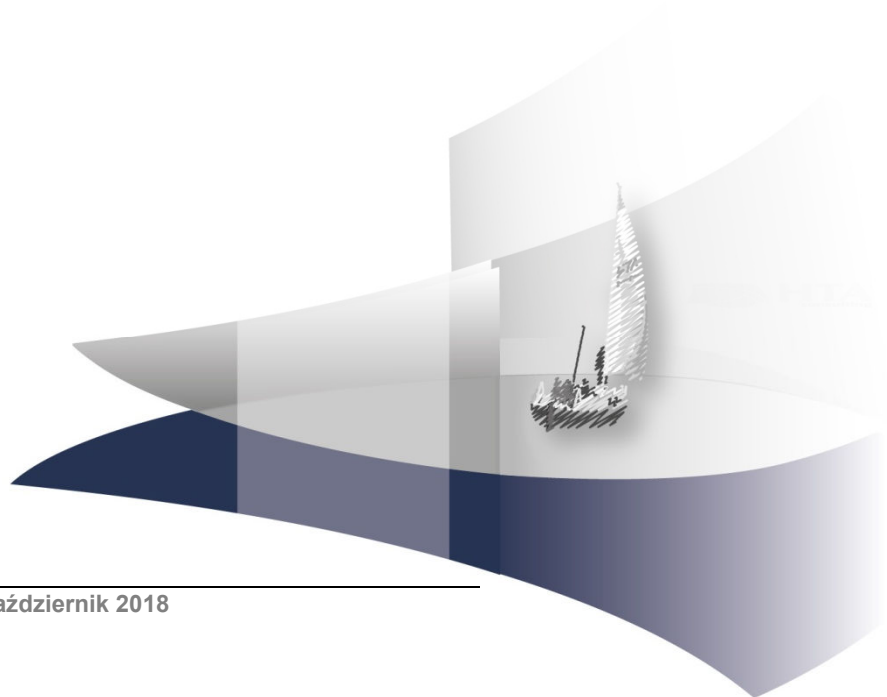


ANALIZA KLINICZNA

USTEKINUMAB (STELARA®) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CHOROBAŁĄ LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA

Wersja 2.0



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	8
1. WSTĘP	11
1.1. Cel analizy	11
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	11
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	13
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	13
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia	13
2.3. Wyszukiwanie badań	14
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	14
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	16
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	16
2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	17
2.4. Analiza heterogeniczności badań klinicznych	18
2.5. Ekstrakcja danych z badań.....	18
2.6. Analiza statystyczna wyników	18
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	19
3.1. Przeszukanie dla interwencji UST	19
3.2. Przeszukanie dla komparatora ADA.....	21
3.3. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej	23
3.3.1. Badania dla UST.....	24
3.3.2. Badania dla ADA.....	26
3.4. Analiza homogeniczności	29
3.4.1. Faza indukcji.....	29
3.4.2. Faza podtrzymania	31
4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	34
4.1. Faza indukcji.....	34
4.1.1. Skuteczność terapii.....	34
4.1.2. Jakość życia	36
4.1.3. Bezpieczeństwo terapii	37
4.1.4. Analiza w podgrupach.....	39
4.2. Faza podtrzymania	42
4.2.1. Skuteczność terapii.....	42
4.2.2. Jakość życia	45

4.2.3.	Bezpieczeństwo terapii	46
4.2.4.	Analiza w podgrupach.....	51
4.3.	Podsumowanie	52
4.3.1.	Faza indukcji.....	52
4.3.2.	Faza podtrzymania	53
5.	EFEKTYWNOŚĆ PRAKTYCZNA	55
6.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	56
6.1.	Stelara (ustekinumab).....	56
6.2.	Humira (adalimumab)	57
6.3.	Dane z bazy zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre	58
7.	OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE	60
8.	WNIOSKI	64
9.	OGRANICZENIA	65
10.	DYSKUSJA.....	66
11.	ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŃNIA 2012 ROKU	71
12.	BIBLIOGRAFIA	72
13.	SPIS TABEL I RYSUNKÓW.....	77
ANEKS A.	PRZESZUKANIE BAZ INFORMACJI MEDYCZNEJ.....	80
A.1.	Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach informacji medycznej	80
A.1.1.	Wyniki wyszukiwania dla interwencji UST.....	80
A.1.2.	Wyniki wyszukiwania dla komparatora ADA	82
A.2.	Badania wykluczone z analizy	86
A.2.1.	Badania wykluczone w procesie poszukiwania doniesień dla interwencji UST.....	86
A.2.2.	Badania wykluczone w procesie poszukiwania doniesień dla komparatora ADA	102
ANEKS B.	PRZESZUKANIE STRON TOWARZYSTW NAUKOWYCH ORAZ STRON PRODUCENTÓW LEKÓW	115
ANEKS C.	CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	116
C.1.	Badania dla UST.....	116
C.2.	Badania dla ADA	126
C.3.	Ocena wiarygodności badań zgodnie z Cochrane	141
C.4.	Analiza homogeniczności badań.....	146

ANEKS D.	SZCZEGÓŁOWE WYNIKI PORÓWNANIA UST vs BSC	156
D.1.	Faza indukcji.....	156
D.1.1.	Skuteczność terapii.....	156
D.1.2.	Jakość życia	157
D.1.3.	Bezpieczeństwo terapii	159
D.2.	Faza podtrzymania	161
D.2.1.	Skuteczność terapii.....	161
D.2.2.	Jakość życia	163
D.2.3.	Bezpieczeństwo terapii	166
ANEKS E.	SZCZEGÓŁOWE WYNIKI PORÓWNANIA ADA vs BSC	170
E.1.	Faza indukcji.....	170
E.1.1.	Skuteczność terapii.....	170
E.1.2.	Jakość życia	171
E.1.3.	Bezpieczeństwo terapii	171
E.2.	Faza podtrzymania	173
E.2.1.	Skuteczność terapii.....	173
E.2.2.	Jakość życia	176
E.2.3.	Bezpieczeństwo terapii	177
ANEKS F.	WYNIKI METAANALIZ DLA UST vs BSC – FAZA INDUKCJI	182
ANEKS G.	UNITI: PACJENCI BEZ ODPOWIEDZI NA LECZENIE INDUKCYJNE	186
ANEKS H.	BADANIA KLINICZNE W TOKU	187

INDEKS SKRÓTÓW

ADA	Adalimumab
Anty-TNFα	Inhibitor czynnika martwicy nowotworów (<i>Tumor necrosis factor</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse event</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
Bp	Bezpieczeństwo
BSC	Najlepsza terapia wspomagająca (<i>Best Supportive Care</i>)
CDAI	Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (<i>Crohn's Disease Activity Index</i>)
ChLC	Choroba Leśniowskiego-Crohna
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
ND	Nie dotyczy
NNH	<i>Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie.</i> (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (<i>Number Needed To Treat</i>)
NR	Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie indukcyjne (<i>non-responder</i>)
NS	Wynik nieistotny statystycznie

(Statistically insignificant)

OL	Okres leczenia ogółem
OLP	Okres leczenia w fazie podtrzymania
OR	Iloraz szans <i>(Odds ratio)</i>
PICO	Akromim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe <i>(Population, Intervention, Comparator, Outcome)</i>
PL	Program Lekowy
PLC	Placebo
PPA	Analiza zgodna z protokołem <i>(Per Protocol analysis)</i>
QOL	Jakość życia <i>(Quality Of Life)</i>
R	Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne <i>(Responder)</i>
RB	Korzyść względna <i>(Relative Benefit)</i>
RCT	Randomizowane badanie kliniczne <i>(Randomized controlled trial)</i>
RD	Różnica ryzyka <i>(Risk difference)</i>
RR	Ryzyko względne <i>(Relative risk)</i>
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane <i>(Serious adverse event)</i>
SD	Odchylenie standardowe <i>(Standard Deviation)</i>
Sk	Skuteczność
UST	Ustekinumab
WMD	Średnia ważona różnica <i>(Weighted Mean Difference)</i>

STRESZCZENIE

■ Cel analizy oraz PICOS

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ustekinumabu (Stelara®) u dorosłych pacjentów z ciężką postacią (>300 pkt. CDAI) choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC), u których wystąpiło niepowodzenie terapii ≥ 1 preparatem z grupy inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor*, anty-TNF α) lub występowały przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia. Analizę opracowano zgodnie z PICOS:

- Populacja docelowa: Dorośli pacjenci z ciężką (>300 pkt. CDAI) postacią ChLC, u których wystąpiło niepowodzenie ≥ 1 anty-TNF α lub występowały przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia,
- Interwencja: ustekinumab (UST, produkt leczniczy Stelara®) stosowany zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania,
- Komparatory: adalimumab (ADA, produkt leczniczy Humira®) stosowany zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania, najlepsza terapia wspomagająca (BSC, ang. *best supportive care*),
- Punkty końcowe:
 - Skuteczność terapii: CDAI70 (spadek CDAI o przynajmniej 70 pkt.), CDAI100 (spadek CDAI o przynajmniej 100 pkt.), remisja choroby (CDAI<150 pkt.), zmiana wartości wskaźnika CDAI,
 - Jakość życia mierzona z użyciem kwestionariuszy: IBDQ, SF-36,
 - Bezpieczeństwo terapii: AE oraz SAE ogółem, zgony, AE prowadzące do zgonu, AE związane z infuzją leku/AE w miejscu podania leku, zaprzestanie terapii z powodu AE, nowotwory złośliwe, zakażenia, ciężkie zakażenia, gruźlica, zakażenia oportunistyczne, zaostrzenie ChLC, ból w miejscu podania, ból brzucha, ból stawów, ból głowy, nudności, wymioty, biegunka, zmęczenie, zapalenie nosogardzieli, gorączka,
- Metodyka badań: badania randomizowane oraz ich przedłużenia, badania efektywności praktycznej, przeglądy systematyczne.

■ Metodyka

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wynik badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. W pierwszej kolejności przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) ukierunkowane na identyfikację badań oceniających UST, w ramach którego zidentyfikowano wyłącznie badania eksperymentalne. Wobec powyższego przeszukanie baz informacji medycznej dla ADA zostało ograniczone wyłącznie do badań randomizowanych, gdyż bez względu na ilość danych dotyczących efektywności rzeczywistej ADA, niemożliwe byłoby przeprowadzenie porównania z UST.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeprowadzonych przeszukań dla UST zidentyfikowano 3 badania randomizowane, w ramach których dokonano porównania bezpośredniego UST z BSC (UNITI-1, IM-UNITI, CERTIFI) oraz 7 przeglądów systematycznych dla UST, w ramach których UST porównano z ADA, wedolizumabem, certolizumabem pegol, briakinumabem i placebo, natomiast w wyniku przeprowadzonych przeszukań dla ADA zidentyfikowano 4 badania randomizowane oraz 1 badanie stanowiące przedłużenie badania RCT w ramach których dokonano porównania bezpośredniego ADA z BSC (GAIN, EXTEND, CHARM/ADHERE, Watanabe 2012, GAIN/ADHERE). W wyniku

analizy homogeniczności uznano, że przeprowadzenie porównania pośredniego UST vs ADA z dostosowaniem metodą Büchera jest zasadne dla skuteczności ocenianej w fazie indukcji w oparciu o wyniki badań CERTIFI, UNITI-1 oraz GAIN, z pominięciem badania Watanabe 2012, które jedynie w części obejmuje populację docelową. Uznano także, że w fazie podtrzymania badania cechują się zbyt dużą heterogenicznością, by można było przeprowadzić porównanie pośrednie UST vs ADA z dostosowaniem metodą Büchera. W fazie podtrzymania przeprowadzono zatem porównanie pośrednie bez dostosowania, w postaci zestawienia tabelarycznego.

■ Wyniki analizy skuteczności

Faza indukcji

Stosowanie UST w porównaniu z BSC wiązało się ze zmniejszeniem nasilenia ChLC wyrażonym poprzez istotnie statystycznie wyższą szansę uzyskania:

- odpowiedzi na leczenie (CDAI100) w 8. tyg. terapii: OR = 2,76 [1,99; 3,83], NNT = 5 [4; 8],
- remisji choroby w 8. tyg. terapii: OR = 2,71 [1,74; 4,21], NNT = 9 [7; 16].

Stosowanie UST w porównaniu z ADA związane było z podobnym wpływem na zmniejszenie nasilenia ChLC. W analizie pośredniej metodą Büchera nie odnotowano różnic pomiędzy grupami UST i ADA odnośnie do szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz remisji choroby.

Faza podtrzymania

Wśród pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne, stosowanie UST w porównaniu z BSC wiązało się z istotnie statystycznie wyższą szansą utrzymania:

- odpowiedzi na leczenie (CDAI100) w 52. tyg. terapii: OR = 1,84 [1,12; 3,01], NNT = 7 [4; 33] oraz OR = 1,75 [1,07; 2,86], NNT = 8 [4; 55] odpowiednio dla schematów dawkowania UST co 8 tygodni (q8w) oraz co 12 tygodni (q12w),
- remisji choroby w 52. tyg. terapii: OR = 2,03 [1,23; 3,33], NNT = 6 [4; 19] oraz OR = 1,71 [1,04; 2,80], NNT = 8 [5; 96] odpowiednio dla schematów dawkowania UST q8w oraz q12w.

Wśród pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie (CDAI100) był wyższy w grupie UST w porównaniu z ADA (58–59% vs 38–48%). Remisja choroby po 52–56 tyg. terapii także utrzymywała się u większej liczby chorych leczonych UST w porównaniu z ADA (49–53% vs 36–41%).

■ Wyniki analizy jakości życia

Faza indukcji

Stosowanie UST w porównaniu z BSC wiązało się z:

- istotną klinicznie poprawą jakości życia (≥ 16 -punktowa zmiana w skali IBDQ): OR = 2,11 [1,47; 3,03], NNT = 6 [4; 11],
- istotną sklinicznie poprawą jakości życia w obszarze obejmującym funkcjonowanie psychiczne (≥ 5 -punktowa zmiana w skali SF-36, komponenta psychiczna): OR = 1,70 [1,16; 2,51], NNT = 9 [5; 30].

W grupie pacjentów leczonych UST w porównaniu do grupy pacjentów leczonych ADA nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie do jakości życia.

Faza podtrzymania

Stosowanie UST w porównaniu z BSC wiązało się z:

- istotną klinicznie poprawą jakości życia (≥ 16 -punktowa zmiana w skali IBDQ) dla UST q8w: 68% vs 45–50%, $p < 0,05$,
- istotną klinicznie poprawą jakości życia w obszarze obejmującym funkcjonowanie fizyczne (≥ 5 -punktowa zmiana w skali SF-36, komponenta fizyczna) dla UST q8w: 52% vs 35%, $p < 0,01$,
- istotną klinicznie poprawą jakości życia w obszarze obejmującym funkcjonowanie psychiczne (≥ 5 -punktowa zmiana w skali SF-36, komponenta psychiczna) dla UST q8w: 48% vs 29%, $p < 0,01$ oraz dla UST q12w: 47% vs 29%, $p < 0,01$.

Wśród pacjentów leczonych UST w porównaniu z BSC odnotowano znamienne statystycznie polepszenie jakości życia ocenianą przy użyciu IBDQ oraz SF-36 (zarówno komponenta fizyczna jak i psychiczna). Z kolei stosowanie ADA w porównaniu z BSC powodowało istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów ocenianą przy użyciu kwestionariusza IBDQ oraz SF36 w obszarze komponenty psychicznej, aczkolwiek wyniki umożliwiające przeprowadzenie analizy statystycznej objęły wyłącznie jedno badanie przeprowadzone na populacji o niskiej liczebności (30 chorych).

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Faza indukcji

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia AE ogółem oraz SAE ogółem pomiędzy grupami pacjentów leczonych UST oraz BSC. Szczegółowa analiza wykazała, że u pacjentów leczonych UST ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby Crohn'a oraz ryzyko zaprzestania terapii z powodu AE było istotnie statystycznie niższe w porównaniu do BSC (odpowiednio OR = 0,27 [0,14; 0,55], NNT = 15 [10; 29] oraz OR = 0,40 [0,17; 0,93]), NNT = 34 [18; 322]. Analiza porównawcza bez dostosowania wskazała na zbliżony profil bezpieczeństwa UST oraz ADA. Częstość występowania AE ogółem oraz poszczególnych AE była zbliżona dla obu terapii (AE ogółem 64% vs 57% dla UST vs ADA).

Faza podtrzymania

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy UST oraz BSC odnośnie do ryzyka wystąpienia AE ogółem oraz SAE ogółem. Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych wskazała na brak różnic pomiędzy UST oraz BSC za wyjątkiem wyższego ryzyka wystąpienia AE związanych z infuzją lub w miejscu podania leku u pacjentów leczonych UST q8w w porównaniu do BSC (OR = 9,74 [1,22; 77,99], NNH = 16 [9; 64]). Występowanie AE ogółem w fazie podtrzymania raportowano u zbliżonego odsetka pacjentów leczonych UST oraz ADA (80–82% vs 80–95%). Analiza szczegółowych zdarzeń niepożądanych wskazuje na numerycznie niższe ryzyko występowania zaostrzenia choroby Crohn'a w grupie UST niż w przypadku ADA (12% vs 19–27%).

Wnioski końcowe

Ustekinumab jest terapią o wysokiej skuteczności w leczeniu ChLC, a uzyskiwane efekty terapeutyczne są niezależne od wyjściowego nasilenia choroby w skali CDAI. Terapia UST cechuje się wyższą skutecznością niż leczenie wspomagające (BSC) oraz porównywalną skutecznością do adalimumabu.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ustekinumabu (Stelara®) u dorosłych pacjentów z ciężką postacią (>300 pkt. CDAI) choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC), u których wystąpiło niepowodzenie terapii ≥ 1 preparatem z grupy inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor*, anty-TNF α) lub występowały przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia.

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań; Rysunek 1). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej. Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych, a także uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego. [1]

Rysunek 1.
Zakres analizy zgodnie ze schematem PICOS

Populacja

- Dorośli pacjenci z ciężką (>300 pkt. CDAI) postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC), u których wystąpiło niepowodzenie ≥ 1 anty-TNF α lub występowały przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia.

Interwencja

- Ustekinumab (UST, produkt leczniczy Stelara®) stosowany zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania.

Komparatory

- Adalimumab (ADA, produkt leczniczy Humira®) stosowany zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania,
- najlepsza terapia wspomagająca (BSC, ang. *best supportive care*).

