SUCRA = 0,487; filgotynib SUCRA = 0,285; upadacytynib SUCRA = 0,215; MTX SUCRA = 0,189.</p> <p><u>Gruźlica</u></p> <p>Nie wykazano różnic między terapiami w zakresie ryzyka wystąpienia gruźlicy.</p> <ul style="list-style-type: none"> - filgotynib vs adalimumab (0,79; 95% CI, 0,03-21,07), - filgotynib vs MTX (1,34; 95% CI, 0,07-26,60), - filgotynib vs baricytynib (3,47; 95% CI, 0,08-155,30), - upadacytynib vs filgotynib (1,07; 95% CI, 0,04-28,66), - tofacytynib vs filgotynib (0,88; 95% CI, 0,04-17,55). <p>Analiza SUCRA wykazała, że baricytynib jest prawdopodobnie najbezpieczniejszy (SUCRA = 0,807). SUCRA dla MTX = 0,561; upadacytynibu = 0,495; filgotynibu = 0,456; tofacytynibu = 0,418; placebo = 0,413; adalimumabu = 0,350.</p> <p><u>Półpasiec (<i>herpes zoster</i>)</u></p> <p>Analiza SUCRA sugeruje, że filgotynib jest prawdopodobnie najbezpieczniejszy w zakresie ryzyka wystąpienia półpaśca (SUCRA = 0,968). SUCRA dla pozostałych interwencji wynosi: placebo = 0,726; baricytynib = 0,619, tofacytynib = 0,462; upadacytynib = 0,445; MTX = 0,428; adalimumab = 0,399; etanercept = 0,271.</p> <p>Ryzyko wystąpienia półpaśca między terapiami</p> <ul style="list-style-type: none"> - filgotynib vs adalimumab OR [95% CI]=0,21 [0,06; 0,72] – wynik istotny statystycznie na korzyść terapii filgotynibem, - filgotynib vs etanercept OR [95% CI]=0,17 [0,05; 0,56] - wynik istotny statystycznie na korzyść terapii filgotynibem. - filgotynib vs MTX OR [95% CI]=0,21 [0,03; 1,33] – wynik nieistotny statystycznie, - filgotynib vs baricytynib OR [95% CI]=0,34 [0,05; 2,29] – wynik nieistotny statystycznie, - tofacytynib vs filgotynib OR [95% CI]=4,29 [1,43; 12,88] – wynik nieistotny statystycznie,

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			<p>- upadacytynib vs filgotynib OR [95% CI]=4,35 [1,46; 13,00] – wynik nieistotny statystycznie.</p> <p>Ogólne wnioski:</p> <p>- wstępne analizy wykazały zmniejszenie ryzyka wystąpienia pólpaśca wśród populacji pacjentów leczonych filgotynibem, ale nie uzyskano potwierdzenia tych wyników w analizie wrażliwości,</p> <p>- ryzyko wystąpienia infekcji wydaje się podobne w przypadku wszystkich uwzględnionych w meta-analizie inhibitorów JAK, ale wymaga to potwierdzenia w badaniach postmarketingowych.</p> <p>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące filgotynibu i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</p>
<p>Solipuram i wsp. 2021 [27]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: NISKA</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Zbadanie wpływu terapii skojarzonej MTX i inhibitorów JAK na wystąpienie nowotworów złośliwych u pacjentów z RZS.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> -pacjenci z RZS leczeni inhibitorami JAK w skojarzeniu z MTX.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - PubMed, Cochrane Library i Embase do 30 lipca 2020 roku, - w strategii wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe odnoszące się do populacji, ocenianych interwencji; - dodatkowo przeszukano referencje zidentyfikowanych publikacji. <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - RCT, w których raportowano przypadki nowotworów złośliwych u dorosłych pacjentów z RZS leczonych inhibitorami JAK w skojarzeniu z MTX w porównaniu z monoterapią MTX w ramieniu kontrolnym. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania nie będące RCT - przeglądy, edytoriale, listy, badania obserwacyjne, badanie nieprzewodzone na ludziach, - badania, w których nie uwzględniono wystąpienia nowotworów złośliwych, - jednoramienne badania stanowiące długofalowe fazy przedłużone badań RCT, - badania dotyczące innych biologicznych DMARDs. <p><u>Oceniane interwencje:</u> inhibitory JAK (filgotynib, baricytynib,</p>	<p>Z 659 publikacji do meta-analizy wybrano 13 badań RCT, w których łącznie wzięło udział 6911 pacjentów.</p> <p>Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w występowaniu nowotworów złośliwych [RR = 1,42; 95% CI (0,59; 3,41)], ani nieczerniakowego raka skóry [RR = 1,44; 95% CI (0,36; 5,76)], ani nowotworów złośliwych po wykluczeniu nieczerniakowego raka skóry [RR = 1,12; 95% CI (0,40; 3,13)] między populacją pacjentów leczonych MTX w monoterapii i MTX w skojarzeniu z inhibitorem JAK.</p> <p>Nie wykazano statystycznie istotnych różnic między dwiema grupami w zakresie ryzyka występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych [RR = 1,15; 95% CI (0,90; 1,47)] i śmierci [RR = 1,99; 95% CI (0,75; 5,27)].</p> <p>Ryzyko względne wystąpienia nowotworów złośliwych w populacji pacjentów leczonych inhibitorem JAK w skojarzeniu z MTX względem pacjentów leczonych tylko MTX:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dla filgotynibu 200mg – RR niemożliwe do oszacowania, - dla baricytynibu 4 mg – RR =0,85; (95% CI, 0,10-7,02) – wynik nieistotny statystycznie, - dla tofacytynibu 5 mg – RR =0,66; (95% CI, 0,09-5,18) – wynik nieistotny statystycznie, - dla upadacytynibu 15 mg– RR 5,80; (95% CI, 0,28-120,18) – wynik nieistotny statystycznie. <p>Ogólne wnioski:</p> <ul style="list-style-type: none"> - skojarzone leczenie inhibitorami JAK z MTX nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworu złośliwego w porównaniu z monoterapią MTX u chorych na RZS, - nie wykazano zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych i zgonów między populacją z RZS leczoną inhibitorami JAK w skojarzeniu z MTX, a populacją leczoną samym MTX, - powyższe wyniki były spójne wśród wszystkich badań włączonych do analizy, co sugeruje ogólnie akceptowalny profil bezpieczeństwa inhibitorów JAK w połączeniu z MTX. <p>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące filgotynibu i spełniające predefiniowane kryteria</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		tofacytynib, upadacytynib, peficytynib, decernotynib) w skojarzeniu z MTX	<u>włączenia do niniejszej Analizy klinicznej</u>
Przeglądy systematyczne bez meta-analizy			
<p>Rocha i wsp. 2021 [28]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów JAK w populacji pacjentów z RZS.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z RZS, po niepowodzeniu terapii cDMARDs i/lub bDMARDs.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - Medline, Scopus, Web of Sciences oraz strona clinicaltrials.org – przeszukiwanie w okresie od kwietnia do czerwca 2020; - w strategii wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe odnoszące się do populacji, ocenianych interwencji oraz metodyki badań.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania kliniczne, opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat, dotyczące zastosowania inhibitorów JAK (będących w fazie badań klinicznych lub zarejestrowanych) w leczeniu RZS.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - badania <i>in vitro</i>, <i>ex vivo</i>, analizy <i>post-hoc</i> lub badania przedłużone.</p> <p><u>Oceniane interwencje: inhibitory JAK: filgotynib, baricytynib, tofacytynib, upadacytynib, peficytynib, decernotynib.</u></p>	<p>W wyniku selekcji odnalezionych publikacji, w niniejszym opracowaniu uwzględniono 14 artykułów (w tym badanie FINCH 2 dla filgotynibu)</p> <p><u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono najważniejszy wnioski dla filgotynibu, baricytynibu, tofacytynibu i upadacytynibu.</u></p> <p>Inhibitory JAK, stosowane w monoterapii lub w połączeniu z metotreksatem są realną alternatywą w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego RZS, w tym nawet po niepowodzeniu leczenia skojarzonego cDMARDs i bDMARDs. Filgotynib wykazał dobrą odpowiedź terapeutyczną nawet u pacjentów, którzy wcześniej stosowali do trzech lub więcej bDMARDs. Zdarzenia niepożądane były podobne wśród ocenianych interwencji, zwłaszcza półpasiec (nierozsiany), który był często notowany. Nie wykazano nieoczekiwanych zmian parametrów laboratoryjnych, takich jak podwyższonej aktywności aminotransferaz i kinazy kreatynowej, niedokrwistości i leukopenii, podwyższonego poziomu LDL i HDL natomiast podwyższony poziom kreatyniny wystąpił w czasie terapii niektórymi inhibitorami JAK. Mimo to leki oferują dużą korzyść w grupach pacjentów opornych i nietolerujących konwencjonalnego leczenia.</p> <p>Wszystkie inhibitory JAK osiągnęły dobre wyniki w zakresie ACR 20, 50, 70, a przy CRP-DAS28 dla niskiej aktywności choroby i remisji upadacytynib wykazywał lepsze wyniki w porównaniu z innymi. W przypadku ESR-DAS28 dla remisji, tofacytynib osiągnął najlepszy wynik. Jeśli chodzi o bezpieczeństwo wszystkich inhibitorów JAK, w badaniach dla peficitynibu, baricytynibu i filgotynibu nie odnotowano zgonów, w przeciwieństwie do tofacytynibu, dla którego wykazał 11 zgonów. Mimo wszystkich zalet inhibitorów JAK należy unikać ich stosowania u pacjentów z ciężką chorobą wątroby i nerek.</p> <p><u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące filgotynibu i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u></p>
<p>Jegatheeswaran i wsp. 2019 [33]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów JAK w populacji pacjentów z RZS.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u></p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - Medline, EMBASE, Web of Science i the Cochrane Library do dnia 16 stycznia 2019 roku; - w strategii wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe odnoszące się do populacji oraz ocenianych interwencji.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - randomizowane badania kliniczne,</p>	<p>W wyniku selekcji odnalezionych publikacji, w niniejszym opracowaniu uwzględniono 33 referencje do badań RCT, dotyczących zastosowania inhibitorów JAK, w populacji pacjentów z RZS (w tym 7 badań dla tofacytynibu, 4 badania dla baricytynibu, 4 badania dla upadacytynibu, 3 badania dla filgotynibu, 3 badania dla peficytynibu, 3 badania dla decernotynibu).</p> <p><u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono najważniejszy wyniki i wnioski dla filgotynibu, baricytynibu, tofacytynibu i upadacytynibu.</u></p> <p style="text-align: center;"><u>Filgotynib</u></p> <p>- zakończone badania fazy IIb wykazały na dawko-zależne wyniki, które były najkorzystniejsze</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
	<p>Pacjenci z RZS, w tym pacjenci w wczesnym RZS, niestosujący wcześniej MTX, pacjenci po niepowodzeniu MTX i po leczeniu bDMARDs.</p>	<p>opublikowane w języku angielskim, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów JAK w leczeniu RZS.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wykluczano badania nie raportujące odpowiedzi na leczenie wg ACR20 czy wyniku DAS28-CRP; <p>Przeglądy, opisy przypadków, abstrakty konferencyjne i długoterminowe fazy przedłużone badań RCT.</p> <p><u>Oceniane interwencje: inhibitory JAK: filgotynib, baricytynib, tofacytynib, upadacytynib, peficytynib, decernotynib.</u></p>	<p>dla dawek: 100 mg dziennie, 200 mg dziennie i 100 mg dwa razy dziennie;</p> <ul style="list-style-type: none"> - podczas stosowania filgotynibu w monoterapii w badaniu DARWIN 2, znacznie wyższe ACR20/50 obserwowano we wszystkich dawkach po 12 tygodniach i utrzymywały się one po 24 tygodniach; - we wszystkich badaniach zaobserwowano dobry profil tolerancji i zachęcające dane dotyczące bezpieczeństwa, chociaż potrzebne są dalsze badania fazy III. <p><u>Tofacytynib</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wszystkie badania z randomizacją fazy IIb i fazy III wykazały znaczną skuteczność tofacytynibu, przy czym 10 mg było najskuteczniejszą dawką; - istotnie wyższe wskaźniki odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 zaobserwowano w obu grupach leczenia 5 mg dwa razy na dobę i 10 mg dwa razy na dobę w porównaniu z placebo i metotreksatem; - znaczący odsetek uczestników osiągnął również niską aktywność choroby z DAS28(CRP)<3,2 i kliniczną remisją DAS28(CRP)<2,6 w badaniach przy obu dawkach; - badanie Oral-Strategy wykazało, że terapia skojarzona tofacytynibem i metotreksatem nie była gorsza od leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem, ale monoterapia tofacytynibem nie była gorsza po 6 i 12 miesiącach leczenia. <p><u>Baricytynib</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zarejestrowany w dawkach 2 i 4 mg dziennie w wielu krajach, ale tylko 2 mg w Ameryce Północnej; - wszystkie badania fazy IIb i fazy III na całym świecie wykazały, że dawkowanie baricytynibu 4 mg raz na dobę (OD) konsekwentnie prowadziło do szybkich, znaczących wyników klinicznych w wielu miarach skuteczności; - znacząco wyższe ACR20, 50 i 70 osiągnięto przy dawkach 2 i 4 mg, z odpowiadającymi odpowiedziami w postaci niskiej aktywności choroby i remisji zgodnie z DAS28<3,2 i <2,6, z maksymalną skutecznością osiągniętą przy dawce 4 mg OD; - zakrzepicę żył głębokich/zatorowość płucną zgłaszano po podaniu 4 mg, ale nie placebo, mechanizm nie został w pełni poznany. <p><u>Upadacytynib</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wyniki z badań z fazy IIb i dwa z badań fazy III, opublikowanych w momencie sporządzania przeglądu dotyczyły pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią zarówno na csDMARDs, jak i poprzednie leki biologiczne; - szybka, statystycznie istotna poprawa wyników ACR20 (już w tygodniu 1), ACR50, ACR70 i DAS28CRP zaobserwowano zarówno w grupach otrzymujących lek w dawce 15 mg, jak i 30 mg o przedłużonym uwalnianiu dobowym; - w badaniu SELECT-BEYOND zgłoszono cztery przypadki zatorowości płucnej, wszystkie ze znanym dodatkowym czynnikiem ryzyka. <p><u>Ogólne wnioski:</u></p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																
			<p>- w przypadku inhibitorów JAK obserwuje się podobną skuteczność i bezpieczeństwo, z udowodnioną skutecznością w różnych grupach pacjentów z RZS, w tym u pacjentów nieleczonych wcześniej metotreksatem, z niewystarczającą odpowiedzią na MTX, czy leczonych wcześniej anty-TNF;</p> <p>- stwierdzono korzyści w stosowaniu inhibitorów JAK w monoterapii, a także w połączeniu z csDMARDs, zwłaszcza MTX;</p> <p>- zdarzenia niepożądane obejmują zaburzenia żołądkowo-jelitowe, infekcje, cytopenię, podwyższony poziom cholesterolu i transaminaz;</p> <p>- poważne infekcje występują w tempie podobnym do innych zaawansowanych terapii w RZS;</p> <p>- reaktywację płuca po zastosowaniu inhibitorów JAK obserwowano w przypadku wszystkich inhibitorów JAK badanych w RZS;</p> <p>- w przypadku niektórych inhibitorów JAK zaobserwowano zwiększoną zakrzepicę żylną (baricytynibu i prawdopodobnie upadacytynibu). Ponieważ mechanizm rozwoju tego zjawiska nie jest w pełni zrozumiały, przed przepisaniem tych terapii może być konieczna ocena czynników ryzyka.</p> <p><u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące filgotynibu i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u></p>																
<p>Evangelatos i wsp. 2021 [34]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Przegląd aktualnych danych dotyczących ryzyka gruźlicy u pacjentów leczonych celowanymi syntetycznymi DMARDs lub bDMARDs, w tym innymi niż inhibitory TNF, w chorobach o podłożu immunologicznym, ze szczególnym uwzględnieniem zapalenia stawów.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Choroby o podłożu immunologicznym w tym w szczególności RZS.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - Pubmed, EMBASE do dnia 30 sierpnia 2019 roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do interwencji oraz gruźlicy; - przeszukano również referencje odnalezionych artykułów.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - randomizowane badania kliniczne, ich fazy przedłużone oraz badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - opisy przypadków, opisy serii przypadków; - artykuły w języku innym niż angielski.</p> <p><u>Oceniane interwencje: inhibitory JAK (w tym filgotynib), apremilast, bDMARDs.</u></p>	<p>W opracowaniu uwzględniono badania dla ocenianych interwencji, w których raportowano przypadki gruźlicy.</p> <p><u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki i wnioski dla filgotynibu i komparatorów.</u></p> <p><u>Filgotynib</u> W zidentyfikowanych badaniach dla filgotynibu (FINCH 2, DARWIN 2, DARWIN 1) nie zidentyfikowano żadnego przypadku gruźlicy.</p> <p><u>Komparatory</u></p> <p>Tabela 206. Porównanie wskaźników zapadalności (IR) na aktywną gruźlicę między celowanymi syntetycznymi DMARDs a bDMARDs.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lek</th> <th>Choroba</th> <th>Typ badania</th> <th>IR/ 100 000 pacjento-lat</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Inflixymab</td> <td>RZS, AS, PsA, PsO, CD, UC</td> <td>LTE, RLS</td> <td>52,5-2558,0</td> </tr> <tr> <td>Certolizumab pegol</td> <td>RZS</td> <td>LTE</td> <td>474,29</td> </tr> <tr> <td>Adalimumab</td> <td>RZS, AS, PsA, PsO, CD, UC</td> <td>LTE, RLS</td> <td>90,0-215,0</td> </tr> </tbody> </table>	Lek	Choroba	Typ badania	IR/ 100 000 pacjento-lat	Inflixymab	RZS, AS, PsA, PsO, CD, UC	LTE, RLS	52,5-2558,0	Certolizumab pegol	RZS	LTE	474,29	Adalimumab	RZS, AS, PsA, PsO, CD, UC	LTE, RLS	90,0-215,0
Lek	Choroba	Typ badania	IR/ 100 000 pacjento-lat																
Inflixymab	RZS, AS, PsA, PsO, CD, UC	LTE, RLS	52,5-2558,0																
Certolizumab pegol	RZS	LTE	474,29																
Adalimumab	RZS, AS, PsA, PsO, CD, UC	LTE, RLS	90,0-215,0																

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																								
			<table border="1" data-bbox="1115 304 2029 555"> <tr> <td>Golimumab</td> <td>RZS, AS, PsA</td> <td>LTE</td> <td>172,13</td> </tr> <tr> <td>Etanercept</td> <td>RZS, AS, PsA, PsO</td> <td>RLS, LTE</td> <td>9,3-80,0</td> </tr> <tr> <td>Rytuksymab</td> <td>RZS</td> <td>RCT, LTE, RLS</td> <td>0,0-32,0</td> </tr> <tr> <td>Tocilizumab</td> <td>RZS, JIA</td> <td>RCT, LTE, RLS</td> <td>0,0-230,0</td> </tr> <tr> <td>Tofacytynib</td> <td>RZS</td> <td>RCT, LTE</td> <td>200,0-210,0</td> </tr> <tr> <td>Baricytynib</td> <td>RZS</td> <td>RCT, LTE</td> <td>150,0-230,0</td> </tr> </table> <p>AS – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, PsA – łuszczycowe zapalenie stawów, CD – choroba Crohna, UC – wrzodziejące zapalenie jelita grubego, PsO – łuszczyca, LTE – długoterminowa faza przedłużona, RLS – badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej, JIA – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.</p> <p>Ogólne wnioski z przeglądu:</p> <p>Wydaje się, że niektóre z ocenianych wiążą się z niższym ryzykiem gruźlicy, pośrednio w porównaniu z leczeniem inhibitorami TNF. W rzeczywistości wydaje się, że rytuksymab, apremilast i inhibitory IL-17 i IL-23 mogą być bezpieczniejsze, podczas gdy dla inhibitorów JAK potrzeba więcej danych. Jak widać w przypadku inhibitorów TNF, ryzyko gruźlicy jest bardziej wyraźne w obszarach endemicznych gruźlicy. Badanie przesiewowe pod kątem utajonej gruźlicy musi poprzedzać inicjację jakichkolwiek tsDMARDs lub bDMARDs.</p> <p>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące filgotynibu i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</p>	Golimumab	RZS, AS, PsA	LTE	172,13	Etanercept	RZS, AS, PsA, PsO	RLS, LTE	9,3-80,0	Rytuksymab	RZS	RCT, LTE, RLS	0,0-32,0	Tocilizumab	RZS, JIA	RCT, LTE, RLS	0,0-230,0	Tofacytynib	RZS	RCT, LTE	200,0-210,0	Baricytynib	RZS	RCT, LTE	150,0-230,0
Golimumab	RZS, AS, PsA	LTE	172,13																								
Etanercept	RZS, AS, PsA, PsO	RLS, LTE	9,3-80,0																								
Rytuksymab	RZS	RCT, LTE, RLS	0,0-32,0																								
Tocilizumab	RZS, JIA	RCT, LTE, RLS	0,0-230,0																								
Tofacytynib	RZS	RCT, LTE	200,0-210,0																								
Baricytynib	RZS	RCT, LTE	150,0-230,0																								
<p>Kerschbaumer i wsp. 2020 [32]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Przegląd aktualnych danych dotyczących skuteczności wszystkich DMARDs (konwencjonalnych syntetycznych DMARDs, biologicznych, biopodobnych DMARDs i tsDMARDs) oraz GKS.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z RZS</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - Medline, Embase, The Cochrane CENTRAL Register of Controlled Trials przeszukane od 1 stycznia 2016 do 8 marca 2019; - przeszukano również archiwa abstraktów z corocznych zjazdów ACR i EULAR od 2016 do 2018.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepione badania dotyczące csDMARDs, biologicznych i biopodobnych DMARDs, tsDMARDs i GKS u dorosłych z RZS rozpoznanych na podstawie kryteriów ACR/EULAR (2010) lub ACR (1987).</p>	<p>W wyniku selekcji odnalezionych publikacji w niniejszym opracowaniu uwzględniono 136 artykułów, z których 32 dotyczyły tsDMARDs w porównaniu z placebo, a 5 tsDMARDs w porównaniu z bDMARDs.</p> <p><u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono najważniejsze wnioski dla filgotynibu, baricytynibu, upadacytynibu i tofacytynibu.</u></p> <p><u>Filgotynib</u></p> <p>- wykazano skuteczność filgotynibu zarówno w redukowaniu objawów RZS, jak i poprawie sprawności fizycznej oraz jakości życia w dwóch badaniach fazy II dotyczących pacjentów z niezadowolającą odpowiedzią na MTX, w których filgotynib był stosowany w połączeniu z MTX (DARWIN 1) i w monoterapii (DARWIN 2).</p> <p><u>Baricytynib</u></p> <p>- wykazano skuteczność baricytynibu w porównaniu z placebo u pacjentów z niezadowolającą</p>																								