Punkty końcowe

- Skuteczność terapii:
 - CDAI70 (spadek CDAI o przynajmniej 70 pkt.)
 - CDAI100 (spadek CDAI o przynajmniej 100 pkt.)
 - remisja choroby (<150 pkt. CDAI)
 - zmiana wartości wskaźnika CDAI
- jakość życia mierzona z użyciem kwestionariuszy:
 - IBDQ
 - SF-36
- bezpieczeństwo terapii:
 - AE oraz SAE ogółem
 - zgony
 - AE prowadzące do zgonu
 - AE związane z infuzją leku/AE w miejscu podania leku
 - zaprzestanie terapii z powodu AE
 - nowotwory złośliwe
 - zakażenia
 - ciężkie zakażenia
 - gruźlica
 - zakażenia oportunistyczne
 - zaostrzenie choroby Crohn'a
 - ból w miejscu podania
 - ból brzucha
 - ból stawów
 - ból głowy
 - nudności
 - wymioty
 - biegunka
 - zmęczenie
 - zapalenie nosogardzieli
 - gorączka

Metodyka

- Badania randomizowane oraz ich przedłużenia,
- badania efektywności praktycznej,
- przeglądy systematyczne.

2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wynik badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- ocena homogeniczności badań,
- opracowanie wyników badań,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań dla punktów końcowych, dla których było to możliwe,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a dodatkowo niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 1).

Tabela 1.
Zakres analizy klinicznej (PICO)

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Dorosli pacjenci z ciężką (>300 pkt. CDAI) postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC), u których wystąpiło niepowodzenie ≥ 1 anty-TNFα lub występowały przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> • x
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Ustekinumab (UST, produkt leczniczy Stelara®) stosowany zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania. [2] 	
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab (ADA, produkt leczniczy Humira®) stosowany zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania, [3] • najlepsza terapia wspomagająca (BSC, ang. <i>best supportive care</i>). 	<ul style="list-style-type: none"> • Dawkowanie inne niż zarejestrowane.

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność terapii: <ul style="list-style-type: none"> ○ CDAI70 (spadek CDAI o przynajmniej 70 pkt.) ○ CDAI100 (spadek CDAI o przynajmniej 100 pkt.) ○ remisja choroby (<150 pkt. CDAI) ○ zmiana wartości wskaźnika CDAI • jakość życia mierzona z użyciem kwestionariuszy: <ul style="list-style-type: none"> ○ IBDQ ○ SF-36 • bezpieczeństwo terapii: <ul style="list-style-type: none"> • AE oraz SAE ogółem • Zgony • AE prowadzące do zgonu • AE związane z infuzją leku/AE w miejscu podania leku • zaprzestanie terapii z powodu AE 	<ul style="list-style-type: none"> • x
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane badania kliniczne oraz ich przedłużenia • Badania obserwacyjne prospektywne • Badania retrospektywne z konsekwentnym włączaniem pacjentów • Przeglądy systematyczne 	<ul style="list-style-type: none"> • Nierandomizowane badania kliniczne • Opisy pojedynczych przypadków (<i>case studies</i>) • Badania obserwacyjne retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w j. polskim lub angielskim • Badania opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz raporty z badań • Doniesienia konferencyjne (jako uzupełnienie do publikacji pełnotekstowych) 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych

2.3. Wyszukiwanie badań

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

2.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszej kolejności przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz informacji medycznych ukierunkowane na identyfikację badań oceniających UST, w ramach którego zidentyfikowano wyłącznie

2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukiwanie źródeł informacji naukowej, zgodnie z zaleceniami zawartymi w najnowszych wytycznych AOTMiT [4], korzystając z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką ChLC (Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Polskie Towarzystwo Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita, World Gastroenterology Organization, Crohn&Colitis Foundation, European Crohn's and Colitis Organization, The European Federation of Crohn's & Ulcerative Colitis Associations),
- strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych (Janssen, Abbvie, Celltrion Healthcare, Hospira),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w październiku 2017 roku. W sierpniu 2018 roku przeprowadzono przeszukiwanie aktualizacyjne. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (██████████). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego, niezależnego analityka (██████████). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono z wykorzystaniem skali Jadad oraz narzędzia zaproponowanego przez The Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego.

Zgodnie z założeniami skali Jadad współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 pkt, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- prawidłowości opisu utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Nadrzędnie służące do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB, ang. *Risk of Bias*) zaproponowane przez The Cochrane Collaboration obejmuje ocenę siedmiu kluczowych obszarów:

- generacji kodu przydziału losowego w procesie randomizacji,
- ukrycia kodu alokacji,
- zaślepienia uczestników i personelu,
- zaślepienia osób oceniających wyniki,
- analizy niepełnych wyników,
- kompletności raportowanie wyników,
- innych obszarów.

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji z uwzględnieniem aktualnego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie ryzyko, wysokie ryzyko oraz niejasne ryzyko.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, czas trwania choroby, wyjściowa aktywność choroby wg CDAI),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, stosowane kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych,
- źródeł finansowania badania,
- informacji odnośnie do odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- metodyki.

2.4. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przed dokonaniem kumulacji wyników w metaanalizach, a także na potrzeby porównania pośredniego, przeprowadzono ocenę homogeniczności pomiędzy poszczególnymi badaniami, spełniającymi kryteria włączenia do analizy. Badania oceniono pod względem zgodności w zakresie metodyki, populacji, interwencji, punktów końcowych i wyników uzyskanych we wspólnej grupie referencyjnej.

2.5. Ekstrakcja danych z badań

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez jednego analityka (■■■■). Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka (■■■■).

2.6. Analiza statystyczna wyników

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka (■■■■). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka (■■■■).

Wyniki dla zmiennych ciągłych wyrażano w postaci średniej różnicy (MD), a w przypadku wartości skumulowanych (metaanalizy) w postaci średniej ważonej różnicy (WMD, *weighted mean difference*). W ramach analiz ekstrahowano dane dychotomiczne w postaci odsetka pacjentów ze zdarzeniem (n/N (%), gdzie „n” oznacza liczbę pacjentów ze zdarzeniem, a „N” liczbę pacjentów w grupie). Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (OR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, w przeciwnym wypadku podawano wartość parametru RD.

Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności (CI). Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$).

Przeprowadzono także porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera. Interwencję ocenianą (UST) i komparator (ADA) porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną (BSC), wyznaczając iloraz szans (OR) wraz z przedziałem ufności, a następnie obliczono wartości OR wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności [95%CI] dla porównania odpowiedniej pary leków (UST vs ADA).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2010 oraz Sophie v. 1.5.0 (program do obliczeń i metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

3.1. Przeszukanie dla interwencji UST

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej (w tym także aktualizacji tych przeszukań) odnaleziono łącznie 1391 pozycji bibliograficznych (w tym powtarzające się tytuły). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 1188 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy na podstawie pełnych tekstów 136 pozycji bibliograficznych.

W oparciu o przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej włączono:

- 3 badania RCT opisane w 31 publikacjach (Tabela 3), w ramach których dokonano porównania bezpośredniego UST z BSC (UNITI-1, IM-UNITI, CERTIFI),
- 7 przeglądów systematycznych dla UST (Rozdz. 6.3).

Nie odnaleziono natomiast badań z randomizacją bezpośrednio porównujących UST z ADA, ani publikacji odnoszących się do skuteczności praktycznej UST. W rozdziale poniżej ujęto zatem wyniki przeszukania umożliwiającego pośrednie porównanie UST z ADA (Rozdz. 3.2).

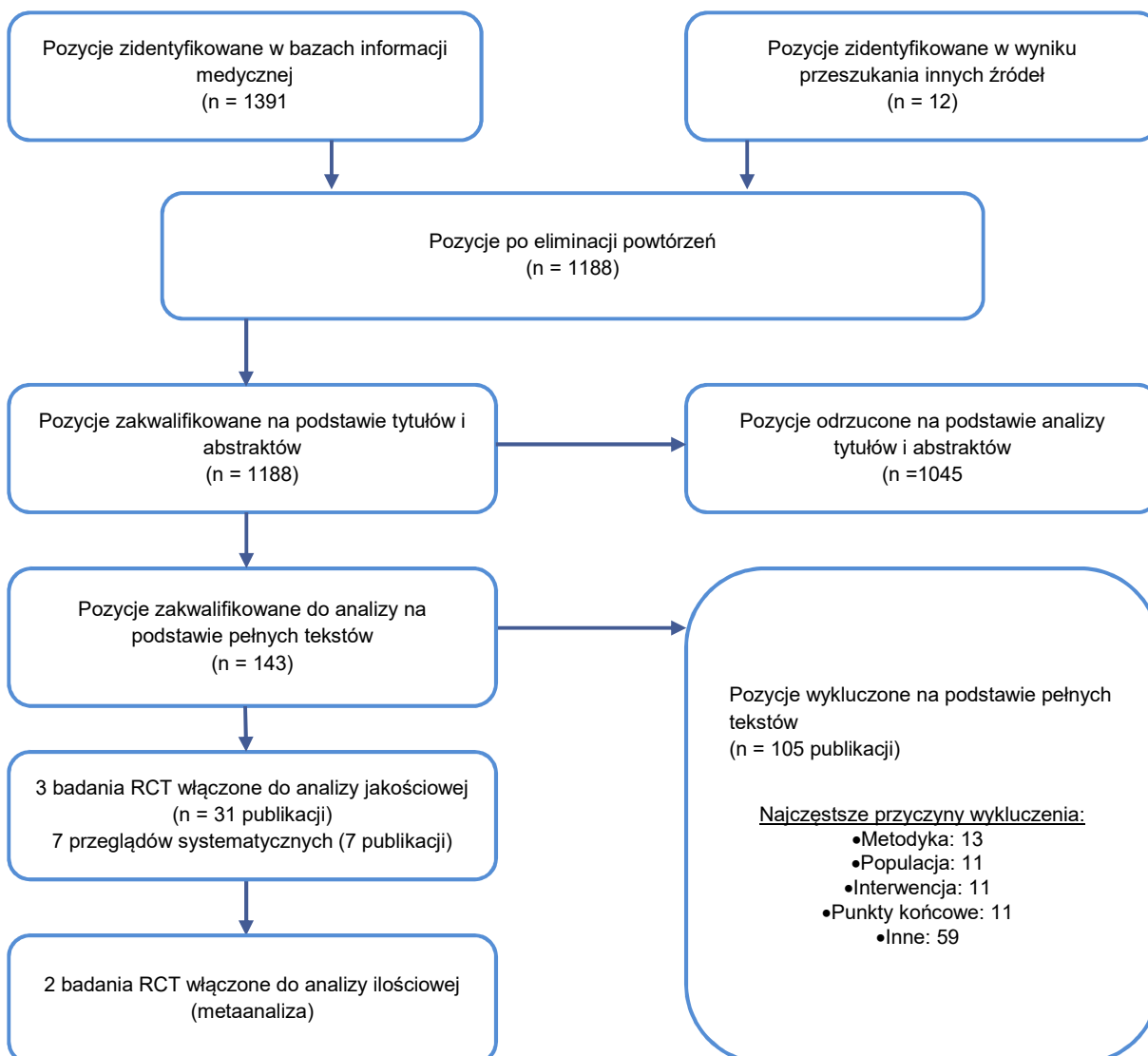
Wyniki wyszukiwania przedstawiono zgodnie ze schematem PRISMA (Rysunek 2).

Tabela 3.
Badania dla interwencji (UST) włączone do analizy klinicznej

Publikacja	Rodzaj publikacji	Ref.
UNITI-1, UST vs BSC, indukcja		
Feagan 2016	Pełny tekst	[5]
Sands 2018	Pełny tekst	[6]
Li 2017	Doniesienie konferencyjne	[7]
Sandborn 2016b	Doniesienie konferencyjne	[8]
Sandborn 2016c	Doniesienie konferencyjne	[9]
Rutgeerts 2016a	Doniesienie konferencyjne	[10]
Rutgeerts 2016b	Doniesienie konferencyjne	[11]
Sands 2016b	Doniesienie konferencyjne	[12]
Raport CSR (Clinical study report)	Raport	[13]
Raport z clinicaltrials.gov (NCT1369329)	Raport	[14]
Raport EMA dotyczący ustekinumabu	Raport	[15]
Raport NICE dotyczący ustekinumabu	Raport	[16]
Raport FDA dotyczący ustekinumabu	Raport	[17]
IM-UNITI (przedłużenie UNITI-1), UST vs BSC, podtrzymanie		
Sanborn 2018	Pełny tekst	[18]

Publikacja	Rodzaj publikacji	Ref.
Feagan 2016	Pełny tekst	[5]
Sands 2018	Pełny tekst	[6]
Colombel 2017a	Doniesienie konferencyjne	[19]
Colombel 2017b	Doniesienie konferencyjne	[20]
Colombel 2018	Doniesienie konferencyjne	[21]
Feagan 2017	Doniesienie konferencyjne	[22]
Sandborn 2016a	Doniesienie konferencyjne	[23]
Sandborn 2016d	Doniesienie konferencyjne	[24]
Sandborn 2017a	Doniesienie konferencyjne	[25]
Sandborn 2017b	Doniesienie konferencyjne	[26]
Naessens 2016	Doniesienie konferencyjne	[27]
Sands 2016a	Doniesienie konferencyjne	[28]
Raport z clinicaltrials.gov (NCT1369355)	Raport	[29]
Raport EMA dotyczący ustekinumabu	Raport	[15]
Raport NICE dotyczący ustekinumabu	Raport	[16]
Raport FDA dotyczący ustekinumabu	Raport	[17]
CERTIFI, UST vs BSC, indukcja oraz podtrzymanie		
Sandborn 2012a	Pełny tekst	[30]
Feagan 2017c	Doniesienie konferencyjne	[31]
Sandborn 2017c	Doniesienie konferencyjne	[32]
Gasink 2014a	Doniesienie konferencyjne	[33]
Sands 2014	Doniesienie konferencyjne	[34]
Raport CSR (Clinical study report)	Raport	[35]
Raport z clinicaltrials.gov (NCT00771667)	Raport	[36]

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań dla interwencji UST zgodnie z PRISMA [37]



3.2. Przeszukanie dla komparatora ADA

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej (w tym także przeprowadzonej aktualizacji tych przeszukań) odnaleziono łącznie 2720 pozycje bibliograficzne (w tym powtarzające się tytuły). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 1941 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy na podstawie pełnych tekstów 116 pozycji bibliograficznych.

W oparciu o przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej włączono 4 badania RCT dla porównania ADA vs BSC opisane w 24 publikacjach (GAIN, EXTEND, CHARM/ADHERE, Watanabe 2012; Tabela 4). Odnaleziono także badanie GAIN/ADHERE będące przedłużeniem badania GAIN (1 publikacja). Wyniki wyszukiwania przedstawiono zgodnie ze schematem PRISMA (Rysunek 3).

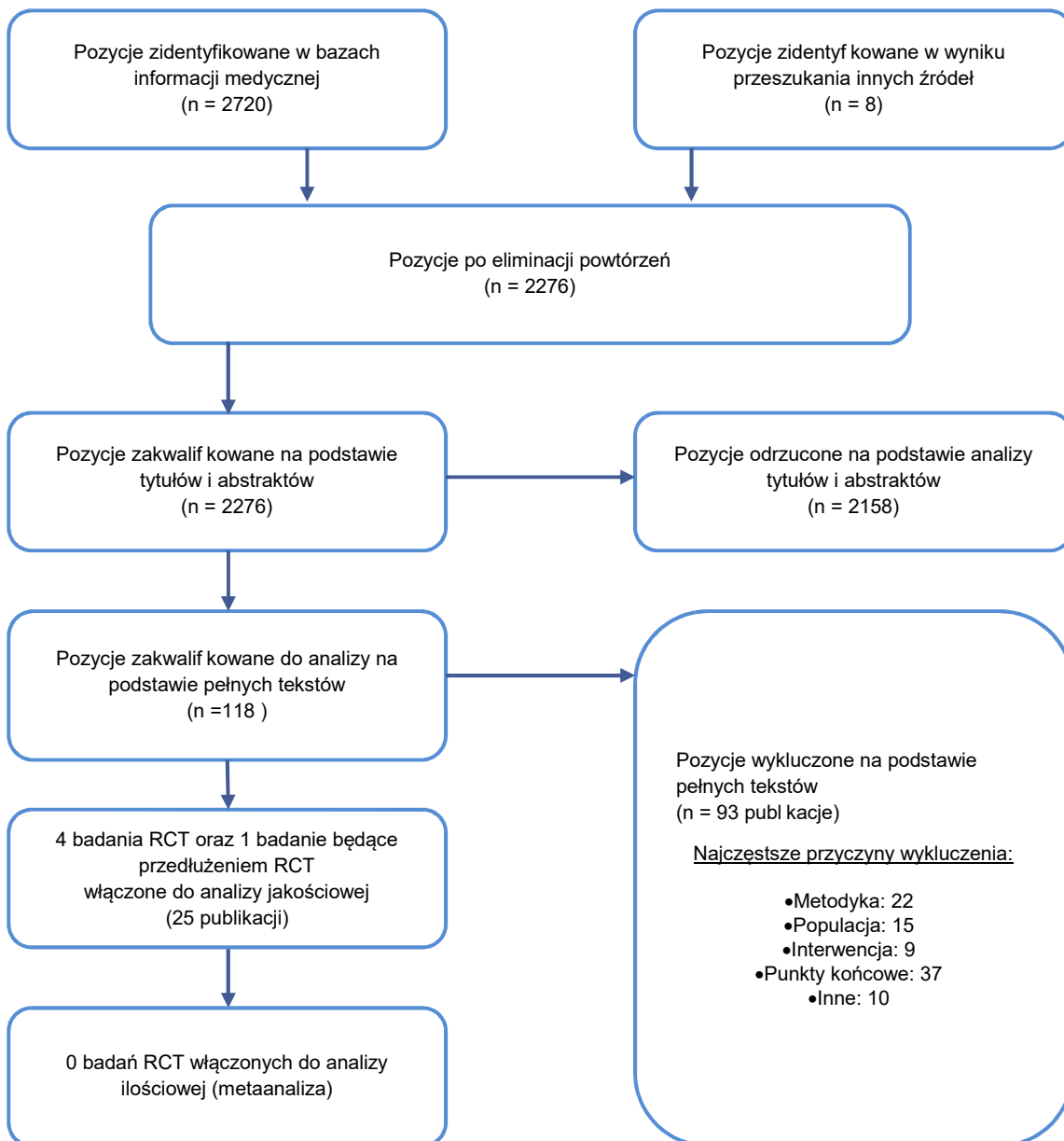
Tabela 4.
Badania dla ADA włączone do analizy klinicznej

Publikacja	Rodzaj publikacji	Ref.
GAIN, ADA vs BSC, indukcja		
Sanborn 2007a	Pełny tekst	[38]
Raport CSR (Clinical study report)	Raport	[39]
Raport EMA dotyczący adalimumabu	Raport	[40]
Raport FDA dotyczący adalimumabu	Raport	[41]
GAIN/ADHERE**, ADA vs BSC, podtrzymanie		
Panaccione 2018	Pełny tekst	[42]
EXTEND, ADA vs BSC, podtrzymanie		
Rutgeerts 2012	Pełny tekst	[43]
Sandborn 2014b	Doniesienie konferencyjne	[44]
CHARM/ADHERE*, ADA vs BSC, podtrzymanie		
Colombel 2007	Pełny tekst	[45]
Panaccione 2010	Pełny tekst	[46]
Panaccione 2009	Doniesienie konferencyjne	[47]
Panaccione 2009c	Doniesienie konferencyjne	[48]
Panaccione 2013	Pełny tekst	[49]
Loftus 2008	Pełny tekst	[50]
Loftus 2009a	Doniesienie konferencyjne	[51]
Kamm 2011	Pełny tekst	[52]
Rutgeerts 2009c	Doniesienie konferencyjne	[53]
Sandborn 2013b	Pełny tekst	[54]
Raport z clinicaltrials.gov (NCT00077779)	Raport	[55]
Raport z clinicaltrials.gov NCT00195715	Raport	[56]
Watanabe 2012, ADA vs BSC, indukcja i podtrzymanie		
Watanabe 2012	Pełny tekst	[57]
Watanabe 2014	Pełny tekst	[58]
Raport CSR (Clinical study report)	Raport	[59]
Raport z clinicaltrials.gov (NCT00445939)	Raport	[60]
Raport z clinicaltrials.gov (NCT00445432)	Raport	[61]
Hibi 2010	Doniesienie konferencyjne	[62]

*Badanie CHARM/ADHERE stanowi przedłużenie badania CHARM

**Badanie GAIN/ADHERE stanowi przedłużenie badania GAIN.

Rysunek 3.
Schemat selekcji badań dla komparatora ADA zgodnie z PRISMA [37]



3.3. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

W ramach niniejszego rozdziału opisano schemat badań włączonych do analizy klinicznej oraz oceniono ich wiarygodność. Natomiast szczegółowe informacje odnośnie do metodyki badań, populacji, stosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych przedstawiono w ramach przeprowadzonej analizy homogeniczności badań (Rozdz. 3.4).