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
	<p>niestosujący wcześniej DMARDs lub z niezadowolającą odpowiedzią na csDMARDs i/lub biologiczne DMARDs i/lub tsDMARDs</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> <u>csDMARDs, tsDMARDs (w tym filgotynib), bDMARDs (w tym biopodobne DMARDs), GKS oraz kombinacje wyżej wspomnianych leków.</u></p>	<p>odpowiedzią na cs-DMARDs i MTX oraz we wczesnej postaci RZS jako monoterapia lub w połączeniu z MTX;</p> <p>- w badaniu RA-BEAM wykazano przewagę baricytynibu 4mg+MTX nad adalimumabem 40 mg Q2W+MTX w aspekcie klinicznym (ACR20 w 12 tygodniu: 70% vs 61%, p=0,014; ΔDAS28-CRP w 12 tygodniu: -2,24 vs -1,95, p<0,001) oraz pod względem funkcjonalności (ΔHAQ w 12 tygodniu: -0,66 vs -0,56, p≤0,01). Biorąc pod uwagę progresję choroby, adalimumab i baricytynib wykazały przewagę w porównaniu do placebo (zmiana w mTSS w stosunku do wartości wyjściowej: w 24 tygodniu: baricytynib: 0,41 vs adalimumab: 0,33 vs placebo: 0,9, p vs placebo <0,001).</p> <p><u>Upadacytynib</u></p> <p>- wykazano wyższą skuteczność upadacytynibu w porównaniu do placebo w badaniach III fazy u pacjentów nieleczonych wcześniej MTX oraz z niezadowolającą odpowiedzią na csDMARDs/MTX, bDMARDs (badanie SELECT-BEYOND) i w badaniach bezpośrednio porównujących tsDMARDs i bDMARDs;</p> <p>- wykazano przewagę połączenia upadacytynibu+MTX w porównaniu do ADA +MTX w badaniu SELECT-COMPARE w głównych punktach końcowych (ACR20 w 12 tygodniu: 70,5% vs 63%, p<0,05; DAS28-CRP<2,6 w 12 tygodniu: 28,7% vs 18%, p<0,001), wykazano również przewagę połączenia upadacytynibu +MTX vs placebo +MTX pod względem radiograficznym (ΔmTSS w 26 tygodniu: 0,24 vs 0,92, p<0,001) oraz liczbowo podobne rezultaty pomiędzy upadacytynibem +MTX i ADA +MTX (ΔmTSS w 26 tygodniu: 0,24 vs 0,10).</p> <p><u>Tofacytynib</u></p> <p>- badanie ORAL Strategy wykazało nie mniejszą skuteczność tofacytynibu 5 mg 2 razy dziennie z MTX w porównaniu z adalimumabem 40 mg Q2W+MTX (ACR50 w 24 tygodniu: 46% vs 44%, różnica: 2%; 98.34% CI -6% to 11%).</p> <p><u>Ogólne wnioski:</u></p> <p>- inhibitory JAK są skuteczne w terapii RZS u różnych grup pacjentów, - badania bezpośrednie nie wykazały klinicznie istotnej różnicy w efektywności inhibitorów JAK względem inhibitorów TNF.</p> <p><u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące filgotynibu i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u></p>
<p>Kerschbaumer i wsp. 2020 [30]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Przegląd aktualnych danych dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów JAK stosowanych u</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - EMBASE, Medline i Cochrane Library do dnia 12 marca 2019 roku, - przeszukano również archiwa abstraktów z corocznych zjazdów ACR i EULAR do 2018.</p>	<p>W wyniku selekcji odnalezionych publikacji w niniejszym opracowaniu uwzględniono 85 artykułów, z czego 39 dotyczyło populacji pacjentów z RZS.</p> <p><u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono najważniejsze wnioski dla filgotynibu, baricytynibu, upadacytynibu i tofacytynibu.</u></p> <p><u>Tofacytynib</u></p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
	<p>pacjentów z chorobami zapalnymi o podłożu immunologicznym</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> - dorośli (≥18 roku życia) leczeni inhibitorami JAK z aktywną chorobą autoimmunologiczną (w tym RZS, łuszczycowym zapaleniem stawów, ZZSK, toczniem rumieniowym układowym, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, łuszczycą, atopowym zapaleniem skóry, łysieniem plackowatym i łysieniem ogólnym)</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - do oceny skuteczności zakwalifikowano tylko RCT podwójnie zaślepione dotyczące inhibitorów JAK (baricytynibu, filgotynibu, tofacytynib, upadacytynibu, peficytynibu, decernotynib, ruksolitynibu) stosowanych u dorosłych (≥18 lat) pacjentów z RZS, łuszczycowym zapaleniem stawów, ZZSK, toczniem rumieniowym układowym, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, łuszczycą, atopowym zapaleniem skóry, łysieniem plackowatym i łysieniem ogólnym, populację pacjentów zostały zdefiniowane dla każdej choroby oddzielnie, na podstawie historii leczenia, np. niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze terapie systemowe,</p> <p>- do oceny bezpieczeństwa zakwalifikowano RCT, badania przekrojowe, kohortowe i kliniczno-kontrolne.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> inhibitory JAK: filgotynib, baricytynib, tofacytynib, upadacytynib, peficytynib, decernotynib, ruksolitynib.</p>	<p>- wykazano skuteczność tofacytynibu w redukcji objawów RZS i zahamowaniu progresji zmian radiograficznych. Badania zostały przeprowadzone w populacji pacjentów niestosujących wcześniej MTX, z niezadowolającą odpowiedzią na MTX i/lub csDMARDs i/lub inhibitory TNFα i/lub biologiczne DMARDs. W populacji pacjentów z niezadowolającą odpowiedzią na MTX wykazano podobną odpowiedź na leczenie tofacytynibem i adalimumabem,</p> <p>- Badanie ORAL-Strategy bezpośrednio porównujące TOFA stosowany w dawce 5 mg 2 razy dziennie + MTX z ADA stosowanym w dawce 40 mg co 2 tydzień + MTX, wykazały niemniejszą (non-inferiority) skuteczność między terapią skojarzoną pierwszej interwencji względem drugiej.</p> <p><u>Baricytynib</u></p> <p>- badania wykazały skuteczność BARI 2 mg i 4 mg raz dziennie u pacjentów niestosujących wcześniej csDMARDs oraz z niezadowolającą odpowiedzią na MTX i bDMARDs wobec placebo,</p> <p>- w badaniu RA-BEAM wykazano statystycznie lepszą skuteczność kliniczną BARI 4 mg wobec placebo i ADA 40 mg EOW u pacjentów z niezadowolającą odpowiedzią na MTX.</p> <p>- w randomizowanym podpadaniu RA-BEYOND wykazano, że pacjenci, którzy uzyskali niską aktywność choroby (CDAI ≤10) i następnie zredukowano u nich dawkę BARI z 4 mg do 2mg raz dziennie w większości utrzymywali stopień zaawansowania choroby, ale w mniejszym stopniu niż pacjenci kontynuujący dawkę 4mg (CDAI≤10 w 48 tygodniu: kontynuacja BARI 4 mg vs redukcja dawki do BARI 2 mg: 80% vs 67%; pacjenci osiągający CDAI≤2.8, co oznacza remisję: BARI 4 mg vs 2 mg: 40% vs 33%), u pacjentów ze zredukowaną dawką wykazano liczbowo niższy wskaźnik nieciążkich infekcji.</p> <p><u>Upadacytynib</u></p> <p>- 8 badań dotyczących upadacytynibu wykazało jego dobrą skuteczność w różnych populacjach pacjentów z RZS (niestosujących wcześniej MTX, z niezadowolającą odpowiedzią na MTX, csDMARDs, inhibitory TNF i bDMARDs) w porównaniu do placebo zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z MTX,</p> <p>- w badaniu bezpośrednio porównującym UPA+MTX z ADA 40 mg EOW +MTX wykazano przewagę UPA+MTX nad ADA+MTX i nad placebo+MTX,</p> <p>- w badaniu SELECT-MONOTHERAPY, pacjentów z niezadowolającą odpowiedzią na MTX rozdzielono losowo do zaślepionych grup UPA 15 mg OD, UPA 30 mg OD i kontynuujących MTX przez 14 tygodni. Zastosowanie UPA wiązało się z istotnie statystycznie lepszymi wynikami w aspekcie klinicznym i funkcjonalnym w porównaniu do MTX (ACR20 w 14 tygodniu odpowiednio: 68%, 71% i 41% dla UPA 15 mg OD, 30 mg OD i kontynuacji MTX)</p> <p><u>Filgotynib</u></p> <p>- wykazano przewagę FILGO nad placebo u pacjentów z niezadowolającą odpowiedzią na MTX w 2 badaniach RCT II fazy. Monoterapia FILGO (DARWIN 2) była skuteczniejsza niż placebo u pacjentów z niezadowolającą odpowiedzią na MTX (ACR20 w 12 tygodniu: 73% vs 29% dla kolejno FILGO 200 mg OD i placebo). W badaniu DARWIN 1 FILGO w skojarzeniu z MTX również wykazał przewagę nad placebo+MTX (ACR20 w 12 tygodniu: 69% vs 44% dla FILGO 200 mg OD</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			<p>vs placebo).</p> <p>Ocena bezpieczeństwa inhibitorów JAK:</p> <ul style="list-style-type: none"> - jedno badanie kohortowe oceniające ryzyko wystąpienia ŻChZZ w populacji pacjentów z RZS, nieotrzymujących wcześniej inhibitorów JAK i bDMARDs, leczonych TOFA w porównaniu z pacjentami leczonymi inhibitor TNF wykazało liczbowo wyższe, ale statystycznie nieistotne zwiększenie ryzyka wystąpienia ŻChZZ w grupie pacjentów stosujących TOFA, - w analizie zostało uwzględnionych 12 raportów dotyczących zintegrowanej oceny bezpieczeństwa z uwzględnieniem badań RCT+LTE. W badaniach RCT dla tofacytynibu zaobserwowano stałe w czasie ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych. Najczęściej notowanymi zdarzeniami niepożądanymi wśród pacjentów chorych na RZS były: zapalenie nosogardzieli, infekcje górnych dróg oddechowych i dróg moczowych. Najczęstszymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi były: zapalenie płuc, półpasiec, zakażenia układu moczowego i zapalenie tkanki łącznej, przy czym główne czynniki ryzyka stanowiło początkowe stosowanie GKS, wiek i region geograficzny (Azja). - zintegrowana analiza bezpieczeństwa BARI stosowanego w RZS, uwzględniająca 6637 pacjento-lat ekspozycji na lek (mediana 2,1 roku) wykazała wyższe ryzyko infekcji, w tym półpaśca; ŻChZZ (zakrzepicy żył głębokich/zatorowości płucnej) dla BARI 4 mg OD vs placebo (IR 0,5/100 pacjento-lat, 95% CI 0,3 do 0,7), bez różnic między BARI 2 mg (IR=0,5/100 pacjento-lat), a BARI 4 mg (IR=0,6/100 pacjento-lat). Zdarzenia te były one związane z wiekiem, wyższym BMI, historią ZZG/ZP i stosowaniem selektywnych inhibitorów cyklooksyzogenazy-2. Wyższe wskaźniki częstości dla raka skóry niebędącego czerniakiem stwierdzono u pacjentów leczonych BARI 4 mg OD w porównaniu z pacjentami leczonymi BARI 2 mg OD. U pacjentów leczonych BARI zaobserwowano 10 przypadków gruźlicy (na obszarach endemicznych). Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, ani nowotworów złośliwych. - nie można było zidentyfikować jednoznacznych danych dotyczących poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, nowotworów złośliwych z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry w badaniach dedykowanych porównaniu inhibitorów JAK i TNF. <p>Ogólne wnioski:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wykazano skuteczność inhibitorów JAK w terapii aktywnych chorób autoimmunologicznych uwzględnionych w przeglądzie, w tym RZS, - wykazano podobny, akceptowalny profil bezpieczeństwa TOFA, BARI, UPA, - zebrane badania dotyczące bezpieczeństwa wykazały zwiększone ryzyko infekcji, szczególnie półpaśca, ciężkich infekcji i liczbowo wyższe ryzyko wystąpienia ŻChZZ w wyniku zastosowania inhibitorów JAK w niektórych badaniach, - nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe i wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. <p><u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące filgotynibu i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u></p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>Nash i wsp. 2021 [29]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> - przedstawienie opartych na EBM i popartych opinią ekspercką informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii inhibitorami JAK</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów (na podstawie danych z przeglądu)</u> Kerschbaumer i wsp. 2020 [30]: - dorośli (≥18 roku życia) leczeni inhibitorami JAK z aktywną chorobą autoimmunologiczną (w tym RZS, łuszczycowym zapaleniem stawów, ZZSK, toczeniem rumieniowym układowym, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, łuszczycą, atopowym zapaleniem skóry, łysieniem plackowatym i łysieniem ogólnym)</p>	<p>Rekomendacje zostały sformułowane na podstawie przeglądu systematycznego Kerschbaumer i wsp. 2020 [29]</p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - EMBASE, Medline i Cochrane Library do dnia 12 marca 2019 roku, - przeszukano również archiwa abstraktów z corocznych zjazdów ACR i EULAR do 2018.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - do oceny skuteczności zakwalifikowano tylko RCT podwójnie zaślepienie dotyczące inhibitorów JAK (baricytynibu, filgotynibu, tofacytynib, upadacytynibu, peficytynibu, decernotylib, ruksolitynibu) stosowanych u dorosłych (≥18 lat) pacjentów z RZS, łuszczycowym zapaleniem stawów, ZZSK, toczeniem rumieniowym układowym, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, łuszczycą, atopowym zapaleniem skóry, łysieniem plackowatym i łysieniem ogólnym, populację pacjentów zostały zdefiniowane dla każdej choroby oddzielnie, na podstawie historii leczenia, np. niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze terapie systemowe, - do oceny bezpieczeństwa zakwalifikowano RCT, badania przekrojowe, kohortowe i kliniczno-kontrolne.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> inhibitory JAK: filgotynib, baricytynib, tofacytynib, upadacytynib, peficytynib, decernotylib, ruksolitynib.</p>	<p>Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności terapii inhibitorami JAK zostały ocenione i sprawdzone przez komisję, w której skład wchodził pacjent, reumatolog, gastroenterolog, hematolog, dermatolog, specjalista chorób zakaźnych i pracownik służby zdrowia.</p> <p>Grupa zadaniowa opracowała 4 zasady ogólne i łącznie 26 punktów do rozważenia. Poziom dowodów i mocne strony rekomendacji zostały ustalone na podstawie systematycznego przeglądu literatury Kerschbaumer i wsp. 2020 [30], poziomo zgodności dla każdego punktu mieścił się w zakresie od 8,8 do 9,9 na 10-punktowej skali.</p> <p>Zasady ogólne terapii inhibitorami JAK u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi:</p> <ol style="list-style-type: none"> Rozpoczęcie leczenia inhibitorami JAK i osiągnięcie celu terapeutycznego powinno być oparte na wspólnej decyzji pacjenta i lekarza specjalisty, co wymaga poinformowania pacjenta o potencjalnych korzyściach i zagrożeniach tej terapii. Podejście terapeutyczne do leczenia pacjentów z przewlekłymi stanami zapalnymi powinno być zgodne z międzynarodowymi i krajowymi zaleceniami (algorytmami) postępowania z daną chorobą. Punkty, które należy wziąć pod uwagę przy rozpoczęciu leczenia inhibitorami JAK, nie dostarczają informacji, kiedy należy rozpocząć stosowanie inhibitorów JAK w algorytmie leczenia, a raczej stanowią próbę pomocy klinicystom w podjęciu decyzji o przepisaniu inhibitora JAK. Rozważanie tych punktów dotyczy konkretnych (ale nie wszystkich) aspektów związanych z terapią inhibitorami JAK, klinicysta powinien dodatkowo odnieść się do informacji o produkcie w zakresie konkretnej choroby. <p>W przypadku pacjentów z RZS dodanie inhibitorów JAK do terapii MTX lub innym csDMARD powinno być rozważane u pacjentów tolerujących dany csDMARD. Z uwagi na to, że tak samo jak w przypadku bDMARDs leczenie skojarzone ma lepszą skuteczność niż monoterapia (klinicznie i strukturalnie).</p> <p>Nie wykazano lepszej skuteczności inhibitorów JAK (BARI i FILGO) w monoterapii w porównaniu do monoterapii MTX u pacjentów z RZS nieprzyjmujących wcześniej MTX.</p> <p>W badaniu bezpośrednio porównującym FILGO+MTX i ADA+MTX wykazano nie gorszą skuteczność FILGO ocenianą na podstawie skali DAS28 (<3,2) dla dawki 200 mg FILGO, niemniej jednak ze względu na projekt badania nie była możliwa ocena wyższości FILGO+MTX nad ADA+MTX.</p> <p>Niedawno zatwierdzono filgotynib w dawce 100 mg i 200 mg w Europie i Japonii. Agencja FDA, dotychczas nie zatwierdziła filgotynibu, z uwagi na chęć poczekania na dane z badań bezpieczeństwa spermatogenezy oraz w związku z rosnącymi obawami o bezpieczeństwo dawki 200 mg.</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			<p>Dawkę inhibitora JAK należy zmodyfikować z uwzględnieniem danych demograficznych pacjenta, chorób współistniejących i/lub jednocześnie przyjmowanych leków, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.</p> <p>Obeenie nie ma dowodów na to, że któryś z inhibitorów JAK jest skuteczniejszy (klinicznie, funkcjonalnie, strukturalnie) lub bezpieczniejszy niż inny.</p> <p><u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące filgotynibu i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u></p>
<p>Cantini i wsp. 2020 [31]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> - głównym celem przeglądu była ocena częstości występowania aktywnej gruźlicy u chorych na RZS leczonych inhibitorami JAK, - celem drugorzędowym była ocena ewentualnych różnic w ryzyku wystąpienia gruźlicy wśród inhibitorów JAK uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> - pacjenci z RZS leczeni inhibitorami JAK</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - Medline, EMBASE, Scopus, i Web of Sciences do 29 lutego 2020 roku, - w strategii wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe odnoszące się do populacji, ocenianych interwencji, metodyki badań i punktów końcowych, - wyszukiwano publikacje w języku angielskim.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania RCT i otwarte fazy przedłużone, dane z rejestrów krajowych, dane z nadzoru leków po wprowadzeniu ich do obrotu, otwarte badania kliniczne trwające co najmniej 12 tygodni.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - abstrakty, duplikaty badań, analizy post-hoc, przeglądy systematyczne i meta-analizy.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> inhibitory JAK: filgotynib, baricytynib, tofacytynib, upadacytynib.</p>	<p>W przeglądzie uwzględniono 40 publikacji, w tym 22 dla tofacytynibu, 10 dla baricytynibu, 5 dla upadacytynibu i 3 dla filgotynibu.</p> <p>Wśród 28,099 pacjentów leczonych TOFA odnotowano 79 przypadków wystąpienia aktywnej gruźlicy (0,28%), a wśród 4310 pacjentów leczonych BARI – 10 (0,23%). Nie stwierdzono przypadków aktywnej gruźlicy wśród pacjentów leczonych UPA (n=3437) i FILGO (n=1326).</p> <p>Wykazano niskie, nieprzekraczające 0,25%, ryzyko wystąpienia aktywnej gruźlicy u pacjentów chorych na RZS stosujących inhibitory JAK. Pomimo braku przypadków aktywnej gruźlicy u pacjentów otrzymujących upadacytynib i filgotynib, długoterminowe badania i dane z rzeczywistej praktyki klinicznej są konieczne, aby dokładniej oszacować ryzyko choroby związane z tymi dwoma lekami.</p> <p><u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące filgotynibu i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u></p>

ZChZZ – Żylna Choroba Zakrzepowo-Zatorowa; ACR -the American College of Rheumatology; EULAR - European League Against Rheumatism; GKS – glikokortykosteroid; Q2W – co 2 tygodnie (once every 2 weeks); ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa; TNFa – czynnik martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor*); TOFA – tofacytynib; ADA – adalimumab; BARI – Baricytynib, EOW – otrzymujący lek co 2 tydzień (every other week); CDAI – the he Clinical Disease Activity Index; UPA – Upadacytynib; FILGO – Filgotynib; LTE – długoterminowa faza przedłużona; ZZG – zakrzepica żył głębokich; ZP – zatorowość płucna; TOFA – tofacytynib.

14.7. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) jak również przeszukania innych baz danych (TripDatabase, Cochrane Library) odnaleziono łącznie 6 badań nieopublikowanych [40], [41]-[42], [43], [44]-[45], [46], [47], opisanych w 8 referencjach, dotyczących zastosowania filgotynibu w leczeniu pacjentów z RZS, po niepowodzeniu leczenia csDMARDs i/lub bDMARDs. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Jyseleca® w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 207. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania filgotynibu u pacjentów z RZS.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Oczekiwana wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[40]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT05090410 (TRANSFORM)</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Efficacy and Safety of Selective JAK 1 Inhibitor Filgotinib in Active Rheumatoid Arthritis Patients With Inadequate Response to Methotrexate: Comparative Study With Filgotinib and Tocilizumab Examined by Clinical Index as Well as Musculoskeletal Ultrasound Assessment.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Atsushi Kawakami</p>	<p>Badanie interwencyjne, randomizowane, otwarte, w układzie grup równoległych, III fazy</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 52 tygodnie</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20, 50, 70; - zmiana aktywności choroby w CDAI, SDAI, DAS28-CRP, DAS28-ESR; - zmiana poziomu biomarkerów w surowicy; - zmiana wyniku w skali mTSS; - wynik USG z wykorzystaniem techniki Dopplera (ang. <i>power</i>) 	Rekrutacja w toku	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku ≥ 20 lat, z diagnozą RZS na podstawie kryteriów ACR/EULAR z 2010 roku; - co najmniej umiarkowana aktywność choroby definiowana jako wartość DAS28-ESR $\geq 3,2$; - stosowanie MTX przez ≥ 8 tygodni przed udziałem w badaniu, w tym 4 tygodni w stałych dawkach 8-16 mg/tydzień; - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu i przestrzeganie jego protokołu. <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - jednoczesne stosowanie kortykosteroidu odpowiadającego >5 mg/dobę prednizolonu; - przeciwwskazania do stosowania filgotynibu lub tocilizumabu; - wcześniejsze zastosowanie inhibitora 	400 pacjentów	Filgotynib w monoterapii, 200 mg/dobę vs tocilizumab w monoterapii, 162 mg/2x tydzień, podskórnie	3.03.2021-31.12.2023

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Oczekiwana wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
		<p><i>Doppler</i>);</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana wyniku w HAQ-DI, EQ-5D-5L, FACIT-F; - zmiana czasu trwania porannej sztywności stawów. 		<ul style="list-style-type: none"> JAK lub inhibitora IL-6; - leczenie kortykosteroidem i csDMARD i zmiana dawki w ciągu 4 tygodni przed wyrażeniem zgody; - leczenie biologicznym DMARD lub biopodobnym DMARD (tj. infliksymabem, biopodobnym do infliksymabu, adalimumabem, biopodobnym do adalimumabu, golimumabem, certolizumabem pegolem lub abataceptem) w ciągu 8 tygodni przed wyrażeniem zgody; - leczenie inhibitorem TNF (tj. etanerceptem lub biopodobnym do etanerceptu) w ciągu 4 tygodni przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu; - stosowanie niedozwolonego leku lub terapii, innych niż wymienione powyżej, w ciągu 4 tygodni przed wyrażeniem zgody; - powikłanie powodujące zaburzenia mięśniowo-szkieletowe inne niż RZS (tj. zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, reaktywne zapalenie stawów, łuszczykowe zapalenie stawów, zapalenie stawów wywołane kryształami, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa, miopatia zapalna lub mieszana choroba tkanki łącznej); - ciąża, karmienie piersią lub niestosowanie się do medycznie zatwierzonego schematu antykoncepcji w trakcie i 12 miesięcy po okresie badania; - niekwalifikowanie się do uczestnictwa w badaniu w ocenie badacza. 			
[41]- [42]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT03025308, 2016-003630-25 (FINCH 4)</p>	<p>Badanie interwencyjne, randomizowane, otwarte, w układzie grup równoległych, III</p>	<p>Aktywne, brak rekrutacji</p>	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - mężczyźni lub kobiety, którzy mogą odnieść korzyść ze stosowania filgotynibu 	<p>2731 pacjentów</p>	<p>Filgotynib200 mg/dobę vs filgotynib 100 mg</p>	<p>28.02.2017 - maj 2025</p>