3.3.1. Badania dla UST

Do analizy klinicznej włączono 3 badania randomizowane, w których porównywano UST z najlepszą terapią wspomagającą (BSC, ang. *best supportive care*):

- badanie CERTIFI obejmujące fazę indukcji oraz podtrzymania leczenia,
- 2 badania UNITI: UNITI–1 obejmujące leczenie indukcyjnej i badanie IM–UNITI obejmujące fazę podtrzymania tego leczenia.

Badanie CERTIFI

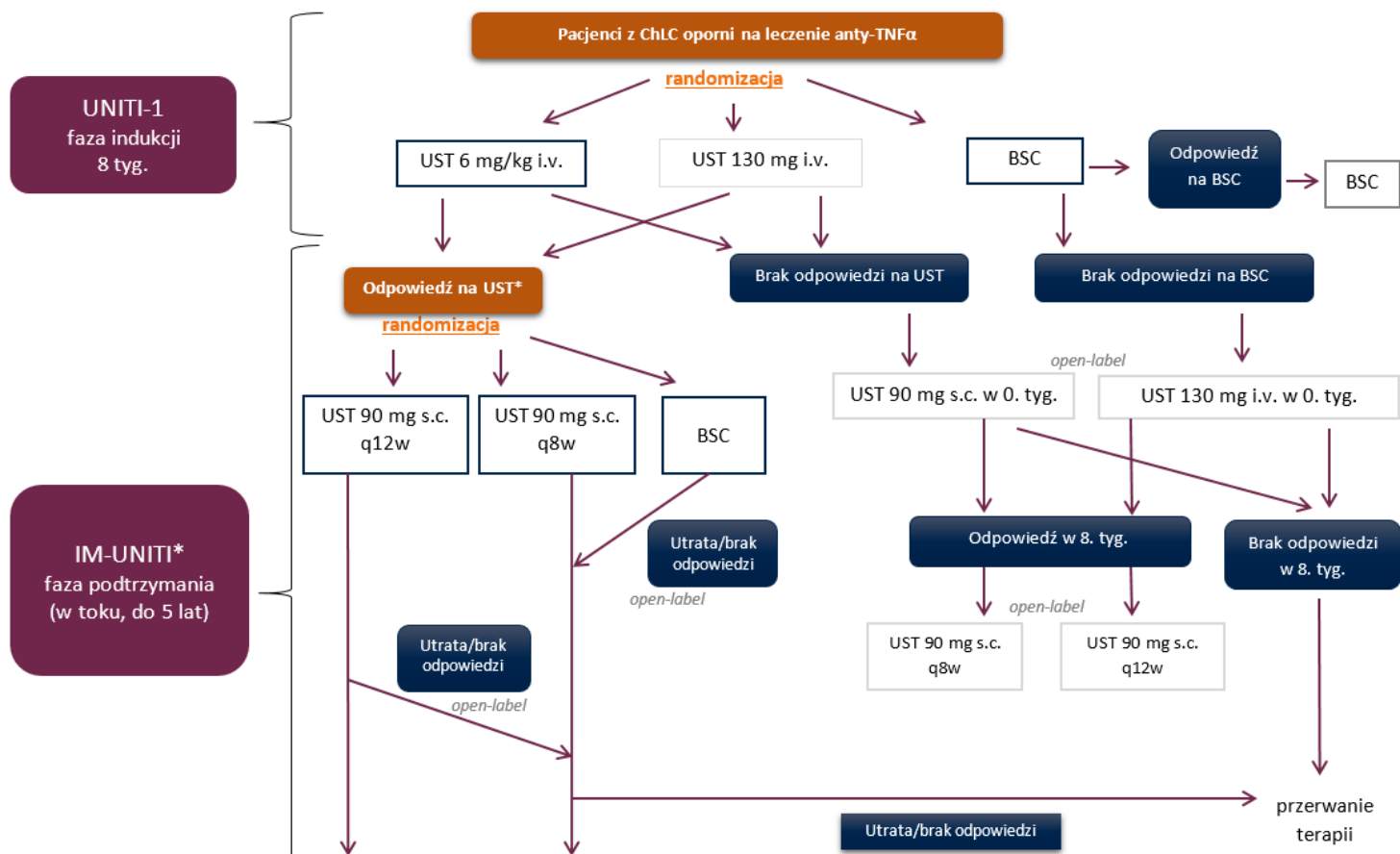
- Badanie CERTIFI zostało zaprojektowane jako randomizowane, podwójnie zaślepiene, wieloośrodkowe badanie kliniczne (typ IIA wg AOTMiT).
- Ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie, z wyjątkiem oceny kompletności danych (ryzyko niejasne; Aneks C.3).
- Przed rozpoczęciem fazy indukcji leczenia przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy oraz rodzaj odpowiedzi na przebytą uprzednio terapię anty-TNF α .
- Po etapie indukcji leczenia trwającym 8 tyg. pacjentów, którzy w ramach indukcji otrzymali UST, podzielono na dwie grupy w zależności od uzyskania odpowiedzi, i w obrębie każdej z tych grup przed rozpoczęciem dalszego podtrzymującego przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy, dawkę UST otrzymaną w fazie indukcji oraz obecność remisji w 6. tyg. (dotyczy to grupy pacjentów z uzyskaną odpowiedzią na leczenie w fazie indukcji). Z kolei pacjenci, którzy w okresie indukcji byli leczeni BSC, w fazie podtrzymania zostali włączeni do otwartej części badania bez randomizacji (Rysunek 5).

Badanie UNITI 1 oraz IM-UNITI

- Badania UNITI–1 i IM-UNITI zostały zaprojektowane jako randomizowane, podwójnie zaślepiene, wieloośrodkowe próby kliniczne (typ IIA wg AOTMiT).
- Ryzyko błędu systematycznego w obu badaniach oceniono jako niskie, z wyjątkiem oceny kompletności danych (ryzyko niejasne; Aneks C.3).
- W badaniu UNITI-1, dotyczącym fazy indukcji, przed rozpoczęciem leczenia przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją ze względu na region (Azja, Europa Wschodnia lub reszta świata), nasilenie ChLC (CDAI \leq 300 lub $>$ 300) i obecność wstępnej odpowiedzi na uprzednie leczenie anty-TNF α (obecna lub brak).
- Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne w ramach badania UNITI–1, zostali następnie zakwalifikowani do leczenia podtrzymującego w ramach badania IM-UNITI, w którym zastosowano randomizację ze stratyfikacją w zależności od dawki UST w fazie indukcji oraz obecności remisji w momencie rozpoczynania fazy podtrzymania. Badanie IM-UNITI obejmowało pacjentów włączonych zarówno do badania UNITI-1 (uwzględnionego w niniejszej analizie), jak i do badania

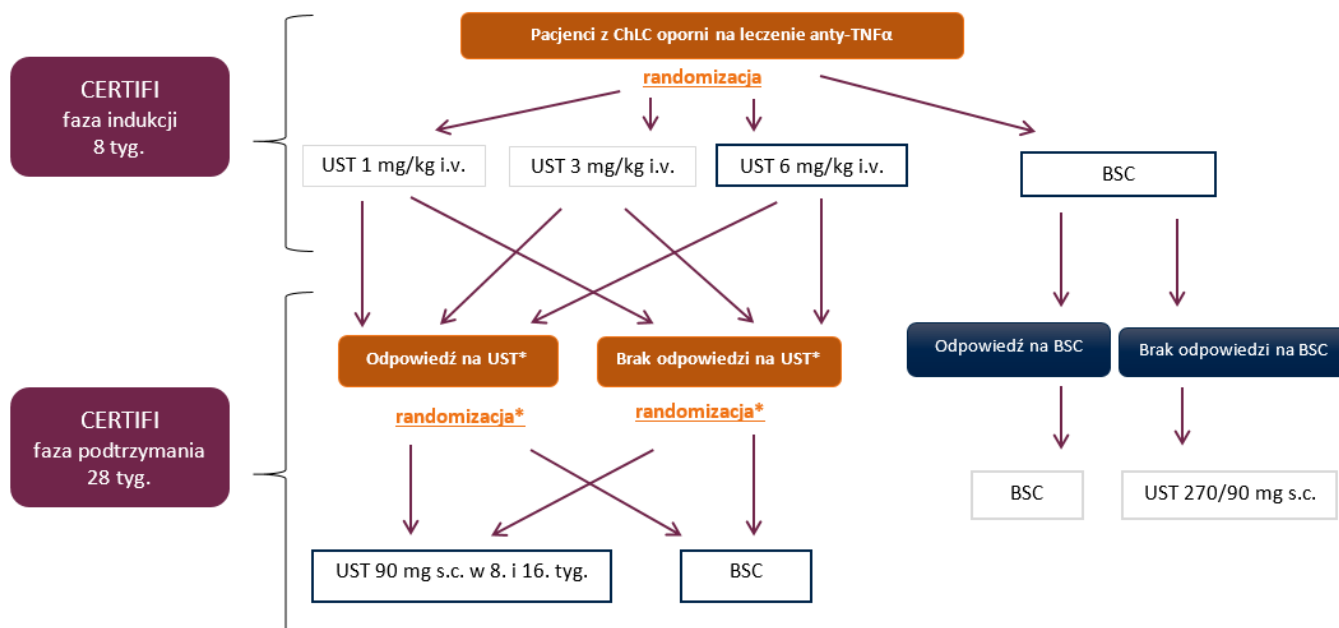
UNITI-2 (wykluczonego z analizy ze względu na brak wymogu uprzedniego nieskutecznego leczenia anty-TNFα). Z kolei pacjenci, którzy w okresie indukcji byli leczeni BSC, a także pacjenci leczeni w fazie indukcji UST, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczeniu, w fazie podtrzymania zostali włączeni do otwartej części badania bez randomizacji (Rysunek 4).

Rysunek 4. Schemat badania UNITI-1 i IM-UNITI



* Badanie IM-UNITI obejmuje pacjentów włączonych do badania UNITI-1 (uwzględnionego w analizie), a także pacjentów włączonych do badania UNITI-2 (wykluczonego z analizy ze względu na brak wymogu niepowodzenia uprzedniego leczenia anty-TNFα)

Rysunek 5.
Schemat badania CERTIFI



*Osobna randomizacja pacjentów z oraz bez odpowiedzi na indukcyjną UST. Analiza skuteczności jedynie dla chorych z odpowiedzią na indukcyjną UST, analiza bezpieczeństwa dla chorych z i bez odpowiedzi na indukcyjną UST.

3.3.2. Badania dla ADA

Do analizy klinicznej włączono 4 badania randomizowane, w ramach których porównano ADA z BSC:

- badanie GAIN obejmujące fazę indukcyjną leczenia oraz jego przedłużenie (GAIN/ADHERE),
- badanie Watanabe 2012 obejmujące fazę indukcyjną oraz fazę podtrzymania leczenia,
- badanie EXTEND obejmujące fazę indukcyjną oraz fazę podtrzymania leczenia,
- badanie CHARM/ADHERE obejmujące fazę indukcyjną oraz fazę podtrzymania leczenia.

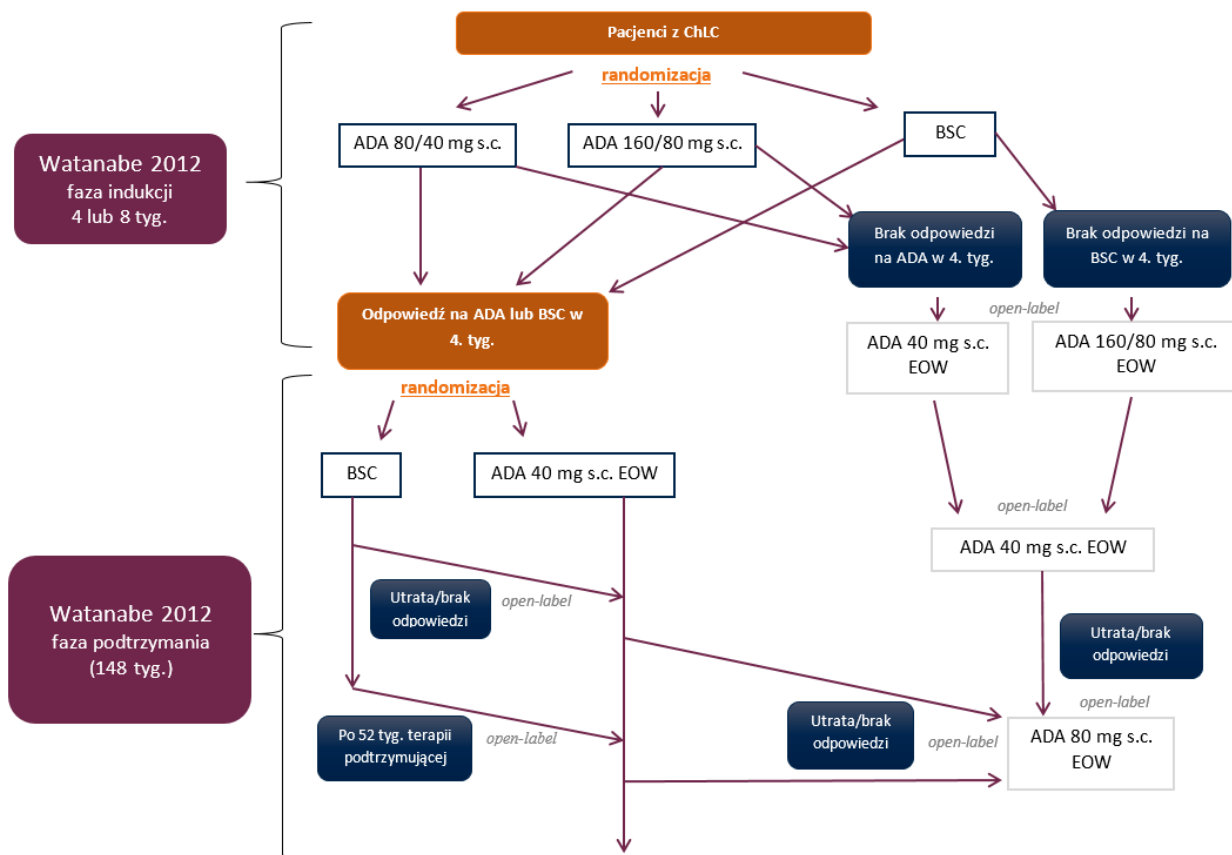
Badania GAIN, Watanabe 2012, EXTEND oraz CHARM/ADHERE

- Wszystkie badania zostały zaprojektowane jako randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badania kliniczne (typ IIA wg AOTMiT).
- Ryzyko błędów systematycznych w badaniu:
 - GAIN zostało ocenione jako niskie, z wyjątkiem oceny kompletności danych (ryzyko niejasne),
 - Watanabe 2012 w obu fazach badania zostało ocenione jako niskie odnośnie do selektywnego raportowania wyników lub innych błędów systematycznych, natomiast w pozostałych kategoriach określono je jako niejasne,
 - EXTEND zostało ocenione jako niskie odnośnie do zaślepienia oceny wyników, selektywnego raportowania wyników lub innych błędów systematycznych, natomiast w pozostałych kategoriach ryzyko oceniono jako niejasne,
 - CHARM/ADHERE zostało ocenione jako niskie w większości kategorii, z wyjątkiem oceny wystąpienia błędów systematycznych związanego z zaślepieniem pacjentów i personelu

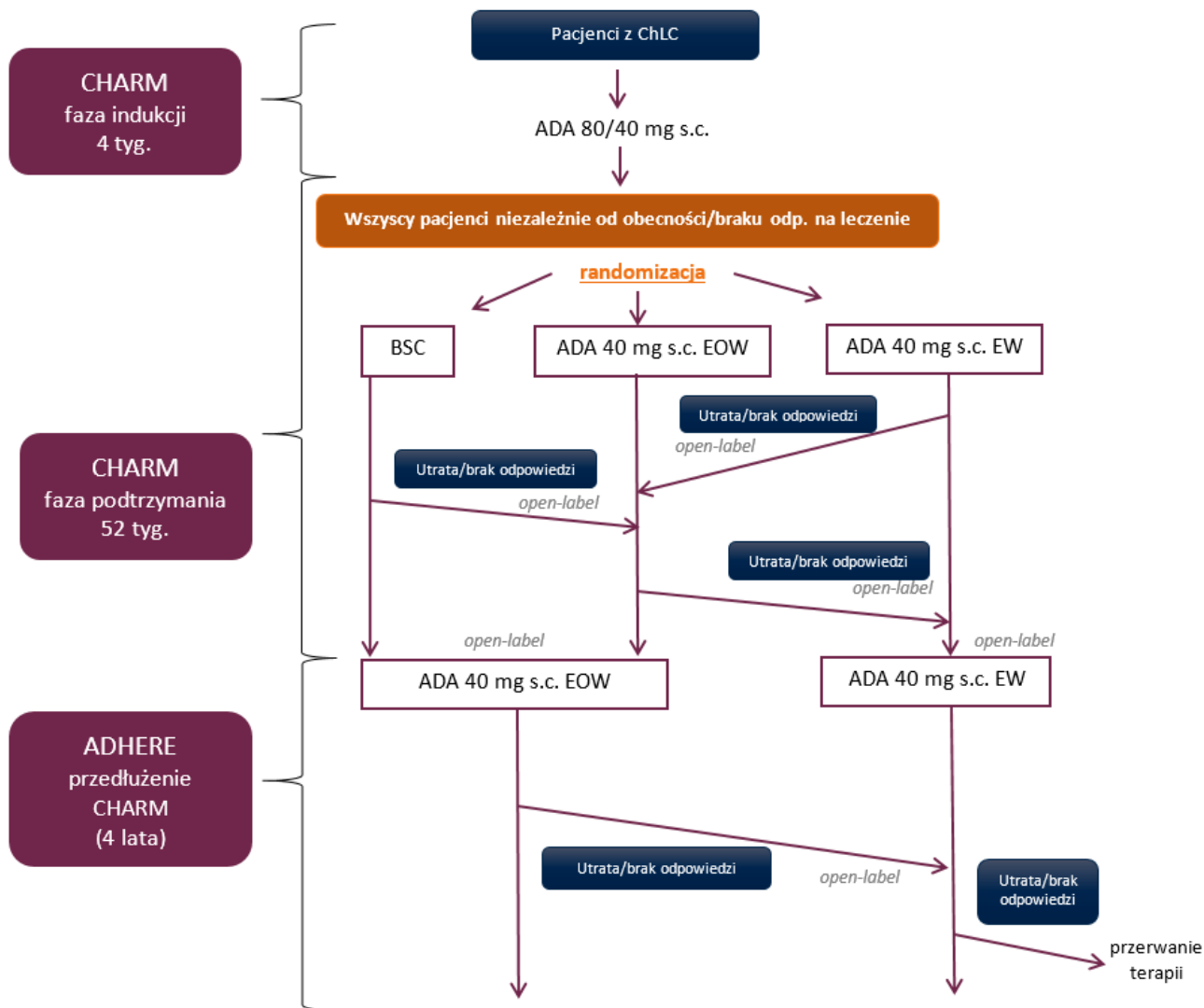
medycznego, zaślepieniem oceny wyników oraz kompletnością danych, które określono jako niejasne (Aneks C.3).