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Oczekiwana wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
	<p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Multicenter, Open-label, Long Term Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Filgotinib in Subjects With Rheumatoid Arthritis.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Galapagos NV</p>	<p>fazy</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> do 6 lat.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - profil bezpieczeństwa; - odsetek pacjentów którzy uzyskali odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR-N. 		<p>w ocenie badacza ORAZ którzy ukończyli sponsorowane przez firmę Gilead badania nad filgotynibem w RZS, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> --ukończyli badanie GS-US-417-0301, GS-US-417-0302 lub GS-US-417-0303 dotyczący badanego leku LUB -- ukończyli badanie GS-US-417-0302 w zakresie terapii standardowej z powodu braku odpowiedzi na leczenie; - kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciąży przed pierwszą dawką badanego leku w przedłużonej fazie badanie; - mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym, którzy podejmują stosunki heteroseksualne, muszą zgodzić się na zatwierdzone przez protokół metody antykoncepcji . <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie autoimmunologicznej lub zapalnej choroby stawów innej niż RZS, która naraziłaby uczestnika na ryzyko poprzez udział w badaniu lub zakłóciłaby ocenę badania/interpretację danych, zgodnie z oceną badacza; - znana nadwrażliwość na badany lek lub jego substancje pomocnicze; - każdy stan chorobowy, który naraziłby uczestnika biorącego udział w badaniu na ryzyko lub zakłóciłby ocenę badania/interpretację danych, zgodnie z oceną badacza 			
[43]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT04985435 (BACH)</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Better After CHoosing.</p>	<p>Badanie interwencyjne, randomizowane, otwarte, w układzie grup równoległych, IV fazy</p>	<p>Rekrutacja w toku</p>	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - mężczyźni lub kobiety, w wieku ≥ 18 lat; którzy są w stanie wyrazić pisemną zgodę na udział w badaniu; - wystarczającą znajomość języka 	<p>100 pacjentów</p>	<p>Filgotynib 200 mg/dobę lub 100 mg/dobę lub anty-TNF alfa (w zależności od</p>	<p>12.05.2021 -kwiecień 2023</p>

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Oczekiwana wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
	<p>Randomly Allocated or Patient Preference Based Treatment With Filgotynib or TNFi in Patients With Active Rheumatoid Arthritis (BACH).</p> <p><u>Sponsor badania:</u> R.Bos.</p>	<p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 24 tygodnie.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena decyzji pacjentów co do wyboru terapii; w tym ocena czy pacjenci ponownie wybraliby filgotynib. 		<p>niderlandzkiego, aby móc spełnić wymagania protokołu badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie RZS o początku w wieku dorosłym zgodnie z kryteriami klasyfikacji ACR/EULAR z 2010 roku; - rozpoznanie RZS ≥ 3 miesiące przed badaniem; leczenie przez ≥ 3 miesiące ≥ 1 csDMARD; - niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na co najmniej 1 csDMARD; - umiarkowana lub wysoka aktywność RZS według uznania reumatologa lub zdefiniowana jako wartość DAS28 $\geq 3,2$ podczas wizyt przesiewowych i wizyt początkowych; - stosowanie stałej dawki csDMARD (MTX, chlorochiny, hydroksychlorochiny, sulfasalazyny lub leflunomidu) przez ≥ 4 tygodnie przed wizytą początkową. <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze leczenie jakimkolwiek biologicznym DMARD lub tsDMARD/inhibitorem JAK; - zapalna choroba reumatyczna inna niż RZS, z wyjątkiem wtórnego zespołu Sjögrena; - przeciwwskazania do stosowania inhibitorów TNF lub filgotynibu; <ul style="list-style-type: none"> - utajona lub czynna gruźlica; - aktywne lub nawracające infekcje; - historia jakiegokolwiek nowotworu złośliwego w ciągu 5 lat z wyjątkiem skutecznie leczonego nieczerniakowego raka skóry lub zlokalizowanego raka in situ szyjki macicy; - ALT, AST $\geq 3x$ górnej granicy normy; <ul style="list-style-type: none"> - eGFR ≤ 30 ml/min; - ciąża lub planowanie ciąży. 		<p>decyzji pacjenta) vs filgotynib 200 mg/dobę lub 100 mg/dobę vs anty-TNF alfa (adalimumab 40 mg co tydzień).</p>	

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Oczekiwana wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[44]- [45]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT03926195, 2018-003933-14 (MANTA-Ray)</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 2 Study to Evaluate the Effect of Filgotinib on Semen Parameters in Adult Males With Active Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, Ankylosing Spondylitis or Non-radiographic Axial Spondyloarthritis.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Galapagos NV.</p>	<p>Badanie interwencyjne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, w układzie grup równoległych, II fazy</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 26 tygodni.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena parametrów związanych ze spermą (w tym m.in. objętość ejakulatu, ruchliwość plemników, morfologia, ocena obniżenia parametrów nasienia). 	Aktywne, brak rekrutacji	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uczestnicy płci męskiej w wieku od 21 do 65 lat (włącznie) w dniu podpisania świadomej zgody na udział w badaniu; - rozpoznanie czynnego RZS, łuszczykowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa lub osiowej spondyloartropatii nieradiograficznej co najmniej 12 tygodni przed badaniem przesiewowym, spełniających odpowiednie kryteria klasyfikacji choroby określone w protokole. <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - udokumentowane wcześniej problemy ze zdrowiem reprodukcyjnym u mężczyzny; - wcześniejsza diagnoza niepłodności męskiej; - jednoczesne stosowanie niedozwolonych w protokole badania leków. 	109 pacjentów	<p>Faza RCT: Filgotynib 200 mg/dobę, doustnie vs placebo.</p> <p>Faza przedłużona: standardowa terapia vs filgotynib 200 mg.</p> <p>Faza monitoringu: standardowa terapia.</p>	28.05.2019 - październik 2024
[46]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT04871919 (FILOSOPHY)</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Prospective, Non-interventional Study of the Effectiveness, Safety, and Health Related Outcomes in Patients With Moderate to Severe Active Rheumatoid Arthritis Receiving Filgotinib.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Galapagos NV.</p>	<p>Badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne,</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 24 miesiące.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas pozostania na terapii; - ocena przez pacjenta: bólu w skali VAS, zmęczenia w skali FACIT-F; - ocena stosowania się do zaleceń terapii; - profil bezpieczeństwa. 	Rekrutacja w toku	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku ≥ 18 lat z aktywnym RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego otrzymujących filgotynib, którzy zostaną zakwalifikowani do leczenia w uczestniczących w badaniu krajach europejskich; - chęć i możliwość korzystania z urządzenia elektronicznego w celu ukończenia raportowania wyników zgłaszanych przez pacjentów. <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - udział w jakimkolwiek innym badaniu interwencyjnym lub nieinterwencyjnym bez uprzedniej zgody Monitora Medycznego. Nie wyklucza to włączenia 	1500 pacjentów	Filgotynib (Jyseleca®), stosowany zgodnie z treścią ulotki	11.05.2021 -lipiec 2025

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Oczekiwana wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[47]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT05119452</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Screening for Flare After Discontinuation of Biological/Targeted Synthetic Disease Modifying Anti-rheumatic Drug (b/tsDMARD) in Rheumatoid Arthritis.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Medical University of Vienna.</p>	<p>Badanie interwencyjne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, w układzie grup równoległych</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 48 tygodni.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów bez zaostrzenia choroby; - czas do wystąpienia zaostrzenia objawów choroby; <ul style="list-style-type: none"> - TJC28, SJC28; - odsetek pacjentów z niską aktywnością choroby lub remisją choroby wg SDAI; - ogólna ocena stanu zdrowia wg pacjenta i badacza; <ul style="list-style-type: none"> - poziom białka CRP; - ocena progresji radiograficznej choroby; <ul style="list-style-type: none"> - wynik w HAQ-DI, kwestionariuszy oceny jakości życia WHO; - ocena porannej sztywności stawów; - ocena zmęczenia. 	Jeszcze przed rekrutacją	<p>pacjentów wpisanych do rejestrów krajowych.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z RZS zdiagnozowanym wg kryteriów ACR/EULAR; - bDMARD lub tsDMARD stosowany w monoterapii lub w terapii skojarzonej z csDMARD w stałej dawce i odstępnie czasu przez ≥ 6 miesięcy; - brak obrzęku stawu na podstawie liczby 28 stawów na początku badania i badania przesiewowego; - poziom białka CRP $\leq 0,5$ mg/dl na początku badania ORAZ CRP w wywiadzie $> 0,5$ mg/dl związane z aktywnością RZS; <ul style="list-style-type: none"> - CDAI choroby ≤ 10; - wspólna decyzja pacjenta i lekarza o próbie odstawienia b/tsDMARD; - chęć i możliwość zrozumienia i przestrzegania procedur badania; - pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu; - kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 lat. <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - objawy pozastawowe RZS aktualnie lub w przeszłości, z wyjątkiem guzków reumatoidalnych; - ogólnoustrojowa leczenie glikokortykosteroidami w ciągu ostatnich 3 miesięcy; - dostawowe podanie glikokortykosteroidów ciągu ostatniego miesiąca; - operacja wymiany stawu inna niż całkowita endoprotezoplastyka stawu kolanowego lub biodrowego lub całkowite zniszczenie stawu; - sygnał Power Dopplera ≥ 2 w dowolnym 	85 pacjentów	<p>Wspomagany monitoring po przerwaniu stosowania bDMARDs/ tsDMARDs (adalimumab, infliksymab, golimumab, certolizumab pegol, tocilizumab, sarilumab, etanercept, anakinra, filgotynib, upadacytynib, tofacytynib, baricytynib) vs monitoring kliniczny po przerwaniu stosowania dDMARDs/ tsDMARDs</p>	Marzec 2022- wrzesień 2024

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Oczekiwana wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				ocenianym stawie i (lub) ścięgnie w badaniu przesiewowym lub na początku badania (baseline)			

ACR – *American College of Rheumatology*; ; ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginianowa; bDMARD – biologiczny lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby, tsDMARD – celowany syntetyczny lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby, csDMARD – konwencjonalny syntetyczny lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby; DMARD - biologiczny lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby; CDAI - ang. *Clinical Disease Activity Index*, kliniczny wskaźnik aktywności choroby, EQ-5D-5L - ang. *European Quality of Life-5 Dimensions scores*, HAQ-DI - Kwestionariusz do oceny jakości życia – indeks niepełnosprawności; FACIT-F- *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*, CRP – białko c-reaktywne; DAS28 - ang. *Disease activity score in 28 joints*, wskaźnik aktywności choroby mierzony dla 28 stawów; ESR – wskaźnik opadania erytrocytów (odczyn Biernackiego); EULAR – *European League Against Rheumatism*; JAK – kinazy Janusowe; MTX – metotreksat; RCT – randomizowane badanie kliniczne; RZS – reumatoidalne zapalenie stawów; TJC28 – liczba tkliwych stawów z 28 stawów; SDAI - ang. *Simplified Disease Activity Index* - uproszczony indeks aktywności choroby, SJC28 – liczba obrzękniętych stawów z 28 stawów; TNF – czynnik martwicy nowotworów; VAS – wizualna skala analogowa, WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

14.8. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 208. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie FINCH 1 [1]-[4].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane. Komentarz: randomizacja w stosunku 3:3:2:2 odpowiednio do grup badanych leczonych filgotynibem w dawce 200 mg/1x dobę i 100 mg/1x dobę oraz do grup kontrolnych leczonych adalimumabem lub placebo, z zastosowaniem internetowego systemu zapowiedzi głosowych (IWRS); randomizacja ze stratyfikacją (region geograficzny, wcześniejsze stosowanie bDMARDs, obecność RF czy anty-CCP) przygotowana przez niezależnego statystyka.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: zastosowanie IWRS wskazują na prawidłowe ukrycie kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako podwójnie zamaskowane. Komentarz: lekarze i pacjenci byli zaślepieni
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: lekarze i pacjenci byli zaślepieni
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Podano liczbę i przyczyny nieukończenia badania przez pacjentów w grupie badanej i kontrolnej. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	W dostępnych referencjach zaraportowano wyniki dla wszystkich ocenianych punktów końcowych.
Inne źródła błędu systematycznego	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 209. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie FINCH 2 [5]-[8].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane. Komentarz: randomizacja w stosunku 1:1:1 odpowiednio do grup badanych leczonych filgotynibem w dawce 200 mg/1x dobę i 100 mg/1x dobę oraz do grupy kontrolnej leczonej placebo, z zastosowaniem internetowego systemu zapowiedzi głosowych (IWRS); randomizacja blokowa (wielkość bloku: 6) ze stratyfikacją (region geograficzny, liczba wcześniej stosowanych bDMARDs, obecność RF czy anty-CCP) przygotowana przez niezależnego statystyka.