- W ramach badania GAIN pacjenci zostali zrandomizowani do grupy ADA lub BSC. Pacjenci z obu grup (ADA i BSC), którzy zakończyli udział w badaniu GAIN (4 tygodnie fazy indukcji) mogli rozpocząć fazę podtrzymania z zastosowaniem ADA w ramach otwartego przedłużenia badania GAIN/ADHERE (Rysunek 8).
- W ramach badania Watanabe 2012 przed rozpoczęciem fazy indukcji leczenia przeprowadzono randomizację do grup ADA lub BSC. Następnie w 4. tygodniu trwania terapii pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie ADA lub BSC zostali zrandomizowani do leczenia podtrzymującego z zastosowaniem ADA lub BSC (Rysunek 6).
- W ramach badania EXTEND wszyscy pacjenci w fazie indukcji otrzymywali ADA. Następnie, po 4 tygodniach fazy indukcji, wszystkich pacjentów zrandomizowano w ramach fazy podtrzymania do grup leczonych ADA lub BSC (Rysunek 9).
- W ramach badania CHARM/ADHERE wszyscy pacjenci w fazie indukcji otrzymywali ADA, a następnie przed rozpoczęciem fazy podtrzymania przeprowadzono randomizację do grup ADA lub BSC ze stratyfikacją ze względu na obecność odpowiedzi na leczenie ADA w fazie indukcji (Rysunek 7).

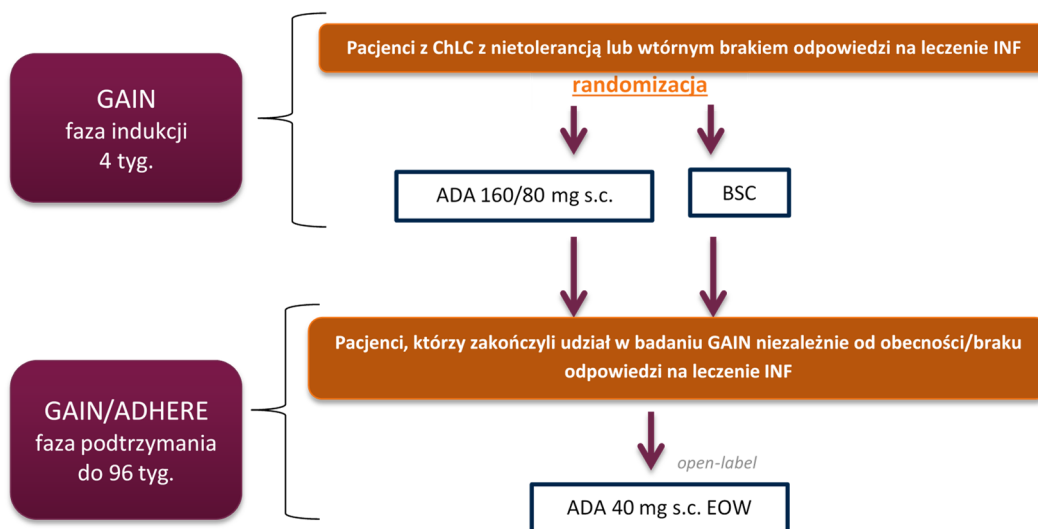
Rysunek 6.
Schemat badania Watanabe 2012



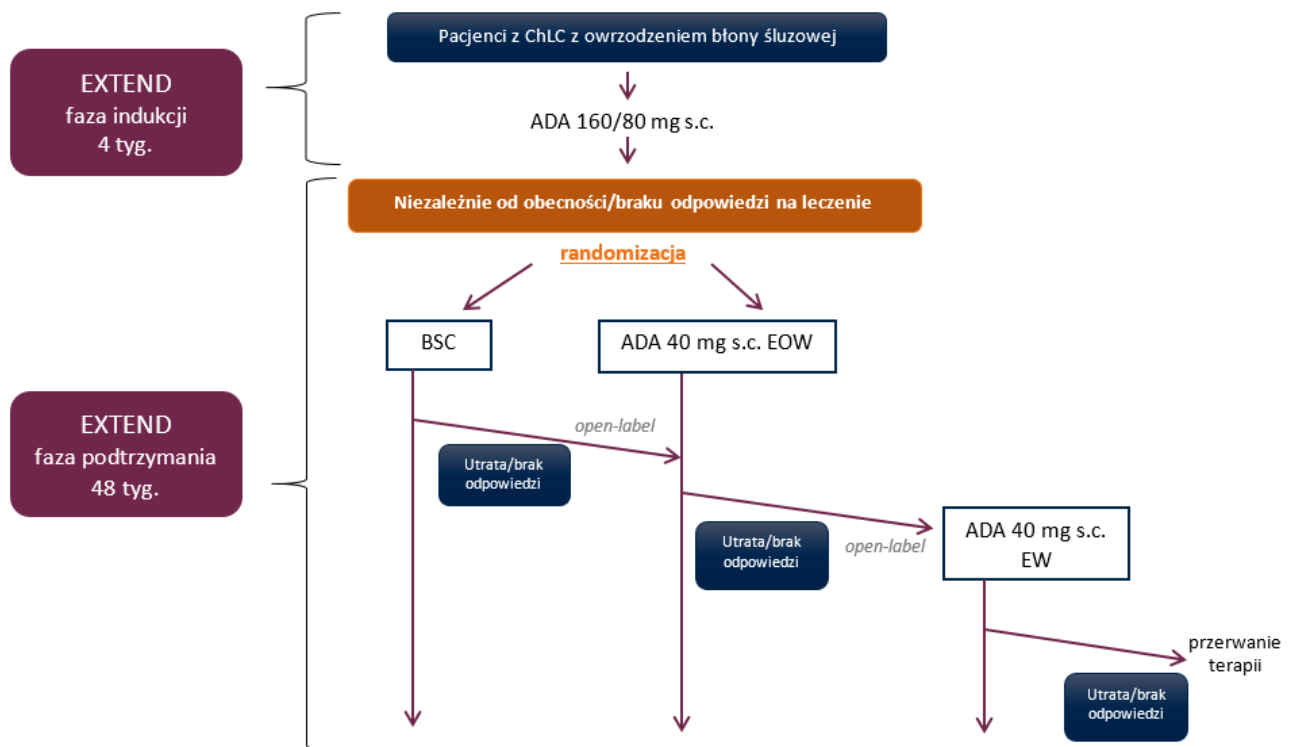
Rysunek 7.
Schemat badania CHARM/ADHERE



Rysunek 8.
Schemat badania GAIN i GAIN/ADHERE



Rysunek 9.
Schemat badania EXTEND



3.4. Analiza homogeniczności

W niniejszym rozdziale przedstawiono ocenę homogeniczności, której celem była ocena możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego UST vs ADA przez wspólną grupę referencyjną BSC (metodą Büchera). Z uwagi na odmienny charakter terapii oraz metodyki badań analizę przeprowadzono oddzielnie dla fazy indukcji oraz oddzielnie dla fazy podtrzymania. Szczegółowe wyniki analizy homogeniczności przedstawiono w Aneksie C.4.

3.4.1. Faza indukcji

W analizie homogeniczności dla fazy indukcji uwzględniono:

- 2 badania dotyczące porównania UST vs BSC (CERTIFI oraz UNITI-1),
- 2 badania dotyczące porównania ADA vs BSC (GAIN oraz Watanabe 2012).

Analiza homogeniczności wykazała, że badania dla fazy indukcji były spójne odnośnie do metodyki, ocenianych punktów końcowych oraz wyników skuteczności dla grupy referencyjnej. Zidentyfikowano jednak rozbieżności odnośnie do populacji oraz czasu trwania terapii mające wpływ na ocenę bezpieczeństwa leczenia (Tabela 5).

W badaniach dla UST wszyscy pacjenci byli uprzednio leczeni ≥ 1 anty-TNF α , przy czym włączano pacjentów niezależnie od rodzaju odpowiedzi uzyskanej na anty-TNF α , tj. włączani byli pacjenci wykazujący pierwotny lub wtórny brak odpowiedzi na leczenie anty-TNF α , a także pacjenci ze

stwierdzoną nietolerancją anti-TNF α . W badaniach dla ADA populacja była zróżnicowana pod względem stwierdzonej nieskuteczności anti-TNF α . Badanie (GAIN) odpowiadało populacji docelowej, gdyż wszyscy pacjenci byli uprzednio leczeni ≥ 1 anti-TNF α . W badaniu Watanabe 2012 wcześniejszą ekspozycję na anti-TNF α odnotowano u 58% pacjentów (niepowodzenie anti-TNF α). Zaprezentowano co prawda wyniki dla podgrupy pacjentów, która wcześniej była leczona anti-TNF α , jednak pochodzą one z analizy post-hoc, która ma mniejszą wiarygodność niż analiza zaplanowana a priori. W związku z powyższym wyniki z badania Watanabe 2012 nie będą metaanalizowane z wynikami badania GAIN, a podstawowym źródłem do wnioskowania o ADA w fazie indukcji będzie badanie GAIN, jako bardziej wiarygodne i bliższe populacji docelowej.

Co istotne, w żadnym z badań dla ADA nie włączano pacjentów z pierwotnym brakiem odpowiedzi na uprzednią terapię anti-TNF α , co powoduje, że populacja z badań dla UST dopuszczająca również taką grupę pacjentów obejmuje populację trudniejszą w leczeniu, co stanowi jednak obciążenie populacji leczonej ocenianą interwencją, co ma charakter konserwatywny.

Ponadto, zidentyfikowano różnice w czasie trwania faz indukcji UST oraz ADA, który dla UST był dwa razy dłuższy niż dla ADA (8 tyg. i 4 tyg.), co jest związane ze specyfiką terapii – ich działaniem i zarejestrowanym schematem dawkowania. Ze względu na mechanizm działania ocenianych leków, ich wiarygodne porównanie w zakresie skuteczności w fazie indukcji powinno uwzględniać czas leczenia przypisany do odpowiedniej terapii (UST 8 tyg., ADA 4 tyg.), a nie wspólny punkt pomiaru. Jednakże w kwestii bezpieczeństwa porównanie obu terapii jest obciążone bardzo niską wiarygodnością i niepewnością ze względu na dwukrotnie dłuższy czas gromadzenia danych dla UST w porównaniu z ADA odnośnie do wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

W związku z powyższym uznano, że przeprowadzenie porównania pośredniego UST vs ADA z dostosowaniem metodą Büchera jest zasadne dla oceny skuteczności terapii. Z kolei analiza bezpieczeństwa ze względu na znaczne różnice w okresie obserwacji pacjentów będzie obejmować porównanie pośrednie bez dostosowania, w postaci zestawienia tabelarycznego.

Tabela 5.
Heterogeniczność populacji w badaniach włączonych do analizy klinicznej – faza indukcji

UST vs BSC	ADA vs BSC
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci leczeni uprzednio ≥ 1 terapią anti-TNFα (CERTIFI, UNITI-1) 	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci leczeni uprzednio ≥ 1 terapią anti-TNFα (GAIN) populacja mieszana odnośnie do wcześniejszej ekspozycji na anti-TNFα w badaniu Watanabe 2012 (dostępne analizy post-hoc dla podgrupy pacjentów, która wcześniej była leczona anti-TNFα, tj. 57–59% populacji)
<ul style="list-style-type: none"> włączano pacjentów niezależnie od wcześniejszej odpowiedzi na leczenie anti-TNFα (CERTIFI, UNITI-1) – uwzględniano zarówno pierwotny lub wtórny brak odpowiedzi na leczenie anti-TNFα lub nietolerancję anti-TNFα 	<ul style="list-style-type: none"> wykluczano pacjentów z pierwotnym brakiem odpowiedzi na leczenie anti-TNFα (GAIN, Watanabe 2012) – uwzględniano wtórny brak odpowiedzi na leczenie anti-TNFα lub nietolerancję anti-TNFα
<ul style="list-style-type: none"> czas terapii i zbierania danych odnośnie do bezpieczeństwa w fazie indukcji –8 tygodni 	<ul style="list-style-type: none"> czas terapii i zbierania danych odnośnie do bezpieczeństwa w fazie indukcji –4 tygodnie

3.4.2. Faza podtrzymania

W analizie homogeniczności dla fazy podtrzymania uwzględniono:

- 2 badania dotyczące porównania UST vs BSC (CERTIFI oraz IM-UNITI),
- 5 badań dotyczących porównania ADA vs BSC (Watanabe 2012, EXTEND, CHARM/ADHERE oraz GAIN i jego przedłużenie GAIN/ADHERE).

Badania włączone do analizy klinicznej obejmujące leczenie w fazie podtrzymania były homogenne pod względem metodyki. Zaobserwowano jednak dużą heterogeniczność odnośnie do populacji, schematów dawkowania oraz czasu leczenia, a także odnośnie do wyników dla grupy referencyjnej (Tabela 6).

Populacja

W ramach doniesień oceniających UST i BSC, w pierwszym z badań (CERTIFI) wszyscy pacjenci, natomiast drugim badaniu (IM-UNITI) jedynie niecała połowa chorych (44–46%) była nieskutecznie leczona przynajmniej 1 anty-TNF α . Z kolei w badaniach dla ADA pacjenci leczeni uprzednio przynajmniej jednym anty-TNF α stanowili trochę ponad połowę populacji (47–57% w badaniu EXTEND, 49–57% w badaniu CHARM/ADHERE, 52–56% w badaniu Watanabe 2012. W publikacjach do badań nie odnaleziono wyników dla podgrup leczonych uprzednio anty-TNF α , z wyjątkiem jednego punktu końcowego z badań IM-UNITI i CHARM/ADHERE (remisja ChLC). W badaniu GAIN oraz jego przedłużeniu GAIN/ADHERE kryterium włączenia stanowiło uprzednie leczenie anty-TNF α (100% pacjentów). W badaniach tych nie podano jednak szczegółowych danych dotyczących liczby stosowanych leków.

Do fazy podtrzymania leczenia w badaniach dla UST włączano pacjentów leczonych w fazie indukcji kilkoma różnymi dawkami UST (1, 3 lub 6 mg/kg w badaniu CERTIFI, 130 mg lub 6 mg/kg w badaniu IM-UNITI), z których tylko jedna dawka jest zarejestrowana przez EMA – 6 mg/kg. W obu badaniach nie odnaleziono informacji odnośnie o odsetku chorych dawką 6 mg/kg w fazie indukcji. W ramach badań dla ADA włączano natomiast pacjentów, którzy w ramach fazy indukcji byli leczeni dwoma różnymi schematami dawkowania (80/40 mg lub 160/80 mg), jednak oba z nich są dopuszczone przez EMA i możliwe do stosowania w praktyce klinicznej.

W badaniach dla UST do randomizowanych części w fazie podtrzymania włączono pacjentów, którzy otrzymali odpowiedź na leczenie UST w fazie indukcji (IM-UNITI, CERTIFI), z kolei w badaniach dla ADA do randomizowanych części w fazie podtrzymania włączano pacjentów:

- którzy uzyskali odpowiedź na leczenie ADA lub BSC w fazie indukcji (Watanabe 2012),
- niezależnie od obecności/braku odpowiedzi na leczenie ADA w fazie indukcji (EXTEND, CHARM/ADHERE, GAIN/ADHERE), ale w jednym z badań randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją ze względu na obecność/brak odpowiedzi na leczenie ADA (CHARM/ADHERE).

Schemat dawkowania i okres leczenia

W fazie podtrzymania stosowano UST w formie iniekcji podskórnych w dawce 90 mg. W badaniu CERTIFI pacjenci przyjęli jedynie dwie dawki leku – w 8. i 16. tygodniu od rozpoczęcia leczenia indukcyjnego, natomiast w badaniu IM-UNITI pacjentów zrandomizowano do 2 grup, w których pacjenci przyjmowali UST co 8 lub co 12 tyg. (najdłuższy dostępny okres leczenia wynosi 100 tyg.). We wszystkich badaniach w fazie podtrzymania (Watanabe 2012, EXTEND oraz GAIN/ADHERE i CHARM/ADHERE) stosowano iniekcje podskórne ADA w dawce 40 mg EOW, natomiast w jednym z badań (CHARM/ADHERE) pacjentów zrandomizowano ponadto do grup ADA w dawce 40 mg EOW oraz ADA w dawce 40 mg EW. Okres leczenia w fazie podtrzymania w badaniu GAIN/ADHERE i EXTEND wynosił odpowiednio 44 i 48 tyg., w badaniu Watanabe 2012 148 tyg., natomiast w badaniu CHARM/ADHERE 4 lata.

Okresy leczenia ADA możliwe do porównania z UST wynoszą:

- 4 tyg. terapii ADA – do porównania z 6 oraz 8 tyg. terapii UST,
- 12 tyg. terapii ADA – do porównania z 16 tyg. terapii UST,
- 48–56 tyg. terapii ADA – do porównania z 52 tyg. terapii UST,
- 92–116 tyg. terapii ADA – do porównania z 100 tyg. terapii UST.

Zarówno w fazie indukcji, jak i podtrzymania u wszystkich pacjentów dopuszczano stosowanie stałych dawek leków, do których należały:

- GKS (prednizolon lub budezonid),
- immunosupresanty (azatiopryna, merkaptopuryna lub metotreksat),
- aminosalicylany (mesalamina lub sulfalazyna, w przypadku badania GAIN/ADHERE również kwas aminosalicylowy, balsalazyd i olsalazyna),
- antybiotyki.

Leki te były stosowane zarówno u pacjentów leczonych UST, ADA, jak i w grupie kontrolnej BSC (w grupie BSC były podawane łącznie z placebo (PLC)). W badaniach dla UST lekami najczęściej stosowanymi jako kointerwencje były GKS (43–55%), natomiast w badaniach dla ADA leki te stosowało 12–45% chorych. Z kolei odsetki pacjentów leczonych immunosupresantami były niższe w badaniach dla UST w porównaniu do badań dla ADA (23–39% vs 28–51%). Odsetek chorych leczonych ASA w badaniach dla UST wynosił 18–37%, natomiast w badaniach dla ADA 14–100%.

Wyniki dla grupy referencyjnej

W badaniach dla UST, wśród pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne, odsetki chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie BSC w 52–56 tyg. terapii fazy podtrzymania były znacznie wyższe niż w badaniach dla ADA (CDAI100 w grupie BSC: 44% oraz 9–16%), podobnie jak odsetki pacjentów uzyskujących remisję choroby (odpowiednio 36% vs 9–12%).

Wnioski

W związku z powyższymi rozbieżnościami uznano, że w fazie podtrzymania badania cechują się zbyt dużą heterogenicznością, by można było przeprowadzić porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera. W fazie podtrzymania przeprowadzone zostanie zatem porównanie pośrednie bez dostosowania, w postaci zestawienia tabelarycznego.

Tabela 6.
Heterogeniczność w badaniach włączonych do analizy klinicznej – faza podtrzymania

Obszar	UST vs BSC	ADA vs BSC
	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci w badaniu UNITI-1 leczeni uprzednio ≥ 1 terapią anti-TNFα, pacjenci w badaniu UNITI-2* nieleczeni uprzednio żadnym anti-TNFα stanowili 62–73%, pozostali byli skutecznie leczeni anti-TNFα badanie IM-UNITI obejmowało pacjentów włączonych do badania UNITI-1 oraz UNITI-2* – opornych na leczenie anti-TNFα stanowiła niecała połowa chorych (44–46%) 	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci leczeni uprzednio anti-TNFα stanowili tylko trochę ponad połowę populacji (47–57% w badaniu EXTEND, 49–57% w badaniu CHARM/ADHERE, 52–56% w badaniu Watanabe 2012, tylko w jednym badaniu stanowili 100% (GAIN/ADHERE)
	<ul style="list-style-type: none"> włączano pacjentów niezależnie od wcześniejszej odpowiedzi na leczenie anti-TNFα (pierwotna, wtórna) 	<ul style="list-style-type: none"> wykluczano pacjentów z pierwotnym brakiem odpowiedzi na leczenie anti-TNFα
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> populacja mieszana odnośnie do schematu leczenia w indukcji, tj. UST w dawce 1, 3 lub 6 mg/kg w badaniu CERTIFI, UST w dawce 130 mg lub 6 mg/kg w badaniu IM-UNITI (zarejestrowany jedynie 6 mg/kg) 	<ul style="list-style-type: none"> populacja mieszana odnośnie do schematu leczenia w indukcji, tj. ADA w dawce 80/40 lub 160/80 mg (oba zarejestrowane)
	<ul style="list-style-type: none"> do randomizowanych części oraz analizy wyników włączano pacjentów z odpowiedzią na leczenie indukcyjne 	<ul style="list-style-type: none"> do randomizowanych części włączano pacjentów z odpowiedzią na leczenie indukcyjne (Watanabe 2012) lub niezależnie od obecności/braku odpowiedzi na leczenie indukcyjne (EXTEND, CHARM/ADHERE), przy czym w badaniu CHARM/ADHERE randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją ze względu na obecność/brak odpowiedzi na leczenie indukcyjne
	<ul style="list-style-type: none"> w procesie randomizacji uwzględniano wyłącznie odpowiedź pacjentów na leczenie aktywne UST (pacjenci leczeni BSC kierowani do otwartej części badania niezależnie od odpowiedzi) 	<ul style="list-style-type: none"> w badaniu Watanabe 2012 randomizowano pacjentów z odpowiedzią na indukcję ADA lub BSC w pozostałych badaniach randomizowano pacjentów leczonych wcześniej ADA
Schematy leczenia	<ul style="list-style-type: none"> UST co 8 tyg. w badaniu CERTIFI, randomizacja do 2 grup tj. UST co 8 lub co 12 tyg. w badaniu IM-UNITI 	<ul style="list-style-type: none"> ADA w dawce 40 mg co dwa tygodnie (EOW) lub 40 mg co tydzień (EW)
Okres leczenia	<ul style="list-style-type: none"> dwie dawki UST (w 8. i 16. tyg. od rozpoczęcia leczenia indukcyjnego) w badaniu CERTIFI, najdłuższy możliwy do analizy okres leczenia 100 tyg. (badanie w toku, przewidywany okres leczenia wynosi 5 lat) w badaniu IM-UNITI 	<ul style="list-style-type: none"> okres leczenia 48 tyg. (EXTEND), 96 tyg. (GAIN/ADHERE), 148 tyg. (Watanabe 2012) lub 4 lata (CHARM/ADHERE, w celu porównania z UST w analizie wykorzystano wyniki dla 116 tyg.)^a
Wyniki dla grupy referencyjnej BSC	<ul style="list-style-type: none"> CDAI100 w 52 tyg: 44% (pacjenci z odpowiedzią na leczenie indukcyjne), remisja choroby w 52 tyg: 36% (pacjenci z odpowiedzią na leczenie indukcyjne) 	<ul style="list-style-type: none"> CDAI100 w 56 tyg: 9–16% (pacjenci z odpowiedzią na leczenie indukcyjne), remisja choroby w 56 tyg: 9–22% (pacjenci z odpowiedzią na leczenie indukcyjne)

* UNITI-2: badanie wykluczone z analizy klinicznej, ponieważ w kryteriach włączenia nie wymagano od pacjentów uprzedniego leczenia anti-TNF α . Jednak pacjentów z tego badania włączono do badania IM-UNITI, uwzględnionego w analizie klinicznej.

a) Faza podtrzymania trwała 52 tyg. + badanie zostało przedłużone o długoterminową analizę obejmującą 4 lata terapii ADA (najdłuższy okres leczenia uwzględniony w niniejszej analizie to 116 tyg. – jest to okres umożliwiający porównanie z UST).

4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

4.1. Faza indukcji

4.1.1. Skuteczność terapii

Stosowanie UST w porównaniu z BSC wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem nasilenia ChLC mierzonym w skali CDAI. Po 8 tyg. terapii indukcyjnej w grupie UST ponad 2-krotnie wyższy, niż w ramieniu BSC, był odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie (40% vs 19%), a także odsetek pacjentów uzyskujących remisję choroby (20% vs 8%; Tabela 7; Tabela 8).

Analiza porównawcza wskazuje, że UST cechuje się podobnym wpływem jak ADA na zmniejszenie nasilenia ChLC. W analizie pośredniej metodą Büchera nie odnotowano różnic pomiędzy UST i ADA odnośnie do szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie i remisji choroby (Tabela 7; Tabela 8).

Tabela 7.
Odpowiedź na leczenie oraz remisja choroby w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania UST vs BSC oraz UST vs ADA

Badanie(a)	OL [tyg.]	UST vs BSC			Badanie(a)	OL [tyg.]	ADA vs BSC			UST vs ADA*
		n/N (%)		OR [95%CI]			n/N (%)		OR [95%CI]	
CDAI100: ≥100 pkt. spadek wyniku w CDAI**										
CERTIFI, UNITI-1	6	136/380 (36%)	84/379 (22%)	1,96 [1,42; 2,70]	GAIN 160/80	4	61/159 (38%)	41/166 (25%)	1,90 [1,18; 3,05]	1,03 [0,58; 1,83]
CERTIFI, UNITI-1	8	151/380 (40%)	73/379 (19%)	2,76 [1,99; 3,83]		4	61/159 (38%)	41/166 (25%)	1,90 [1,18; 3,05]	1,45 [0,82; 2,59]
CDAI70: ≥70 pkt. spadek wyniku w CDAI										
CERTIFI, UNITI-1	6	171/380 (45%)	113/379 (30%)	1,93 [1,43; 2,60]	GAIN 160/80	4	82/159 (52%)	56/166 (34%)	2,09 [1,34; 3,27]	0,92 [0,54; 1,58]
CERTIFI, UNITI-1	8	192/380 (51%)	108/379 (28%)	2,73 [1,54; 4,84]^R		4	82/159 (52%)	56/166 (34%)	2,09 [1,34; 3,27]	1,31 [0,63; 2,70]
Remisja choroby: CDAI <150										
CERTIFI, UNITI-1	6	62/380 (16%)	36/379 (9%)	1,85 [1,20; 2,87]	GAIN 160/80	4	34/159 (21%)	12/166 (7%)	3,49 [1,73; 7,02]	0,53 [0,23; 1,21]
CERTIFI, UNITI-1	8	76/380 (20%)	32/379 (8%)	2,71 [1,74; 4,21]		4	34/159 (21%)	12/166 (7%)	3,49 [1,73; 7,02]	0,78 [0,34; 1,78]

* Porównanie pośrednie. ** W badaniach dla UST: CDAI100 oznaczało ≥100 pkt. spadek wyniku w CDAI, a chorzy z CDAI 248 pkt. mieli odp. na leczenie w przypadku, gdy wynik CDAI <150 pkt. W badaniach dla ADA: CDAI100 oznaczało ≥100 pkt. spadek wyniku w CDAI.

a) Wyniki analizy *post-hoc* dla podgrupy chorych leczonych uprzednio ≥1. Anty-TNFα; populacja azjatycka (Japończycy).

Tabela 8.
Zmiana wartości wskaźnika CDAI w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania UST vs BSC oraz UST vs ADA

Badanie	OL [tyg.]	UST vs BSC					Badanie	OL [tyg.]	ADA vs BSC				UST vs ADA*	
		N	Średnia zmiana (SD)		MD [95%CI]	N			Średnia zmiana (SD)		MD [95%CI]	MD [95%CI]		
CERTIFI	6	131	132	-75,1 (94,35)	-34,3 (83,56)	-40,80 [-62,35; -19,25]	GAIN 160/80	4	159	166	226,0** (bd) ^b	264,0** (bd) ^c	-49 [bd]	8,2 [bd]
UNITI-1	6	249	247	-59,0 (bd) ^a	-32,0 (bd) ^a	-27,0 ^a		4	159	166	226,0** (bd) ^b	264,0** (bd) ^c	-49 [bd]	8,2 [bd]
CERTIFI	8	131	132	-85,3 (100,51)	-31,7 (78,38)	-53,60 [-75,40; -31,80]	GAIN 160/80	4	159	166	226,0** (bd) ^b	264,0** (bd) ^c	-49 [bd]	-4,6 [bd]
UNITI-1	8	249	247	-69,0 (bd) ^a	-17,0 (bd) ^a	-52,0 ^a		4	159	166	226,0** (bd) ^b	264,0** (bd) ^c	-49 [bd]	-4,6 [bd]

* Porównanie pośrednie. ** – wartość końcowa (brak danych o zmianie wartości wskaźnika CDAI); a) Mediana/różnica median.

b) Wartość końcowa (wartość wyjściowa wynosiła 313,0 (bd)), oprócz średniej z wykresu odczytano także wartości 210,66; 239,45, jednak w publikacji nie wskazano czy podane wartości to SE, SD czy 95%CI.

c) Wartość końcowa (wartość wyjściowa wynosiła 313,0 (bd)), oprócz średniej z wykresu odczytano także wartości 251,96; 278,10, jednak w publikacji nie wskazano czy podane wartości to SE, SD czy 95%CI.

4.1.2. Jakość życia

Wśród pacjentów leczonych UST w porównaniu z BSC odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza IBDQ (Tabela 9). Istotna klinicznie poprawa jakości życia (≥ 16 -punktowa poprawa wyniku w IBDQ) wystąpiła aż u 55% pacjentów leczonych UST, podczas gdy tego rodzaju zmianę zaobserwowano jedynie u 33–36% leczonych BSC ($p < 0,001$). Stosowanie UST w porównaniu z BSC wiązało się też z istotną klinicznie poprawą jakości życia w obszarze obejmującym funkcjonowanie psychiczne, oceniane przy użyciu kwestionariusza SF-36 (Tabela 10).

W przeciwieństwie do UST, stosowanie ADA nie było związane z istotną statystycznie poprawą jakości życia zarówno mierzoną przy użyciu kwestionariusza SF-36, jak również przy wykorzystaniu kwestionariusza IBDQ. Analiza porównawcza metodą Büchera nie wykazała znamienych różnic pomiędzy UST i ADA odnośnie do jakości życia pacjentów.

Tabela 9.
Zmiana w jakości życia pacjentów ocenianej wg IBDQ i SF-36 w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania UST vs BSC oraz UST vs ADA

Lek	Badanie	OL [tyg.]	UST/ADA vs BSC					UST vs ADA*
			N	Średnia zmiana (SD)		MD [95%CI]	MD [95%CI]	
IBDQ								
UST	UNITI-1	8	248	244	22,1 (28,6) ^b	11,9 (26,5) ^b	10,20 [5,33; 15,07]	-4,9 [-12,86; 3,06]
ADA	GAIN 160/80	4	159	166	30,2 (30,75) ^c	15,1 (26,99) ^c	15,10 [8,80; 21,40]	
SF-36, komponenta fizyczna (PCS)								
UST	UNITI-1	8	232	223	3,57 (6,6) ^b	2,62 (6,5) ^b	0,95 [-0,25; 2,15]	-1,25 [-3,30; 0,80]
ADA	GAIN 160/80	4	153	159	5,7 (8,15) ^c	3,5 (6,76) ^c	2,20 [0,54; 3,86]	
SF-36, komponenta psychiczna (MCS)								
UST	UNITI-1	8	232	223	4,86 (9,3) ^b	2,19 (8,5) ^b	2,67 [1,03; 4,31]	bd dla ADA

* Porównanie pośrednie.

a) Wynik dla populacji ogólnej obejmującej chorych nieleczonych, oraz leczonych uprzednio ≥ 1 . Anty-TNF α (58%); populacja azjatycka (Japończycy).

b) Na podstawie raportu NICE.

c) Na podstawie podsumowania raportu CSR.

Tabela 10.
Odsetek pacjentów uzyskujących istotną klinicznie poprawę w skali IBDQ i SF-36 w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania UST vs BSC

Badanie	OL [tyg.]	UST		BSC		UST vs BSC	
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	p*	
≥ 16-punktowa zmiana w skali IBDQ							
CERTIFI	6	72/131 (55%) ^a	44/132 (33%) ^a	2,44 [1,48; 4,02]	NNT = 5 [3; 11]	<0,001	
UNITI-1	8	136/248 (55%) ^b	89/244 (36%) ^b	2,11 [1,47; 3,03]	NNT = 6 [4; 11]	<0,001	
≥ 5-punktowa zmiana w skali SF-36, komponenta fizyczna (PCS)							
UNITI-1	8	81/232 (35%) ^b	67/223 (30%) ^b	1,25 [0,84; 1,85]	0,05 [-0,04; 0,13]	NS	

Badanie	OL [tyg.]	UST	BSC	UST vs BSC		
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	p*
≥5-punktowa zmiana w skali SF-36, komponenta psychiczna (MCS)						
UNITI-1	8	98/232 (42%) ^b	67/223 (30%) ^b	1,70 [1,16; 2,51]	NNT = 9 [5; 30]	<0,01

* Wartość p raportowana przez autorów badania

a) Na podstawie publikacji Feagan 2017c; raportowano jedynie odsetki, założono że była to analiza ITT.

b) Na podstawie raportu NICE.

4.1.3. Bezpieczeństwo terapii

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (AE) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (SAE) pomiędzy grupami pacjentów leczonych UST oraz BSC. Szczegółowa analiza wykazała, że u pacjentów leczonych UST ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby Crohn'a oraz ryzyko zaprzestania terapii z powodu AE było istotnie statystycznie niższe w porównaniu do BSC (Tabela 11).

Analiza porównawcza bez dostosowania wskazuje na zbliżony profil bezpieczeństwa UST oraz ADA. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była zbliżona dla obu terapii, podobnie jak częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Tabela 11).