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: zastosowanie IWRS wskazują na prawidłowe ukrycie kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako podwójnie zamaskowane. Komentarz: lekarze i pacjenci byli zaślepieni
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: lekarze i pacjenci byli zaślepieni
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Podano liczbę i przyczyny nieukończenia badania przez pacjentów w grupie badanej i kontrolnej. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	W dostępnych referencjach zaraportowano wyniki wymienionych punktów końcowych.
Inne źródła błędu systematycznego	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego.

14.9. OCENA BADAŃ WIELORAMIENNYCH W SKALI NOS

Tabela 210. Ocena wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT.

		Pytanie	Badanie o akronimie DARWIN 3 [10]-[12]
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji	* (pacjenci RZS, z nieodpowiednią odpowiedzią na MTX, uczestniczący wcześniej w badaniach DARWIN 1 i DARWIN 2)
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.	
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej	
		Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	
		Wybrana z odmiennej populacji	* (różnice pomiędzy grupami stanowiło jednoczesne stosowanie MTX)
	Ustalenie ekspozycji	Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej	
		Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej	
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup	
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Raportowanie przez samego chorego	
		Tak	*
Nie			
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na ___ (podać najbardziej istotny czynnik):	Rozpoznanie RZS i niepowodzenie MTX
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki	
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny	
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego	
		Brak opisu	

Pytanie		Badanie o akronimie DARWIN 3 [10]-[12]
Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*
	Nie	
Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	
	Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”	*
	Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych	
	Brak informacji	

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>

14.10. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2

Tabela 211. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Gordon i wsp. 2020 [17]	Gordon i wsp. 2020 [16]	Gordon i wsp. 2019 [15]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	NIE (brak danych)
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Gordon i wsp. 2020 [17]	Gordon i wsp. 2020 [16]	Gordon i wsp. 2019 [15]
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE (brak danych)	NIE (brak danych)	NIE (brak danych)
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>, RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	TAK, ale brak dostępu do przeprowadzonej oceny	TAK, ale brak dostępu do przeprowadzonej oceny	NIE (brak danych)
	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	Dla badań RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	TAK
	Dla badań nie-RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE (brak danych)	NIE (brak danych)	NIE (brak danych)
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE	NIE (brak danych)	NIE (brak danych)	NIE (brak danych)
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Gordon i wsp. 2020 [17]	Gordon i wsp. 2020 [16]	Gordon i wsp. 2019 [15]
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE (brak danych)	NIE (brak danych)	NIE (brak danych)
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE
Jakość metodologiczna przeglądu systematycznego	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

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

Tabela 212. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* (kontynuacja).

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Lee i Song 2020 [19]	Lee i Song 2020 [20]	Lee i Song 2020a [21]	Lee i Song 2020b [23]	Lee i Song 2020c [22]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	NIE (niejasne)	NIE (niejasne)	NIE (niejasne)	NIE (niejasne)	NIE (niejasne)
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE (brak danych)
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Lee i Song 2020 [19]	Lee i Song 2020 [20]	Lee i Song 2020a [21]	Lee i Song 2020b [23]	Lee i Song 2020c [22]
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i> , RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	Dla badań RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
	Dla badań nie-RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Lee i Song 2020 [19]	Lee i Song 2020 [20]	Lee i Song 2020a [21]	Lee i Song 2020b [23]	Lee i Song 2020c [22]
otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?						
Jakość metodologiczna przeglądu systematycznego	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

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

Tabela 213. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* (kontynuacja).

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Best i wsp. 2021 [24]	Rocha i wsp. 2021 [28]	Evangelatos i wsp. 2021 [34]	Jegatheeswaran i wsp. 2019 [33]	Kerschbaumer i wsp. 2020 [32]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? <u>[Kluczowa domena]</u>	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? <u>[Kluczowa domena]</u>	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	TAK	TAK	NIE (brak danych)	NIE (brak danych)	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	NIE	Prawdopodobnie TAK	NIE (brak danych)	NIE (brak danych)	Prawdopodobnie TAK
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? <u>[Kluczowa domena]</u>	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i> , RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Best i wsp. 2021 [24]	Rocha i wsp. 2021 [28]	Evangelatos i wsp. 2021 [34]	Jegatheeswaran i wsp. 2019 [33]	Kerschbaumer i wsp. 2020 [32]
[Kluczowa domena]	Uwzględniono jedynie badania nie-RCT					
	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE	NIE	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	Dla badań RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
	Dla badań nie-RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	TAK NIE	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
Jakość metodologiczna przeglądu systematycznego	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

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

Tabela 214. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* (kontynuacja).

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Olivera i wsp. 2020 [25]	Alves i wsp. 2021 [26]	Solipuram i wsp. 2021 [27]	Kerschbaumer i wsp. 2020 [30]	Cantini i wsp. 2020 [31]	Nash i wsp. 2021 [29]^
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	Częściowo TAK	TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	Prawdopodobnie TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	Częściowo TAK	NIE	NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i> , RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK
	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE	NIE	NIE
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Olivera i wsp. 2020 [25]	Alves i wsp. 2021 [26]	Solipuram i wsp. 2021 [27]	Kerschbaumer i wsp. 2020 [30]	Cantini i wsp. 2020 [31]	Nash i wsp. 2021 [29]^
finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE						
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	Dla badań RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
	Dla badań nie-RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	TAK	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE	NIE	TAK	Prawdopodobnie NIE	NIE	NIE	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	TAK NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość metodologiczna przeglądu systematycznego	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	NISKA	NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

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

Filgotynib (Jyseleca®) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

^ Opracowanie częściowo oceniono na podstawie danych z opracowania Kerschbaumer i wsp. 2020 [30], na bazie którego powstało.

14.11. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 215. Charakterystyka skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/kwestionariusza
<p>Kryteria odpowiedzi na leczenie wg ACR</p>	<p>Kryteria oceny poprawy w chorobach reumatoidalnych (w oparciu o ocenę w reumatoidalnym zapaleniu stawów) uwzględniają:</p> <ul style="list-style-type: none"> - liczbę bolesnych stawów, - liczbę obrzękniętych stawów, - 5 wskaźników: <ul style="list-style-type: none"> -- aktywność choroby oceniana przez lekarza (np. skala VAS), -- aktywność choroby oceniana przez pacjenta (np. skala VAS), -- dolegliwości bólowe oceniane przez chorego (np. skala VAS), -- ocena upośledzenia fizycznego dokonywana przez chorego na podstawie skali HAQ (ang. <i>Health Assessment Questionnaire</i>), -- wartości wskaźników stanu zapalnego – ESR (OB) i stężenie CRP. <p>Poprawa ACR20 definiowana jest jako 20% poprawa w zakresie liczby bolesnych oraz obrzękniętych stawów, jak również w co najmniej 3 z 5 wymienionych wskaźników.</p> <p>Poprawa ACR50 definiowana jest jako 50% poprawa w zakresie liczby bolesnych oraz obrzękniętych stawów, jak również w co najmniej 3 z 5 wymienionych wskaźników.</p> <p>Poprawa ACR70 definiowana jest jako 70% poprawa w zakresie liczby bolesnych oraz obrzękniętych stawów, jak również w co najmniej 3 z 5 wymienionych wskaźników.</p> <p>Źródło: Felson D, Anderson J, Boers M i wsp. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. <i>Arthritis & Rheumatism</i>, 1995, 38(6):727-735. https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR%20Preliminary%20Definition%20Of%20Improvement%20In%20Rheumatoid%20Arthritis_Manuscript.pdf</p>
<p>DAS (ang. Disease Activity Score) - wskaźnik aktywności choroby</p>	<p>W praktyce klinicznej zwykle używa się wskaźnika DAS28 (liczonego dla 28 stawów); wynik oblicza się za pomocą specjalnego kalkulatora uwzględniającego:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) liczbę obrzękniętych stawów 2) liczbę bolesnych stawów (uwzględnia się 28 stawów: nadgarstka, śródrečno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe, łokciowe, barku i kolanowe) 3) OB lub CRP 4) ogólną ocenę aktywności choroby przez pacjenta wg wzrokowej skali analogowej (VAS, 0–100) <p>Zakres możliwych wartości 0–9,4</p> <p><u>Ocena aktywności choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <2,6 pkt – remisja ≤3,2 – aktywność mała >3,2 i ≤5,1 – aktywność umiarkowana >5,1 – aktywność duża (wysoka) <p><u>Ocena odpowiedzi na leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – dobra – zmiana aktywności o ≥1,2 i aktywność mała – umiarkowana – zmiana o >0,6 i <1,2 i aktywność mała lub umiarkowana albo zmiana o ≥1,2 i aktywność duża lub umiarkowana – brak odpowiedzi – zmiana o <0,6 albo o <1,2 i aktywność duża <p>Źródło: APD dla Jyseleca [89].</p>
<p>PGA (ang. Physician's global assessment of disease activity) Ocena aktywności choroby wg lekarza</p>	<p>Ocena w skali VAS, w której 0 oznacza brak aktywności choroby a 100 – maksymalną możliwą aktywność choroby wg lekarza.</p> <p>Źródło: [3]</p>
<p>SGA (ang. Subject's global assessment of disease activity) Ocena</p>	<p>Ocena w skali VAS, w której 0 oznacza brak aktywności choroby a 100 – maksymalną możliwą aktywność choroby wg pacjenta</p> <p>Źródło: [3]</p>

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/kwestionariusza
aktywności choroby wg pacjenta	
Ramisia choroby wg Boolean	<p>Definicja remisji według Boolean ≤ 1 w ilości: bolesnych, obrzękniętych stawów oraz stężenia CRP ≤ 1 mg/dl i PGA ≤ 1</p> <p>Źródło: Felis-Giemza A. Strategia leczenia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów z uwzględnieniem obecności czynników „złej prognozy”. Forum Reumatol. 2017; 3(2):57–64.</p>
EQ-5D-5L (ang. EuroQol-5D-5L) - 5-wymiarowy kwestionariusz do oceny jakości życia	<p>Wynik EQ-5D-5 (EQ-5D-5L) to ustandaryzowana miara stanu zdrowia uczestnika podczas wizyty (tego samego dnia), która zapewnia prosty, ogólny pomiar stanu zdrowia do oceny klinicznej i ekonomicznej. EQ-5D-5L składa się z 2 elementów: systemu opisowego stanu zdrowia uczestnika oraz oceny jego aktualnego stanu zdrowia w skali VAS 0-100. System opisowy obejmuje 5 następujących wymiarów: mobilność, samoopieka, codzienna aktywność, ból/dyskomfort oraz lęk/depresja. Każdy wymiar ma 5 poziomów: brak problemów, drobne problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy i ekstremalne problemy. Ocena jest rejestrowana na pionowym VAS, w którym punkty końcowe są oznaczone jako najlepszy wyobrażalny stan zdrowia to 100 (na górze), a najgorszy wyobrażalny stan zdrowia to 0 (na dole). Wyższe wyniki EQ VAS wskazują na lepszy stan zdrowia.</p> <p>Źródło: [3], https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/</p>
WPAI-RA (ang. Work Productivity and Activity Impairment-Rheumatoid Arthritis) Upośledzenie wydajności pracy i aktywności – reumatoidalne zapalenie stawów	<p>WPAI to kwestionariusz, który mierzy upośledzenie czynności zawodowych u pacjentów z RZS, który składa się z 6 pytań:</p> <p>Q1 - obecnie zatrudniony; Q2 – opuszczony czas pracy z powodu RZS; Q3 – opuszczony czas pracy z innych powodów; Q4-godziny faktycznie przepracowane; Q5 – stopień wpływu RZS na produktywność podczas pracy (0-10 VAS, przy 0 oznacza brak efektu, a 10 oznacza RZS całkowicie uniemożliwiło uczestnikowi pracę); Q6 - stopnia wpływu RZS na produktywność w regularnych nieodpłatnych zajęciach (0-10 VAS, przy 0 oznacza brak efektu, a 10 oznacza RZS całkowicie uniemożliwiający codzienne czynności uczestnika).</p> <p>Wyniki są wyrażone jako procent upośledzenia: Absenteizm (utracony czas pracy) z powodu RZS: $100 \times \{Q2/(Q2+Q4)\}$. Wyższe liczby oznaczają większe upośledzenie i mniejszą produktywność.</p> <p>Źródło: [3]</p>
SDAI (ang. Simplified Disease Activity Index; uproszczony indeks aktywności choroby)	<p>Uwzględnia te same stawy co DAS28, ale nie wymaga kalkulatora</p> <p>wartość SDAI = liczba bolesnych stawów + liczba obrzękniętych stawów + ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta wg skali VAS (0–10 cm) + ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza wg skali VAS (0–10 cm) + stężenie CRP (0,1–10 mg/dl).</p> <p>Zakres możliwych wartości 0,1–86</p> <p>ocena aktywności choroby: $\leq 3,3$ – remisja ≤ 11 – aktywność mała > 11 i ≤ 26 – aktywność umiarkowana > 26 – aktywność duża</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie: – duża poprawa – zmiana o > 21 – poprawa umiarkowana – zmiana o 10–21 – brak poprawy – zmiana o ≤ 9</p> <p>Źródło: APD dla Jyseleca [89].</p>
SF-36 (ang. Short Form Health Survey 36-Item)	<p>Kwestionariusz składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, pozwalających ocenić zależną od zdrowia jakość życia pacjenta. Należą one do 8 domen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - funkcjonowanie fizyczne (ang. <i>physical functioning</i>, PF) – 10 pozycji; - ograniczenie z powodu zdrowia fizycznego (ang. <i>role physical</i>, RP) – 4 pozycje, - dolegliwości bólowe (ang. <i>bodily pain</i>, BP) – 2 pozycje, - ogólne poczucie zdrowia (ang. <i>general health</i>, GH) – 5 pozycji, - witalność (ang. <i>vitality</i>, VT) – 4 pozycje, - funkcjonowanie społeczne (ang. <i>social functioning</i>, SF) – 2 pozycje, - funkcjonowanie emocjonalne (ang. <i>role emotional</i>, RE) – 3 pozycje,

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/kwestionariusza
	<p>- poczucie zdrowia psychicznego (ang. <i>mental health</i>, MH) – 5 pozycji, - oceniany jest także stan zdrowia sprzed roku – 1 pozycja.</p> <p>Odpowiedzi na poszczególne pytania skonstruowane są w sposób dychotomiczny (tak/nie) lub w 3-, 5- i 6-stopniowej skali Likerta.</p> <p>Wymienione domeny składają się na ocenę: - zdrowia fizycznego (ang. <i>Physical Health Summary</i>) - średnia PF, RP, BP i GH - zdrowia psychicznego (ang. <i>Mental Health Summary</i>) – średnia VT, SF, RE i MH.</p> <p>Sumaryczne wyniki przedstawiane są w formie oceny punktowej, w skali od 0 do 100, przy czym wyższa punktacja określa lepszą zależną od zdrowia jakość życia.</p> <p>Polska wersja językowa kwestionariusza udostępniana jest przez <i>Medical Outcomes Trust and Quality Matrix Incorporated</i>.</p> <p>Źródło: Cieślak B, Podbielska H. Przegląd wybranych kwestionariuszy oceny jakości życia. <i>Acta Bio-Optica et Informatica Medica. Inżynieria Biomedyczna</i>, 2015, 21(2): 102-135.</p>
<p>CDAI (ang. <i>Clinical Disease Activity Index</i>; kliniczny wskaźnik aktywności choroby)</p>	<p>identyczny jak SDAI, poza tym, że nie uwzględnia CRP.</p> <p><u>Zakres możliwych wartości 0,1–76</u></p> <p><u>Ocena aktywności choroby:</u> ≤2,8 – remisja ≤10 – aktywność mała >10 i ≤22 – aktywność umiarkowana >22 – aktywność duża</p> <p>Źródło: APD dla Jyseleca [89].</p>
<p>Kryteria remisji wg ACR/EULAR</p>	<p>Zalecane przez EULAR do oceny skuteczności leczenia w praktyce klinicznej</p> <p><u>Spełnione wszystkie poniższe:</u> – liczba bolesnych stawów ≤1 – liczba obrzękniętych stawów ≤1 – stężenie CRP (mg/dl) ≤1</p> <p>– ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta w skali VAS (0–10) ≤1 albo SDAI ≤3,3</p> <p>Źródło: APD dla Jyseleca [89].</p>
<p>ACR-N (ang. <i>American College of Rheumatology N Percent Improvement</i>) - % poprawy wg ACR</p>	<p>ACR-N definiuje się jako najmniejszą procentową poprawę w stosunku do wartości wyjściowych w obrzęku i tkliwych stawach oraz medianę następujących 5 elementów (PGA, SGA, ocena bólu pacjenta, HAQ-DI i hsCRP). Ma zakres od 0 do 100%. PGA i SGA oceniane przy użyciu VAS w skali 0-100 [gdzie 0 to na brak aktywności choroby a 100 to maksymalna aktywność choroby]; ocena bólu przez pacjenta przy użyciu VAS w skali 0-100 [0 i 100 wskazujące na odpowiednio brak bólu i ból nie do zniesienia]; Wynik HAQ-DI składa się z 20 pytań, 8 elementów: ubieranie/pielęgnacja, wstawanie, jedzenie, chodzenie, higiena, zasięg, chwyt i czynności - punktowane w skali 0-3 [0 i 3 oznaczają odpowiednio brak trudności i niemożność wykonania].</p> <p>Źródło: [3], https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.21243</p>
<p>OB (CSR) – odczyn Biernackiego – szybkość opadania erytrocytów</p>	<p>Norma: - kobiety: 3-15 mm/godz. (>65 roku życia do 20 mm/godz.); - mężczyźni: 1-10 mm/godz. (>65 roku życia do 20 mm/godz.)</p> <p>Źródło: APD dla Jyseleca [89].</p>
<p>CRP (poziom białka c-reaktywnego)</p>	<p>Zakres referencyjny: 0,08-3,1 mg/l, za punkt odcięcia wskazujący na reakcję ostrej fazy przyjmuje się zwykle 10 mg/l</p> <p>Źródło: APD dla Jyseleca [89].</p>
<p>ACPA (Przeciwciała przeciwko cytrulinowanym peptydom)</p>	<p>Zakres referencyjny: zależny od metody, zwykle <5 RU/ml (RU [<i>relative unit</i>] – jednostki względne)</p> <p>Źródło: APD dla Jyseleca [89].</p>
<p>FACIT-F (ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i>)</p>	<p>Skala FACIT-Fatigue to krótki, 13-elementowy kwestionariusz specyficzny dla objawów, który w szczególności ocenia zgłaszane przez siebie nasilenie zmęczenia i jego wpływ na codzienne czynności i funkcjonowanie w ciągu ostatnich 7 dni. FACIT-Fatigue wykorzystuje skalę od 0 (wcale) do 4 (bardzo dużo), co daje łączny możliwy wynik od 0 do 52. Wyższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia.</p>

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/kwestionariusza
	<p style="text-align: center;">Źródło: [3]</p>
<p>HAQ (ang. <i>Health Assessment Questionnaire</i>)</p>	<p>Kwestionariusz umożliwia ocenę długofalowego oddziaływania choroby przewlekłej na życie i funkcjonowanie pacjenta. Obejmuje on następujące domeny:</p> <ul style="list-style-type: none"> - śmierć, - niepełnosprawność: <ul style="list-style-type: none"> -- fizyczna – oceniana na podstawie możliwości wykonywania czynności takich jak: ubieranie się, wstawanie, jedzenie, chodzenie, higiena, sięganie, chwytanie, aktywność fizyczna, aktywność seksualna; -- psychologiczna; - skutki uboczne działania leków: <ul style="list-style-type: none"> -- medyczne, -- związane z zabiegami operacyjnymi, -- związane z badaniami laboratoryjnymi, - dyskomfort: <ul style="list-style-type: none"> -- fizyczny – oceniane są poziom nasilenia oraz tendencje dotyczące odczuwanego dyskomfortu; -- psychologiczny, -- poziom braku satysfakcji, - koszty ekonomiczne: <ul style="list-style-type: none"> -- medyczne i związane z zabiegami operacyjnymi – oceniane są np. koszty badań diagnostycznych, hospitalizacji, zabiegów, wizyt lekarskich itp. -- ponoszone przez pacjenta, -- społeczne – oceniane są koszty związane z zatrudnieniem, środkami transportu oraz funkcjonowaniem w gospodarstwie domowym. <p>Pełny kwestionariusz HAQ zawiera dodatkowo pytania z zakresu danych demograficznych, stylu życia oraz zachowań prozdrowotnych.</p> <p>Odpowiedzi na poszczególne pytania obejmują 4 możliwości, a za każdą z nich podczas oceny kwestionariusza przyznawane jest od 0 do 3 punktów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - domena niepełnosprawności (DI, ang. <i>disability index</i>) - „bez trudności”=0, „z trudem”=1, „z pewną pomocą innej osoby lub wykorzystaniem urządzenia”=2, „niezdolność do wykonania danej czynności/aktywności”=3; - domena skutków ubocznych działania leków - brak=0 do ciężkich=3; - domena dyskomfortu – brak=0 do ciężkiego=3 oraz poprawa=1, taki sam=2 lub gorszy=3; - domena kosztów ekonomicznych – pacjent podaje liczbę poszczególnych zdarzeń (np. badań, zabiegów, wizyt lekarskich) oraz status zatrudnienia i informacje o funkcjonowaniu w gospodarstwie domowym np. konieczności zatrudnienia opiekuna; wszystkie koszty przeliczane są następnie na podstawie danych uśrednionych, właściwych dla danego obszaru. <p>Wyniki dla każdej domeny obliczany jest na podstawie wartości średniej punktów przyznanych w sekcjach zawartych w danej domenie. Wynosi on 0-3 punktów, przy czym niższy poziom punktacji końcowej oznacza lepszy stan pacjenta w zakresie konkretnej domeny.</p> <p>Źródło: Sokalska-Jurkiewicz M. Kwestionariusze i inne narzędzia oceny zdrowia w reumatologii. <i>Przegląd Reumatologiczny</i>, 2008, 5(23): 6-7. https://www.przegladreumatologiczny.pl/kwestionariusze_i_inne_narzedzia_oceny_zdrowia_w_reumatologii Fries JF. Measurement of patient outcome in arthritis. <i>Arthritis & Rheumatism</i>, 1980, 23(2):137-145.</p>
<p>Skala Sharpa zmodyfikowana przez van der Heijde (ang. <i>modified Total Sharp Score; mTSS</i>)</p>	<p>Skali tej punktację dla nadżerek i zwiężeń szpary stawowej wylicza się na podstawie oceny maksymalnie 6 okolic w obrębie ręki i 6 w obrębie stopy. Końcowy wynik zawiera się w zakresie 0-448. Niższy wynik świadczy o niższym uszkodzeniu strukturalnym stawów.</p> <p>Źródło: https://podyplomie.pl/publish/system/articles/pdfarticles/000/010/851/original/Strony_od_MpD_2011_10-5.pdf?1468572924</p>

14.12. TABELE POMOCNICZE

Tabela 216. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	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.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

*Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.*

Tabela 217. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [86].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
Błąd systematyczny z wycofania		
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym

	raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	raportowaniem wyników leczenia.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 218. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*[91].