Tabela 11.
Bezpieczeństwo leczenia w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania UST vs BSC oraz ADA vs BSC

Lek	Badanie(a)	OL [tyg.]	UST/ADA vs BSC		
			n/N (%)	OR [95%CI]	
AE ogółem					
UST	CERTIFI, UNITI-1	8	244/380 (64%)	253/377 (67%)	0,88 [0,65; 1,19]
ADA	GAIN 160/80	4	91/159 (57%)	121/166 (73%)	0,50 [0,31; 0,79]
SAE ogółem					
UST	CERTIFI, UNITI-1	8	27/380 (7%)	26/377 (7%)	1,03 [0,59; 1,81]
ADA	GAIN 160/80	4	2/159 (1%)	8/166 (5%)	0,25 [0,05; 1,20]
Zgony					
UST	CERTIFI, UNITI-1	8	0/380 (0%)	0/377 (0%)	ND
ADA	GAIN 160/80	4	0/159 (0%)	0/166 (0%)	ND
Zaprzestanie terapii z powodu AE					
UST	CERTIFI, UNITI-1	8	8/380 (2%)	19/377 (5%)	0,40 [0,17; 0,93]
ADA	GAIN 160/80	4	2/159 (1%)	4/166 (2%)	0,52 [0,09; 2,86]
AE związane z infuzją leku/AE w miejscu podania leku					
UST	CERTIFI, UNITI-1	8	16/380 (4%)	11/377 (3%)	1,47 [0,67; 3,21]
ADA	GAIN 160/80	4	17/159 (11%)	17/166 (10%)	1,05 [0,52; 2,14]
AE prowadzące do zgonu					
UST	CERTIFI, UNITI-1	8	0/380 (0%)	0/377 (0%)	ND

Lek	Badanie(a)	OL [tyg.]	UST/ADA vs BSC		
			n/N (%)		OR [95%CI]
ADA	GAIN 160/80	4	0/159 (0%)	0/166 (0%)	ND
Nowotwory złośliwe					
UST	UNITI-1	8	0/249 (0%) ^b	1/245 (1%) ^b	0,33 [0,01; 8,06]
ADA	GAIN 160/80	4	0/159 (0%) ^c	0/166 (0%) ^c	ND
Zakażenia					
UST	CERTIFI, UNITI-1	8	93/380 (24%)	90/377 (24%)	1,03 [0,74; 1,44]
ADA	GAIN 160/80	4	26/159 (16%)	39/166 (24%)	0,64 [0,37; 1,11]
Ciężkie zakażenia					
UST	CERTIFI, UNITI-1	8	12/380 (3%)	4/377 (1%)	3,04 [0,97; 9,50]
ADA	GAIN 160/80	4	0/159 (0%)	4/166 (2%)	0,11 [0,01; 2,12]
Gruźlica (tuberculosis)					
Brak danych dla UST, brak możliwości porównania z ADA					
Zakażenia oportunistyczne					
UST	UNITI-1	8	1/249 (<1%)	0/245 (0%)	2,96 [0,12; 73,11]
ADA	GAIN 160/80	4	0/159 (0%)	0/166 (0%)	ND
Zaostrzenie choroby Crohn'a					
UST	CERTIFI, UNITI-1	8	11/380 (3%)	37/377 (10%)	0,27 [0,14; 0,55]
ADA	GAIN 160/80	4	2/159 (1%)	15/166 (9%)	0,13 [0,03; 0,57]
Ból w miejscu podania					
Brak danych dla UST, brak możliwości porównania z ADA					
Ból brzucha					
UST	CERTIFI, UNITI-1	8	20/380 (5%)	22/377 (6%)	0,90 [0,48; 1,67]
ADA	GAIN 160/80	4	9/159 (6%)	12/166 (7%)	0,77 [0,32; 1,88]
Ból stawów					
UST	CERTIFI, UNITI-1	8	21/380 (6%)	23/377 (6%)	0,90 [0,49; 1,65]
ADA	GAIN 160/80	4	9/159 (6%)	3/166 (2%)	3,26 [0,87; 12,27]
Ból głowy					
UST	CERTIFI, UNITI-1	8	33/380 (9%)	30/377 (8%)	1,10 [0,66; 1,84]
ADA	GAIN 160/80	4	8/159 (5%)	12/166 (7%)	0,68 [0,27; 1,71]
Nudności					
Brak danych dla ADA, brak możliwości porównania z UST					
Zmęczenie					
UST	UNITI-1	8	9/249 (4%)	13/245 (5%)	0,67 [0,28; 1,60]
ADA	GAIN 160/80	4	7/159 (4%)	9/166 (5%)	0,80 [0,29; 2,21]
Zapalenie nosogardzieli					
Brak danych dla ADA, brak możliwości porównania z UST					

Lek	Badanie(a)	OL [tyg.]	UST/ADA vs BSC	
			n/N (%)	OR [95%CI]
Gorączka				
Brak danych dla ADA, brak możliwości porównania z UST				

a) Wyniki analizy *post-hoc* dla podgrupy chorych leczonych uprzednio ≥ 1 . Anty-TNF α ; populacja azjatycka (Japończycy).

b) Na podstawie raportu NICE.

c) Brak guzów łitych oraz nowotworów hematologicznych.

4.1.4. Analiza w podgrupach

W badaniu UNITI-1 dokonano stratyfikacji pacjentów ze względu na wyjściowy stopień nasilenia ChLC (wynik CDAI ≤ 300 vs >300 pkt). W obu badaniach dla UST wykazano, że UST w porównaniu z BSC powoduje istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów w obu analizowanych podgrupach (Tabela 12, Rysunek 10, Rysunek 11). Oznacza to, że efekty terapeutyczne uzyskane dla populacji z ChLC ujętej w badaniach UNITI-1 i CERTIFI odpowiadają efektom dla populacji węższej, zdefiniowanej w ramach niniejszej analizy klinicznej.

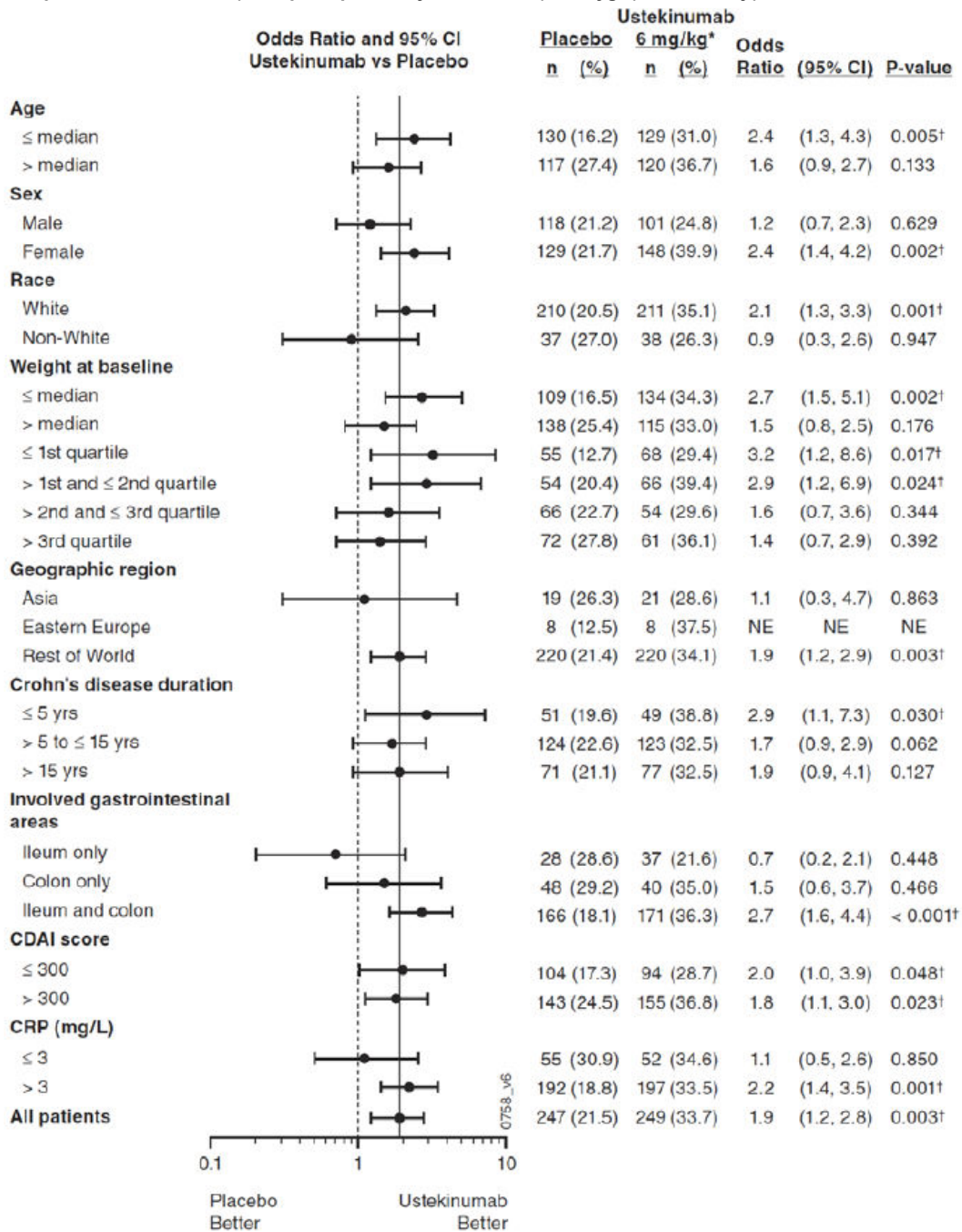
Tabela 12.

Analiza w podgrupach ze względu na wynik CDAI dla badań CERTIFI i UNITI-1 w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania UST vs BSC

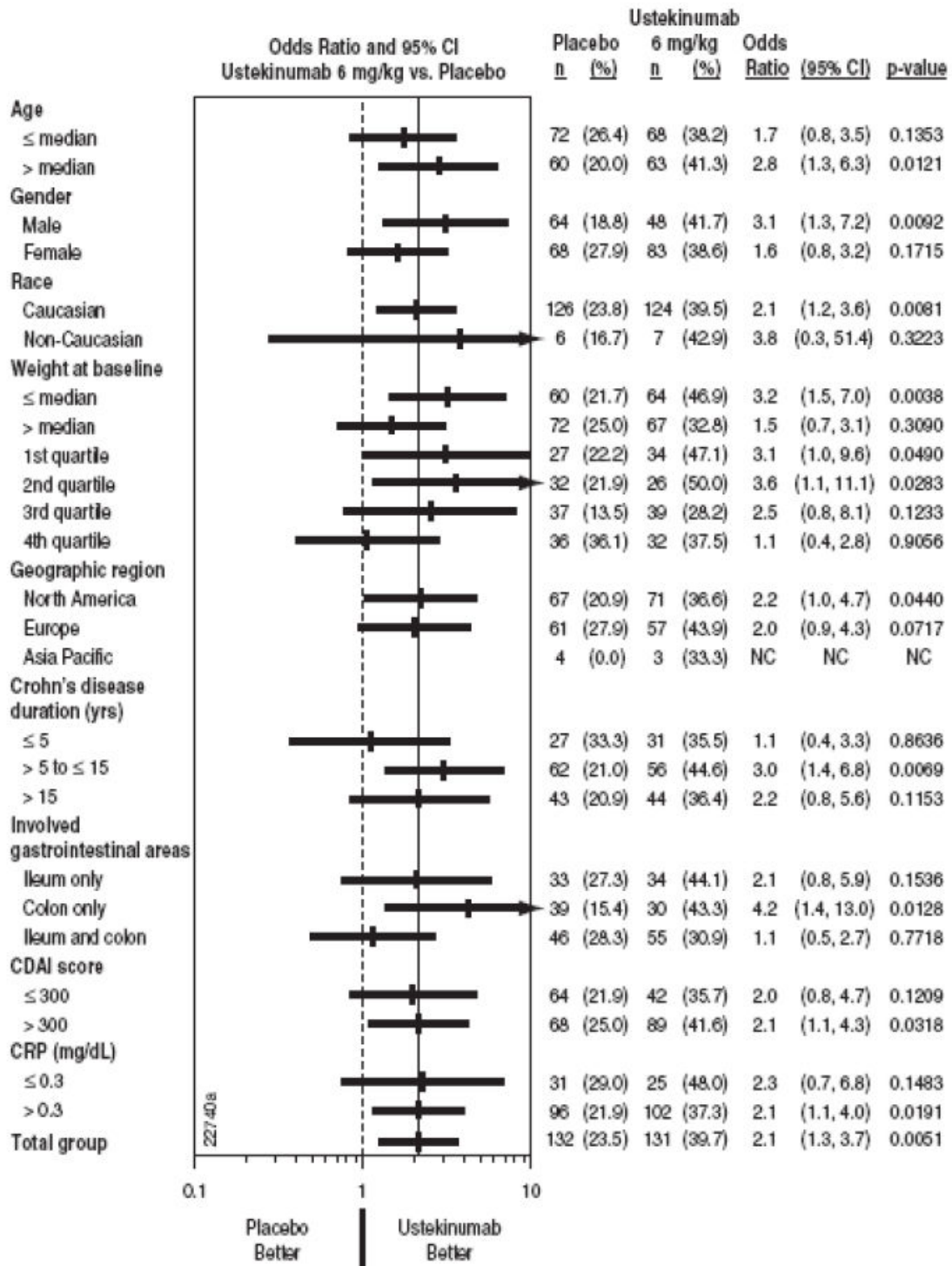
Podgrupa		UST	BSC	OR [95%CI]*
Odpowiedź na leczenie (≥ 100 pkt. spadek wyniku w CDAI) w 6. Tyg. (faza indukcji)				
Ogółem	CERTIFI	52/131 (40%)	31/132 (24%)	2,1 [1,3; 3,7]*
	UNITI-1	84/249 (34%)	53/247 (21%)	1,9 [1,2; 2,8]*
	METAANALIZA	136/380	84/379 (22%)	1,96 [1,42; 2,70]
CDAI ≤ 300	CERTIFI	15/42 (36%)	14/64 (22%)	2,0 [0,8; 4,7]*
	UNITI-1	27/94 (29%)	18/104 (17%)	2,0 [1,0; 3,9]*
	METAANALIZA	42/136 (31%)	32/168 (19%)	1,95 [1,14; 3,32]
CDAI >300	CERTIFI	37/89 (42%)	17/68 (25%)	2,1 [1,1; 4,3]*
	UNITI-1	57/155 (37%)	35/143 (24%)	1,8 [1,1; 3,0]*
	METAANALIZA	94/244 (39%)	52/211 (25%)	1,91 [1,35; 2,71]
Wartość p dla interakcji ogółem				0,949
Wartość p dla interakcji dla badania CERTIFI				0,932
Wartość p dla interakcji dla badania UNITI-1				0,806

* Obliczenia oznaczone gwiazdką dokonane przez autorów publikacji; pozostałe – obliczenia własne

Rysunek 10. Analiza w podgrupach ze względu na wynik CDAI w badaniu UNITI-1 w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania UST vs BSC – odpowiedź na leczenie (≥100 pkt. spadek wyniku w CDAI) w 6 tyg. (faza indukcji)



Rysunek 11.
Analiza w podgrupach ze względu na wynik CDAI w badaniu CERTIFI w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania UST vs BSC – odpowiedź na leczenie (≥100 pkt. spadek wyniku w CDAI) w 6 tyg. (faza indukcji)



4.2. Faza podtrzymania

4.2.1. Skuteczność terapii

Wśród pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne, po 52 tyg. terapii szansa utrzymania odpowiedzi na leczenie choroby była prawie dwukrotnie wyższa w grupie UST w porównaniu z BSC, znamienne większy był również odsetek pacjentów z remisją. Wysoką skuteczność UST potwierdzono także w dłuższym horyzoncie czasowym (Tabela 13, Tabela 14, Tabela 15). Wśród chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne, po 56-tygodniowej terapii szansa utrzymania odpowiedzi na leczenie oraz remisji choroby była istotnie statystycznie wyższa wśród leczonych ADA w porównaniu z BSC (Tabela 13, Tabela 15). W analizie porównawczej zaobserwowano, że odsetek chorych, u których wartość wskaźnika CDAI uległa zmniejszeniu o przynajmniej 100 pkt. względem wartości wyjściowych (przed rozpoczęciem fazy indukcji) był numerycznie wyższy w grupie UST w porównaniu z ramieniem stosującym ADA (58-59% vs 38-49%) po 52-56 tyg. terapii. W grupie UST w porównaniu z ADA po 52-56 tyg. terapii numerycznie wyższy był również odsetek chorych z remisją choroby (49-53% vs 36-41%; (Tabela 13).

Tabela 13. Odpowiedź na leczenie oraz remisja choroby w fazie podtrzymania terapii ChLC dla porównania UST vs BSC oraz UST vs BSC

Lek	Badanie	OL [tyg.]	Odpowiedź na indukcję	UST/ADA vs BSC		
				n/N (%)	OR [95%CI]	
CDAI100: ≥100 pkt. spadek wyniku w CDAI*						
12-16 tyg.						
UST	CERTIFI q8w	16	R	54/72 (75%)	44/73 (60%)	1,98 [0,97; 4,02]
	Watanabe 2012 EOW ^a	12	R	14/21 (66%)	5/22 (22%)	6,80 [1,77; 26,18]
ADA	EXTEND EOW	12	R + NR	38/64 (59%)	35/65 (54%)	1,25 [0,62; 2,52]
	GAIN/ADHERE EOW	12	R + NR	94/154 (61%)	77/156 (49%)	1,61 [1,02; 2,52]
48-56 tyg.						
UST	IM-UNITI q8w	52	R	76/128 (59%)	58/131 (44%)	1,84 [1,12; 3,01]
	IM-UNITI q12w			75/129 (58%)		1,75 [1,07; 2,86]
ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	R	71/172 (41%)	28/170 (16%)	3,57 [2,15; 5,92]
	CHARM/ADHERE EW			75/157 (48%)		4,64 [2,78; 7,74]
	Watanabe 2012 EOW ^a	56	R	8/21 (38%)	2/22 (9%)	6,15 [1,12; 33,67]
	CHARM/ADHERE EOW	56	R + NR	155/260 (60%) ^c	145/261 (56%) ^c	1,18 [0,83; 1,67]
	CHARM/ADHERE EW			162/257 (63%) ^c		1,36 [0,96; 1,94]
	EXTEND EOW	52	R + NR	23/64 (36%)	9/65 (14%)	3,49 [1,46; 8,33]
GAIN/ADHERE EOW	48	R + NR	74/154 (48%)	66/156 (42%)	1,26 [0,81; 1,97]	

Lek	Badanie	OL [tyg.]	Odpowiedź na indukcję	UST/ADA vs BSC		
				n/N (%)		OR [95%CI]
92–116 tyg.						
UST	IM-UNITI q8w	100 ^b	R	66/82 (80%) ^d		ND
	IM-UNITI q12w			70/84 (83%) ^e		
ADA	CHARM/ADHERE EOW	92	R + NR	147/260 (57%) ^c	146/261 (56%) ^c	1,02 [0,72; 1,45]
	CHARM/ADHERE EW			165/257 (64%) ^c		1,41 [0,99; 2,01]
	GAIN/ADHERE EOW	116	R + NR	56/154 (36%)	54/156 (35%)	1,08 [0,68; 1,72]
	CHARM/ADHERE EOW			151/260 (58%) ^c	140/261 (54%) ^c	1,20 [0,85; 1,69]
	CHARM/ADHERE EW			161/257 (63%) ^c	1,45 [1,02; 2,06]	
Remisja choroby: CDAI <150						
12–16 tyg.						
UST	CERTIFI q8w	16	R	34/72 (47%)	24/73 (33%)	1,83 [0,93; 3,58]
	CHARM/ADHERE EOW	12	R	89/172 (52%)	46/170 (27%)	2,89 [1,84; 4,54]
	CHARM/ADHERE EW			77/157 (49%)		2,59 [1,64; 4,11]
ADA	Watanabe 2012 EOW ^a	12	R	10/21 (48%)	4/22 (18%)	4,09 [1,03; 16,28]
	EXTEND EOW	12	R + NR	30/64 (47%)	18/65 (28%)	2,30 [1,11; 4,79]
	GAIN/ADHERE EOW	12	R + NR	50/154 (33%)	50/156 (32%)	1,02 [0,63; 1,64]
48–56 tyg.						
UST	IM-UNITI q8w	52	R	68/128 (53%)		2,03 [1,23; 3,33]
	IM-UNITI q12w			63/129 (49%)		
	CHARM/ADHERE EOW	56	R	62/172 (36%)	20/170 (12%)	4,23 [2,41; 7,41]
	CHARM/ADHERE EW			65/157 (41%)		5,30 [3,01; 9,32]
	Watanabe 2012 EOW ^a	56	R	8/21 (38%)	2/22 (9%)	6,15 [1,12; 33,67]
ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	R + NR	120/260 (46%) ^b	93/261 (36%) ^b	1,55 [1,09; 2,20]
	CHARM/ADHERE EW			124/257 (48%) ^b		1,68 [1,18; 2,40]
	EXTEND EOW	52	R + NR	21/64 (33%)	6/65 (9%)	4,80 [1,79; 12,91]
	GAIN/ADHERE EOW	48	R + NR	49/154 (32%)	43/156 (28%)	1,23 [0,75; 2,00]
92–116 tyg.						
UST	IM-UNITI q8w	100 ^b	R	61/82 (74%) ^d		ND
	IM-UNITI q12w			61/84 (73%) ^e		
	CHARM/ADHERE EOW	92	R + NR	108/260 (42%) ^c	94/261 (36%) ^c	1,26 [0,89; 1,80]
	CHARM/ADHERE EW			134/257 (52%) ^c		1,94 [1,36; 2,75]
ADA	GAIN/ADHERE	96 (94)	R + NR	44/154 (29%)	38/156 (24%)	1,24 [0,75; 2,06]
	CHARM/ADHERE EOW	116	R + NR	109/260 (42%) ^c	98/261 (38%) ^c	1,20 [0,84; 1,71]
	CHARM/ADHERE EW			128/257 (50%) ^c		1,65 [1,16; 2,34]

* W badaniach dla UST: CDAI100 oznaczało ≥ 100 pkt. spadek wyniku w CDAI, a chorzy z CDAI 248 pkt. mieli odp. na leczenie w przypadku, gdy wynik CDAI <150 pkt. W badaniach dla ADA: CDAI100 oznaczało ≥ 100 pkt. spadek wyniku w CDAI.; R – pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne (responders); NR – pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie indukcyjne (non-responders)

a) Wynik dla populacji ogólnej obejmującej chorych nieleczonych, oraz leczonych uprzednio ≥ 1 . anty-TNF α (58%); populacja azjatycka (Japończycy).

b) Na podstawie publikacji Sandborn 2018; dla okresu obserwacji 92 tyg, a więc po doliczeniu 8 tyg. terapii w fazie indukcji OB wynosi 100 tyg.

c) Na podstawie publikacji Panaccione 2010.

d) Pacjenci, którzy kontynuowali terapię UST q8w do 96 tyg. fazy podtrzymania: CDAI100 94%, remisja choroby 87%.

e) Pacjenci, którzy kontynuowali terapię UST q12w do 96 tyg. fazy podtrzymania: CDAI100 91%, remisja choroby 79%.