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja, - interwencja, - komparator, - punkty końcowe. <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK NIE
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pytanie (pytania) badawcze, - strategię wyszukiwania, - kryteria włączenia/wykluczenia, - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności, - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. 	TAK Częściowo TAK NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT), - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT), - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT. 	TAK NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego), - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań, - przeszukano rejestry badań klinicznych, - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny, - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”, - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone, - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka. 	TAK NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań, - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków. 	TAK NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opisano populację, 	TAK Częściowo TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
włączonych do przeglądu?	<ul style="list-style-type: none"> - opisano interwencje, - opisano komparatory, - opisano punkty końcowe, - opisano projekt badania. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - szczegółowo opisano populację, - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>), - określono ramy czasowe okresu obserwacji. 	NIE
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i> , RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego. 	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czynników zakłócających ORAZ - błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego. 	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i> 	TAK NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności. 	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła, - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych, - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań. 	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB, - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o różnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki. 	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędów systematycznych, - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu. 	TAK NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników, - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu. 	TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów, - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	<p>WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>**Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</p>	<p>WYSOKA</p> <p>UMIARKOWANA</p> <p>NISKA</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA</p>

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

Tabela 219. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: XXXXXXXXXX

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania:		
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook.		
Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS.		
Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.		
Ocena przeglądów systematycznych zgodnie ze skalą AMSTAR 2:		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

14.13. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU

Dane podstawowe

Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:	Filgotynib (Jyseleca®) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Analiza problemu decyzyjnego.
Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	[REDACTED]
Tytuł Analizy klinicznej:	Filgotynib (Jyseleca®) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autor/autorzy Analizy klinicznej:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> 18.05.2022 <u>Analiza kliniczna:</u> 18.05.2022

Wyjaśnienie pojęć stosowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia roku	
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Przegląd systematyczny	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział w których podano te informacje)
1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane

	epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (luty 2022)
	<u>Analiza kliniczna:</u> Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 22.01.2022).
2. Czy analiza kliniczna zawiera:	
2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?	Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3, oraz w <u>Analizie problemu decyzyjnego</u> w rozdz. 2.
2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie <u>Analiza problemu decyzyjnego</u> w rozdz. 2.6. oraz w rozdz. 5.
2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4 oraz rozdz. 14.1.
2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 14.1 i 14.2, • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 14.1 i 14.2, • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4 oraz rozdz. 3, • metodyki badań: rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 14.1.
2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4.2, rozdz. 7 i rozdz. 14.6.
3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3., rozdz. 4, rozdz. 8 (Dyskusja) • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3, rozdz. 4 i rozdz. 8 (Dyskusja).
4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:	
4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 5.2 i 5.3; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 5 (uzasadnienie wyboru komparatora).
4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4.2.; rozdz. 14.1.3 oraz rozdz. 14.4.
4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 14.1.
4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 14.1 oraz 14.2.
4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> • opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej – wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii

	<p>wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 5 i 6.; rozdz. 14.4.,</p> <ul style="list-style-type: none"> • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5 i 6; rozdz. 14.4., • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5 i 6; rozdz. 14.4., • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 14.4., • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5 i 6; rozdz. 14.4., • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 14.4., • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 14.4., • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 14.4.
<p>4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 5.</p>
<p>4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, <u>aktualne na dzień złożenia wniosku</u>, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 6 i rozdz. 14.5.</p>
<p>5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?</p>	<p>Nie dotyczy.</p>
<p>6. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczególności umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</p>	<p>Tak; <u>Analiza problemu decyzyjnego</u>: rozdz. 8. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 11.</p>
<p>7. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</p>	<p>Tak; <u>Analiza problemu decyzyjnego</u>: rozdz. 8. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 11.</p>

14.14. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	Filgotynib (Jyseleca®) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autorzy analizy klinicznej:	
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	18.05.2022

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały, w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza kliniczna	
2.1. Dane	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4; rozdz. 2.6; rozdz. 14.1.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 3 oraz 14.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4 i rozdz. 14.1.
2.1.1. Źródła danych	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazy MEDLINE i EMABSE?</i>	Tak, rozdz. 2.2; rozdz. 14.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 2.3; rozdz. 14.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej, • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych 	Tak, rozdz. 2.3 i rozdz. 14.1.

<p>w czasopismach specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej,</p> <ul style="list-style-type: none"> • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych. 	
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 14.1.1 i rozdz. 14.1.2.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategię różniącą się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<p><i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania,</i> • <i>użyte operatory logiki Boole'a,</i> • <i>użyte filtry,</i> • <i>przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania,</i> • <i>liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.</i> 	Tak, rozdz. 14.1.
2.1.3. Selekcja informacji	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy rozrózono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 2.6, rozdz. 4, rozdz. 5 i rozdz. 6.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 3 i rozdz. 14.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 14.1, rozdz. 2.2 i 2.3.
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 14.1 i rozdz. 2.6.
<i>Czy w analizie przejrzystość podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 14.1 (rozdz. 14.1.3).
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 14.1.3.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 14.14; rozdz. 14.15.
2.1.4. Ocena jakości informacji	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 8 (Dyskusja).
<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań</i>	Tak, rozdz. 14.8.

<i>z randomizacją?</i>	
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Tak, rozdz. 14.9.
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Nie dotyczy – nie zidentyfikowano
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 14.10.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy.
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Tak, rozdz. 5.2, 5.3, 7, 9 i rozdz. 14.6.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Nie dotyczy – zidentyfikowano jedynie badania eksperymentalne
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 8 (Dyskusja) - zidentyfikowano jedynie badania eksperymentalne
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 8 (Dyskusja).
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2 i rozdz. 14.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration ?</i>	Tak, rozdz. 14.4.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 4.2 i rozdz. 14.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 14.4.
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrahowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8 i rozdz. 14.12 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą meta-analizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Wykorzystano meta-analizy zidentyfikowane w trakcie przeszukania baz oraz dostarczone przez Zamawiającego.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Wykorzystano meta-analizy zidentyfikowane w trakcie przeszukania baz oraz dostarczone przez Zamawiającego.
2.2.1. Synteza jakościowa	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, rozdz. 5 i Streszczenie
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5.

<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, rozdz. 5 i Streszczenie.
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> <ul style="list-style-type: none"> • liczebności próby dla każdej interwencji, • wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, • parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic). 	Tak, rozdz. 5.
2.2.2. Meta-analiza (synteza ilościowa)	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Wykorzystano meta-analizy zidentyfikowane w trakcie przeszukania baz oraz dostarczone przez Zamawiającego, w których znajdują się niezbędne dane.
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki meta-analiz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Wykorzystano meta-analizy zidentyfikowane w trakcie przeszukania baz oraz dostarczone przez Zamawiającego, w których znajdują się niezbędne dane.
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do meta-analizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Wykorzystano meta-analizy zidentyfikowane w trakcie przeszukania baz oraz dostarczone przez Zamawiającego, w których znajdują się niezbędne dane.
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Tak, rozdz. 5.2 i 5.3. Wykorzystano meta-analizy zidentyfikowane w trakcie przeszukania baz oraz dostarczone przez Zamawiającego
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	Tak, rozdz. 5.2 i 5.3. Wykorzystano meta-analizy zidentyfikowane w trakcie przeszukania baz oraz dostarczone przez Zamawiającego, w których znajdują się niezbędne dane.
<i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5.2 i 5.3. Wykorzystano meta-analizy zidentyfikowane w trakcie przeszukania baz oraz dostarczone przez Zamawiającego, w których znajdują się niezbędne dane.
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Tak, rozdz. 5.2 i 5.3. Wykorzystano meta-analizy zidentyfikowane w trakcie przeszukania baz oraz dostarczone przez Zamawiającego, w których znajdują się niezbędne dane.
<i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> <i>Zastosowano:</i> <ul style="list-style-type: none"> • metodę Buchera, • porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison), • metodę Bayesa, • meta-analizę sieciową metodą Lumley'a (ang. Lumley network meta-analysis), • metaregresję. 	Tak, rozdz. 5.2 i 5.3. Wykorzystano meta-analizy zidentyfikowane w trakcie przeszukania baz oraz dostarczone przez Zamawiającego, w których znajdują się niezbędne dane.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednio pogrubić):</i>	Nie dotyczy

<ul style="list-style-type: none"> • proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. <i>naïve comparison</i>), • porównanie z danymi historycznymi (ang. <i>benchmarking with historical controls</i>), • porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i>). 	
Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?	Tak, rozdz. 5.2 i 5.3. Wykorzystano meta-analizy zidentyfikowane w trakcie przeszukania baz oraz dostarczone przez Zamawiającego, w których znajdują się niezbędne dane.
Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?	Tak, rozdz. 8 i 9. Wykorzystano meta-analizy zidentyfikowane w trakcie przeszukania baz oraz dostarczone przez Zamawiającego, w których znajdują się niezbędne dane.
2.3. Ocena bezpieczeństwa	
Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?	Tak, rozdz. 5, 6 i 14.5.
Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. <i>non-serious i serious</i>)?	Tak, rozdz. 5, 6 i 14.5.
Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?	Tak, rozdz. 5, 6 i 14.5.
Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?	Tak, rozdz. 6 i 14.5.
Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?	Nie zastosowano odmiennej strategii wyszukiwania.
Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?	Tak, rozdz. 6 i 14.5.
Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?	Nie uzyskano dostępu do PSUR
Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?	Tak, dotyczy również innych schorzeń, w których stosowany jest filgotynib.
Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?	Nie dotyczy.
2.4. Przedstawienie wyników	
Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?	Tak, rozdz. 5.
Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?	Nie dotyczy.
Czy wyniki meta-analiz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. <i>forest plot</i>)?	Tak, rozdz. 5.3. Wykorzystano meta-analizy zidentyfikowane w trakcie przeszukania baz oraz dostarczone przez Zamawiającego, w których znajdują się niezbędne dane.
Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej meta-analizy?	Tak, rozdz. 5.3. Wykorzystano meta-analizy zidentyfikowane w trakcie przeszukania baz oraz dostarczone przez Zamawiającego, w których znajdują się niezbędne dane.
Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?	Tak, rozdz. 5.3. Wykorzystano meta-analizy zidentyfikowane w trakcie przeszukania baz oraz dostarczone przez Zamawiającego, w których znajdują się niezbędne dane.
Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie	Tak, rozdz. 5.3. Wykorzystano meta-

<i>z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	analizy zidentyfikowane w trakcie przeszukania baz oraz dostarczone przez Zamawiającego, w których znajdują się niezbędne dane.
<i>Czy opracowaną meta-analizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Tak, rozdz. 5.3. Wykorzystano meta-analizy zidentyfikowane w trakcie przeszukania baz oraz dostarczone przez Zamawiającego, w których znajdują się niezbędne dane.
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Nie dotyczy – zidentyfikowano tylko badania eksperymentalne.
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, rozdz. 5 i streszczenie.
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Tak, rozdz. 5 i 14.4.
2.5. Ograniczenia	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 9.
2.6. Dyskusja	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 8.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 8.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 8.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Planowano włączenie badań obserwacyjnych, jednakże nie zidentyfikowano takich.
2.7. Wnioski końcowe	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 10.