Tabela 14.

Odsetek pacjentów uzyskujących remisję choroby (CDAI <150 pkt.) w fazie podtrzymania terapii ChLC dla porównania UST vs BSC oraz UST vs ADA – podgrupa pacjentów leczonych uprzednio ≥ 1 anty-TNF α

Lek	Badanie(a)	OL [tyg.]	Odpowiedź na indukcję	UST/ADA vs BSC		
				n/N (%)		OR [95%CI]
UST	IM-UNITI q8w ^a	52	R	23/56 (41%)	16/61 (26%)	1,96 [0,90; 4,28]
	IM-UNITI q12w ^a			22/57 (39%)		
ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	R	26/85 (31%)	8/81 (10%)	4,02 [1,70; 9,54]
	CHARM/ADHERE EW	56	R	24/71 (34%)	8/81 (10%)	4,66 [1,93; 11,24]

R – pacjenci z odpowiedzią na leczenie indukcyjne

a) Wyniki dla podgrupy pacjentów z badania UNITY-1 (wszyscy pacjenci leczeni uprzednio ≥ 1 anty-TNF α). Badanie IM-UNITI obejmuje pacjentów włączonych do badania UNITY-1 (uwzględnionego w analizie), a także pacjentów włączonych do badania UNITY-2 (wykluczonego z analizy, ponieważ w kryteriach włączenia nie wymagano od pacjentów uprzedniego nieskutecznego leczenia anty-TNF α).

Tabela 15.

Zmiana wartości wskaźnika CDAI w fazie podtrzymania terapii ChLC dla porównania UST vs BSC oraz UST vs ADA

Lek	Badanie	OL [tyg.]	Odp. na indukcję	UST/ADA vs BSC				
				N		Średnia zmiana (SD)	MD [95%CI]	
12–16 tyg.								
UST	CERTIFI q8w	16	R	72	73	179,1* (113,01)	201,6* (112,16)	-22,50 [-59,15; 14,05]
ADA	CHARM/ ADHERE EOW	12	R	172	170	125,98* (bd)	197,78* (bd)	-71,8 [bd]
	CHARM/ ADHERE EW			157	170	135,59* (bd)		-62,19 [bd]
52–56 tyg.								
UST	IM-UNITI q8w	52	R	128	131	-6,0 ^a	73,9 ^a	-79,9 ^c [bd]
	IM-UNITI q12w			129		-10,8 ^a		-84,7 ^c [bd]
	CHARM/ ADHERE EOW	56	R	172	170	56,43* (bd)	94,88* (bd)	-38,45 [bd]
	CHARM/ ADHERE EW			157		41,73* (bd)		-53,15 [bd]
ADA	Watanabe 2012 EOW ^a	56	R	21	22	-83,7 (bd)	-9,1 (bd)	-74,6 [bd]
	CHARM/ ADHERE EOW	56	R + NR	260	261	163,47* ^a (bd)	196,95* ^a (bd)	-33,48 ^c
	CHARM/ ADHERE EW			257		154,60* ^a (bd)		-42,35 ^c
92–116 tyg.								
UST	IM-UNITI q8w	100 ^b	R	82	bd	-40 ^c	bd	ND
	IM-UNITI q12w			84		-34 ^c		
ADA	CHARM/ ADHERE EOW	92	R + NR	260	261	181,19* ^a (bd)	196,46* ^a (bd)	-15,27 ^c
	CHARM/ ADHERE EW			257		142,79* ^a (bd)		-53,67 ^c
	CHARM/ ADHERE EOW	116	R + NR	260	261	178,24* ^a (bd)	201,87* ^a (bd)	-23,63 ^c
	CHARM/ ADHERE EW			257		148,69* ^a (bd)		-53,18 ^c

R – pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne (responders); NR – pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie indukcyjne (non-responders) * Gwiazdką oznaczono wartość końcowa (brak danych o zmianie wartości wskaźnika CDAI)

a) Mediana.

b) Na podstawie publikacji Sandborn 2018; dla okresu obserwacji 92 tyg, a więc po doliczeniu 8 tyg. terapii w fazie indukcji OB wynosi 100 tyg.

c) Różnica pomiędzy medianami.

4.2.2. Jakość życia

Istotna klinicznie poprawa jakości życia (≥ 16 -punktowa poprawa wyniku w IBDQ) wystąpiła u 68% pacjentów leczonych UST, podczas gdy tego rodzaju poprawę zaobserwowano u 45–50% leczonych BSC ($p < 0,05$). Stosowanie UST q8w wiązało się także z istotną klinicznie poprawą jakości życia w obszarach obejmujących funkcjonowanie psychiczne oraz fizyczne, ocenianych przy użyciu kwestionariusza SF-36 ($p < 0,01$). Istotną klinicznie poprawę w funkcjonowaniu psychicznym odnotowano także wśród pacjentów leczonych UST q12w w porównaniu z BSC ($p < 0,01$). Wysoki odsetek pacjentów z poprawą jakości życia (≥ 16 -punktowa poprawa wyniku w IBDQ i poprawą w wynikach kwestionariusza SF-36) utrzymywał się w dłuższym horyzoncie czasowym (po 100 tyg. leczenia; Tabela 16, Tabela 17).

Z kolei stosowanie ADA w porównaniu z BSC powodowało istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów ocenianą przy użyciu kwestionariusza IBDQ oraz SF36 w obszarze komponenty psychicznej (Tabela 17), aczkolwiek wyniki umożliwiające przeprowadzenie analizy statystycznej obejmują wyłącznie jedno badanie przeprowadzone na małej populacji 30 chorych (Watanabe 2012).

Tabela 16.

Odsetek pacjentów uzyskujących istotną klinicznie poprawę w skali IBDQ i SF-36 w fazie podtrzymującej terapii ChLC dla porównania UST vs BSC

Badanie	OL [tyg.]	Odpowiedź na indukcję	UST	BSC	UST vs BSC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	p*
≥ 16-punktowa zmiana w skali IBDQ							
CERTIFI q8w	22	R	47/69 (68%) ^a	31/69 (45%) ^a	2,62 [1,31; 5,24]	NNT = 5 [3; 15]	0,005
IM-UNITI q8w	52	R	76/112 (68%) ^b	60/119 (50%) ^b	2,08 [1,22; 3,55]	NNT = 6 [4; 21]	<0,05
IM-UNITI q12w			73/119 (61%) ^b				
IM-UNITI q8w	100	R	63/82 (77%) ^c	bd	ND	ND	bd
IM-UNITI q12w			62/84 (74%) ^c				
≥ 5-punktowa zmiana w skali SF-36, komponenta fizyczna (PCS)							
IM-UNITI q8w	52	R	63/121 (52%) ^b	42/121 (35%) ^b	2,04 [1,22; 3,43]	NNT = 6 [4; 20]	<0,01
IM-UNITI q12w			50/120 (42%) ^b				
IM-UNITI q8w	100	R	52/75 (69%) ^c	bd	ND	bd	ND
IM-UNITI q12w			45/76 (59%) ^c				
≥ 5-punktowa zmiana w skali SF-36, komponenta psychiczna (MCS)							
IM-UNITI q8w	52	R	58/121 (48%) ^b	35/121 (29%) ^b	2,26 [1,33; 3,85]	NNT = 6 [4; 15]	<0,01
IM-UNITI q12w			56/120 (47%) ^b				

Badanie	OL [tyg.]	Odpowiedź na indukcję	UST	BSC	UST vs BSC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	p*
IM-UNITI q8w	100	R	47/75 (63%) ^c	bd	ND	bd	ND
IM-UNITI q12w			50/76 (66%) ^c	ND	bd	ND	

* Wartość p raportowana przez autorów badania; OLP – okres leczenia w fazie podtrzymania; R – pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne (responders)

a) Na podstawie publikacji Feagan 2017c.

b) Na podstawie raportu NICE.

c) Na podstawie publikacji Sandborn 2018.

Tabela 17.

Zmiana w jakości życia pacjentów ocenianej wg IBDQ i SF-36 w fazie podtrzymania terapii ChLC dla porównania UST vs BSC oraz UST vs ADA

Lek	Badanie	OL [tyg.]	Odp. na indukcję	UST/ADA vs BSC				
				N	Średnia zmiana (SD)	MD [95%CI]		
IBDQ								
UST	IM-UNITI q8w	52	R	112	-9,9 (34,8) ^a	-21,5 (39,3) ^a	11,60 [2,04; 21,16]	
	IM-UNITI q12w			119	-8,9 (43,1) ^a			12,60 [3,12; 22,08]
	CHARM/ADHERE EOW	56	R	bd	187,46* (bd)	144,04* (bd)	43,42 [bd]	
	CHARM/ADHERE EW			bd	177,08* (bd)			33,04 [bd]
ADA	Watanabe 2012 EOW ^b	56	R	16	27,8 (32,44)	1,8 (35,42)	26,00 [1,57; 50,43]	
	CHARM/ADHERE EOW			260	157,28* (bd) ^d			31,36c [bd]
	CHARM/ADHERE EW			257	163,55* (bd) ^d			37,63c [bd]
SF-36, komponenta fizyczna (PCS)								
UST	IM-UNITI q8w	52	R	121	-0,93 (7,1) ^a	-3,56 (9,3) ^a	2,63 [0,55; 4,71]	
	IM-UNITI q12w			120	-2,3 (9,3) ^a			1,26 [-1,09; 3,61]
ADA	Watanabe 2012 EOW ^b	56	R	16	4,4 (9,09)	0,2 (6,31)	4,20 [-1,35; 9,75]	
SF-36, komponenta psychiczna (MCS)								
UST	IM-UNITI q8w	52	R	121	-1,7 (9,8) ^a	-4,4 (11,1) ^a	2,70 [0,06; 5,34]	
	IM-UNITI q12w			120	-1,9 (12,7) ^a			2,50 [-0,51; 5,51]
ADA	Watanabe 2012 EOW ^b	56	R	16	9,6 (8,37)	0,3 (14,15)	9,30 [0,83; 17,77]	

* – wartość końcowa (brak danych o zmianie wartości); R – pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne (responders); NR – pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie indukcyjne (non-responders)

a) Na podstawie raportu NICE.

b) Wynik dla populacji ogólnej obejmującej chorych nieleczonych, oraz leczonych uprzednio ≥ 1 . anty-TNF α (58%); populacja azjatycka (Japończycy).

c) Różnica pomiędzy medianami.

d) Mediana.

4.2.3. Bezpieczeństwo terapii

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy UST oraz BSC odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (AE) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (SAE). Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych wskazała na brak różnic pomiędzy UST oraz BSC za wyjątkiem wyższego ryzyka wystąpienia AE związanych z infuzją lub w miejscu podania leku

u pacjentów leczonych UST q8w w porównaniu do BSC (Tabela 19). Wśród pacjentów leczonych UST pomiędzy 44. a 96. tyg.¹ średnia częstość wystąpienia AE ogółem, SAE ogółem oraz ciężkich zakażeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat była niższa niż wśród chorych leczonych BSC (Tabela 18).

W analizie porównawczej bez dostosowania stwierdzono, że zdarzenia niepożądane ogółem w fazie podtrzymania raportowano u 80–82% pacjentów leczonych UST oraz u 80–95% chorych w trakcie terapii ADA. Z kolei występowanie SAE ogółem odnotowano u 10–12% chorych z grupy UST oraz 6–9% chorych z grupy ADA. Analiza szczegółowych zdarzeń niepożądanych wskazuje na numerycznie niższe ryzyko występowania zaostrzenia choroby Crohn'a w grupie UST niż w przypadku ADA (12% vs 19–27%), natomiast odsetki pacjentów, u których raportowano występowanie innych zdarzeń niepożądanych wydają się być zbliżone w obu grupach (Tabela 19).

Tabela 18.
Bezpieczeństwo długoterminowej terapii ChLC dla porównania UST vs BSC i UST vs ADA

UST			BSC			ADA		
Badanie	OL [tyg.]	Zdarzenie/100 pacjento-lat	Badanie	OL [tyg.]	Zdarzenie/100 pacjento-lat	Badanie	OL [tyg.]	Zdarzenie/100 pacjento-lat
AE ogółem								
IM-UNITI	52.– 104. ^a	82,9	IM-UNITI	52.– 104. ^a	91	CHARM/ ADHERE*	116	713,0
SAE ogółem								
IM-UNITI	52.– 104. ^a	14,16	IM-UNITI	52.– 104. ^a	18,2	CHARM/ ADHERE	116	33,3
Ciężkie zakażenia								
IM-UNITI	52.– 104. ^a	3,73	IM-UNITI	52.– 104. ^a	4,33	CHARM/ ADHERE	116	6,4

* Wyniki dla wszystkich pacjentów niezależnie od przypisanej grupy, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę ADA w ramach badań CHARM lub ADHERE.

Okres obserwacji dla UST 536,8 pacjento-lat; okres obserwacji dla BSC 115,4 pacjento-lat; okres obserwacji dla ADA 1072,1 pacjento-lat

a) Dane dla pacjentów leczonych pomiędzy 44. a 96. tyg. terapii w przedłużeniu badania IM-UNITI, przyjęto założenie, że jest to 44. oraz 96. tydzień fazy podtrzymania, a więc są to wyniki raportowane pomiędzy 52. oraz 104. tyg. badania.

Tabela 19.
Bezpieczeństwo leczenia w fazie podtrzymania terapii ChLC dla porównania UST vs BSC oraz UST vs ADA

Lek	Badanie(a)	OL [tyg.]	UST/ADA vs BSC	
			n/N (%)	OR [95%CI]
AE ogółem				
UST	IM-UNITI q8w	52	107/131 (82%)	111/133 (83%)
	IM-UNITI q12w		106/132 (80%)	
ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	231/260 (89%)	221/261 (85%)
	CHARM/ADHERE EW		220/257 (86%)	
	EXTEND EOW	52	61/64 (95%)	55/65 (85%)
	Watanabe 2012 EOW ^a	56	20/25 (80%)	21/25 (84%)

¹ Dostępne dane dla okresu obserwacji 96 tyg., przyjęto założenie, że jest to 96. tyg. fazy podtrzymania, a więc po doliczeniu 8 tyg. terapii w fazie indukcji OB wynosi 104 tyg.

Lek	Badanie(a)	OL [tyg.]	UST/ADA vs BSC		
			n/N (%)		OR [95%CI]
SAE ogółem					
UST	IM-UNITI q8w	52	13/131 (10%)	20/133 (15%)	0,62 [0,30; 1,31]
	IM-UNITI q12w		16/132 (12%)		0,78 [0,38; 1,58]
ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	24/260 (9%)	40/261 (15%)	0,56 [0,33; 0,96]
	CHARM/ADHERE EW		21/257 (8%)		0,49 [0,28; 0,86]
	EXTEND EOW	52	4/64 (6%)	5/65 (8%)	0,80 [0,20; 3,13]
	Watanabe 2012 EOW ^a	56	2/25 (8%)	6/25 (24%)	0,28 [0,05; 1,53]
Zgony					
UST	IM-UNITI q8w	52	0/131 (0%)	0/133 (0%)	ND
	IM-UNITI q12w		0/132 (0%)		ND
ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	0/260 (0%)	0/261 (0%)	ND
	CHARM/ADHERE EW		0/257 (0%)		ND
	EXTEND EOW	52	0/64 (0%)	0/65 (0%)	ND
	Watanabe 2012 EOW ^a	56	0/25 (0%)	0/25 (0%)	ND
Zaprzestanie terapii z powodu AE					
UST	IM-UNITI q8w	52	4/131 (3%) ^b	8/133 (6%) ^b	0,49 [0,14; 1,68]
	IM-UNITI q12w		10/132 (8%) ^b		1,28 [0,49; 3,35]
ADA	EXTEND EOW	52	7/64 (11%)	5/65 (8%)	1,47 [0,44; 4,91]
	Watanabe 2012 EOW ^a	56	1/25 (4%)	6/25 (24%)	0,13 [0,01; 1,19]
AE związane z infuzją leku/AE w miejscu podania leku					
UST	IM-UNITI q8w	52	9/131 (7%)	1/133 (1%)	9,74 [1,22; 77,99]
	IM-UNITI q12w		3/132 (2%)		3,07 [0,32; 29,90]
ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	11/260 (4%)	1/261 (<1%)	11,49 [1,47; 89,62]
	CHARM/ADHERE EW		15/257 (6%)		16,12 [2,11; 122,93]
AE prowadzące do zgonu					
UST	IM-UNITI q8w	52	0/131 (0%)	0/133 (0%)	ND
	IM-UNITI q12w		0/132 (0%)		ND
ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	0/260 (0%)	0/261 (0%)	ND
	CHARM/ADHERE EW		0/257 (0%)		ND
	EXTEND EOW	52	0/64 (0%)	0/65 (0%)	ND
	Watanabe 2012 EOW ^a	56	0/25 (0%)	0/25 (0%)	ND
Nowotwory złośliwe					
UST	IM-UNITI q8w	52	1/131 (1%)	1/133 (1%)	1,02 [0,06; 16,41]
	IM-UNITI q12w		0/132 (0%)		0,33 [0,01; 8,26]
ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	0/260 (0%)	1/261 (<1%)	0,33 [0,01; 8,22]

Lek	Badanie(a)	OL [tyg.]	UST/ADA vs BSC		
			n/N (%)		OR [95%CI]
	CHARM/ADHERE EW		0/257 (0%)		0,34 [0,01; 8,32]
	EXTEND EOW	52	0/64 (0%)	0/65 (0%)	ND
	Watanabe 2012 EOW^a	56	0/25 (0%)	0/25 (0%)	ND
Zakażenia					
UST	IM-UNITI q8w	52	63/131 (48%)	66/133 (50%)	0,94 [0,58; 1,52]
	IM-UNITI q12w		61/132 (46%)		
ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	120/260 (46%)	96/261 (37%)	1,47 [1,04; 2,09]
	CHARM/ADHERE EW		114/257 (44%)		
	EXTEND EOW	52	35/64 (55%)	22/65 (34%)	2,36 [1,16; 4,81]
	Watanabe 2012 EOW^a	56	15/25 (60%)	9/25 (36%)	2,67 [0,85; 8,37]
Ciężkie zakażenia					
UST	IM-UNITI q8w	52	3/131 (2%)	3/133 (2%)	1,02 [0,20; 5,13]
	IM-UNITI q12w		7/132 (5%)		
ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	7/260 (3%)	9/261 (3%)	0,77 [0,28; 2,11]
	CHARM/ADHERE EW		7/257 (3%)		
	EXTEND EOW	52	0/64 (0%)	0/65 (0%)	ND
	Watanabe 2012 EOW^a	56	1/25 (4%)	2/25 (8%)	0,48 [0,04; 5,65]
Gruźlica (tuberculosis)					
UST	IM-UNITI q8w	52	0/131 (0%)	1/133 (1%)	0,34 [0,01; 8,32]
	IM-UNITI q12w		0/132 (0%)		
ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	0/260 (0%) ^c	0/261 (0%)	ND
	CHARM/ADHERE EW		0/257 (0%) ^c		
	EXTEND EOW	52	0/64 (0%)	0/65 (0%)	ND
	Watanabe 2012 EOW^a	56	0/25 (0%)	0/25 (0%)	ND
Zakażenia oportunistyczne					
Brak danych dla UST vs BSC, brak możliwości porównania z ADA					
Zaostrzenie choroby Crohn'a					
UST	IM-UNITI q8w	52	16/131 (12%)	19/133 (14%)	0,83 [0,41; 1,70]
	IM-UNITI q12w		16/132 (12%)		
ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	51/260 (20%)	84/261 (32%)	0,51 [0,34; 0,77]
	CHARM/ADHERE EW		48/257 (19%)		
	EXTEND EOW	52	17/64 (27%)	23/65 (35%)	0,66 [0,31; 1,40]
Ból w miejscu podania					
Brak danych dla UST vs BSC, brak możliwości porównania z ADA					
Ból brzucha					
UST	IM-UNITI q8w	52	11/131 (8%)	16/133 (12%)	0,67 [0,30; 1,50]

Lek	Badanie(a)	OL [tyg.]	UST/ADA vs BSC		
			n/N (%)		OR [95%CI]
	IM-UNITI q12w		13/132 (10%)		0,80 [0,37; 1,73]
ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	20/260 (8%)	17/261 (7%)	1,20 [0,61; 2,34]
	CHARM/ADHERE EW		19/257 (7%)		1,15 [0,58; 2,26]
	EXTEND EOW	52	8/64 (13%)	6/65 (9%)	1,40 [0,46; 4,30]
Ból stawów					
UST	IM-UNITI q8w	52	18/131 (14%)	19/133 (14%)	0,96 [0,48; 1,92]
	IM-UNITI q12w		22/132 (17%)		1,20 [0,62; 2,34]
ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	27/260 (10%)	23/261 (9%)	1,20 [0,67; 2,15]
	CHARM/ADHERE EW		34/257 (13%)		1,58 [0,90; 2,76]
	EXTEND EOW	52	7/64 (11%)	4/65 (6%)	1,87 [0,52; 6,74]
Ból głowy					
UST	IM-UNITI q8w	52	16/131 (12%)	15/133 (11%)	1,09 [0,52; 2,32]
	IM-UNITI q12w		15/132 (11%)		1,01 [0,47; 2,16]
ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	25/260 (10%)	15/261 (6%)	1,74 [0,90; 3,39]
	CHARM/ADHERE EW		30/257 (12%)		2,17 [1,14; 4,13]
	EXTEND EOW	52	9/64 (14%)	6/65 (9%)	1,61 [0,54; 4,82]
Nudności					
UST	IM-UNITI q8w	52	4/131 (3%)	9/133 (7%)	0,43 [0,13; 1,45]
	IM-UNITI q12w		10/132 (8%)		1,13 [0,44; 2,88]
ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	19/260 (7%)	16/261 (6%)	1,21 [0,61; 2,40]
	CHARM/ADHERE EW		22/257 (9%)		1,43 [0,73; 2,80]
	EXTEND EOW	52	5/64 (8%)	3/65 (5%)	1,75 [0,40; 7,66]
Biegunka					
Brak danych dla UST vs BSC, brak możliwości porównania z ADA					
Zmęczenie					
UST	IM-UNITI q8w	52	6/131 (5%)	6/133 (5%)	1,02 [0,32; 3,24]
	IM-UNITI q12w		8/132 (6%)		1,37 [0,46; 4,05]
ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	11/260 (4%)	6/261 (2%)	1,88 [0,68; 5,15]
	CHARM/ADHERE EW		20/257 (8%)		3,59 [1,42; 9,08]
	EXTEND EOW	52	7/64 (11%)	2/65 (3%)	3,87 [0,77; 19,39]
Zapalenie nosogardzieli					
UST	IM-UNITI q8w	52	14/131 (11%)	10/133 (8%)	1,47 [0,63; 3,44]
	IM-UNITI q12w		17/132 (13%)		1,82 [0,80; 4,13]
ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	29/260 (11%)	18/261 (7%)	1,69 [0,92; 3,14]
	CHARM/ADHERE EW		31/257 (12%)		1,85 [1,01; 3,40]
	EXTEND EOW	52	9/64 (14%)	8/65 (12%)	1,17 [0,42; 3,24]

Lek	Badanie(a)	OL [tyg.]	UST/ADA vs BSC		
			n/N (%)		OR [95%CI]
Gorączka					
UST	IM-UNITI q8w	52	8/131 (6%)	10/133 (8%)	0,80 [0,31; 2,10]
	IM-UNITI q12w		11/132 (8%)		1,12 [0,46; 2,73]
ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	14/260 (5%)	14/261 (5%)	1,00 [0,47; 2,15]
	CHARM/ADHERE EW		17/257 (7%)		1,25 [0,60; 2,59]

Wyniki obejmują wyłącznie fazę podtrzymania (okres 8.–52. tyg. w badaniu IM-UNITI; okres 4.–56. tyg., 4.–52. tyg. oraz 4.–56. tyg. odpowiednio w badaniach CHARM/ADHERE, EXTEND oraz Watanabe 2012).

a) Wynik dla populacji ogólnej obejmującej chorych nieleczonych, oraz leczonych uprzednio ≥ 1 . anty-TNF α (58%); populacja azjatycka (Japończycy). Raportowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE).

b) Na podstawie raportu NICE; wyniki przedstawiono jako *withdrawal due adverse events*; niejasne czy to zaprzestanie terapii z powodu AE, czy też ca kowita utrata pacjentów z badania z powodu AE.

c) Odnotowano 2 przypadki gruźlicy podczas otwartej części przedłużenia badania (ADHERE), po 1 przypadku w każdej z grup leczonych ADA w fazie podtrzymania.

4.2.4. Analiza w podgrupach

Analiza w podgrupach wskazuje, że UST w porównaniu z BSC istotnie statystycznie zmniejsza nasilenia objawów ChLC u chorych z wyjściowym CDAI >300 pkt (Tabela 20, Rysunek 12), natomiast w podgrupie z wyjściowym CDAI ≤ 300 pkt różnica nie była istotna statystycznie, aczkolwiek nie wykazano interakcji pomiędzy pogrupami, co oznacza, że brak jest podstaw do wnioskowania o tym, że wielkość efekt terapeutycznego UST zależy od nasilenia choroby.

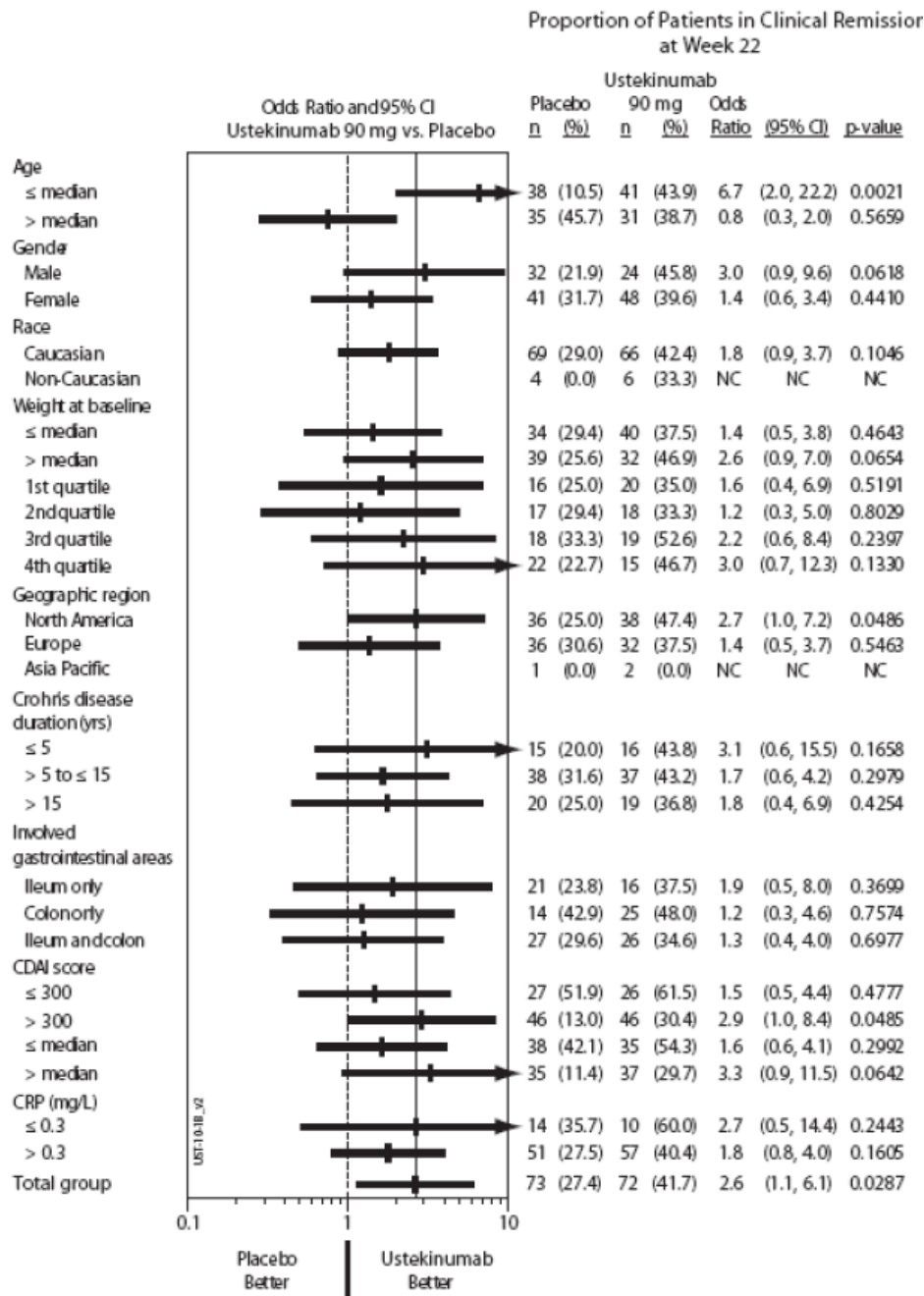
Tabela 20.

Analiza w podgrupach ze względu na wynik CDAI w badaniu CERTIFI w fazie podtrzymania terapii ChLC dla porównania UST vs BSC

Podgrupa	UST	BSC	OR [95%CI]*
Remisja choroby (CDAI <150 pkt) w 22. tyg. terapii (faza podtrzymania)			
Ogółem	30/72 (42%)	20/73 (27%)	2,6 [1,1; 6,1]*
CDAI ≤ 300	16/26 (62%)	14/27 (52%)	1,5 [0,5; 4,4]*
CDAI >300	14/46 (30%)	6/46 (13%)	2,9 [1,0; 8,4]*
Wartość p dla interakcji			0,393

* Obliczenia dokonane przez autorów publikacji

Rysunek 12.
Analiza w podgrupach ze względu na wynik CDAI w badaniu CERTIFI w fazie podtrzymania terapii ChLC dla porównania UST vs BSC – remisja choroby (CDAI <150 pkt) w 22 tyg. terapii (faza podtrzymania)



4.3. Podsumowanie

4.3.1. Faza indukcji

Stosowanie UST w porównaniu z BSC zmiennie statystycznie zmniejsza nasilenie ChLC, a także znacznie poprawia jakość życia pacjentów. Z kolei UST w porównaniu z ADA wykazuje porównywalne działanie zmniejszające nasilenie objawów ChLC oraz podobny wpływ na jakość życia chorych. Profil bezpieczeństwa UST jest zbliżony do BSC oraz ADA. (Tabela 21, Tabela 22).

Tabela 21.
Iloraz szans [95%CI] dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa UST względem BSC oraz ADA w fazie indukcji

Punkty końcowy	OL [tyg.]	UST vs BSC	OL [tyg.]	UST vs ADA
Skuteczność				
CDAI100	6	1,96 [1,42; 2,70]	6 vs 4	1,03 [0,58; 1,83]*
	8	2,76 [1,99; 3,83]	8 vs 4	1,45 [0,82; 2,59]*
CDAI70	6	1,93 [1,43; 2,60]	6 vs 4	0,92 [0,54; 1,58]*
	8	2,73 [1,54; 4,84]^R	8 vs 4	1,31 [0,63; 2,70]*
Remisja choroby	6	1,85 [1,20; 2,87]	6 vs 4	0,53 [0,23; 1,21]*
	8	2,71 [1,74; 4,21]	8 vs 4	0,78 [0,34; 1,78]*
Jakość życia				
≥16-punktowa zmiana w skali IBDQ	8	2,11 [1,47; 3,03]		
≥5-punktowa zmiana w skali SF-36, komponenta fizyczna (PCS)	8	1,25 [0,84; 1,85]	Brak danych dla ADA	
≥5-punktowa zmiana w skali SF-36, komponenta psychiczna (MCS)	8	1,70 [1,16; 2,51]		
Bezpieczeństwo				
AE ogółem	8	0,88 [0,65; 1,19]	8 vs 4	64% 57%
SAE ogółem	8	1,03 [0,59; 1,81]	8 vs 4	7% 1%
Zaprzestanie terapii z powodu AE	8	0,40 [0,17; 0,93]	8 vs 4	2% 1%
AE związane z infuzją/podaniem leku	8	1,47 [0,67; 3,21]	8 vs 4	4% 11%
Zakażenia	8	1,03 [0,74; 1,44]	8 vs 4	24% 16%
Ciężkie zakażenia	8	3,04 [0,97; 9,50]	8 vs 4	3% 0%

^R Model losowy (der Simonian&Laird)

* Porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera.

Tabela 22.
Średnia różnica [95%CI] dla porównania jakości życia UST względem BSC oraz ADA w fazie indukcji

Porównanie	OL [tyg.]	IBDQ	SF-36, komponenta fizyczna (PCS)	SF-36, komponenta psychiczna (MCS)
UST vs BSC	8	10,20 [5,33; 15,07]	0,95 [-0,25; 2,15]	2,67 [1,03; 4,31]
UST vs ADA	8 vs 4	-4,9 [-12,86; 3,06]*	-1,25 [-3,30; 0,80]*	bd

* Porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera.

4.3.2. Faza podtrzymania

Stosowanie UST w fazie podtrzymania znamienne statystycznie zwiększa szansę utrzymania odpowiedzi na leczenie oraz remisji ChLC, przy braku znamienych statystycznie różnic względem aktywnego komparatora, czyli ADA (Tabela 23). Ponadto UST w porównaniu z BSC istotnie statystycznie poprawia jakość życia pacjentów. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy UST i BSC, oprócz częstszego występowania przypadków zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją leku w grupie UST q8w w porównaniu z BSC. Wśród pacjentów leczonych UST oraz ADA odnotowano

natomiast zbliżone odsetki pacjentów, u których wystąpiły analizowane zdarzenia niepożądane (Tabela 23).

Tabela 23.

Zestawienie wyników (OR [95%CI] lub odsetki) odnośnie do skuteczności, jakości życia i bezpieczeństwa dla porównania UST vs BSC oraz UST vs ADA w fazie podtrzymania

Punkty końcowe	UST vs BSC ^a		UST vs ADA ^b	
	UST q8w	UST q12w	UST*(%)	ADA* (%)
Skuteczność^c				
CDAI100	1,84 [1,12; 3,01]	1,75 [1,07; 2,86]	59%	44%
Remisja choroby	2,03 [1,23; 3,33]	1,71 [1,04; 2,80]	51%	39%
Jakość życia				
≥16-punktowa zmiana w skali IBDQ	2,08 [1,22; 3,55]	1,56 [0,93; 2,61]		
≥5-punktowa zmiana w skali SF-36, komponenta fizyczna (PCS)	2,04 [1,22; 3,43]	1,34 [0,80; 2,26]	Brak danych dla ADA	
≥5-punktowa zmiana w skali SF-36, komponenta psychiczna (MCS)	2,26 [1,33; 3,85]	2,15 [1,26; 3,66]		
Bezpieczeństwo				
AE ogółem	0,88 [0,47; 1,67]	0,81 [0,43; 1,51]	81%	88%
SAE ogółem	0,62 [0,30; 1,31]	0,78 [0,38; 1,58]	11%	8%
Zaprzestanie terapii z powodu AE	0,49 [0,14; 1,68]	1,28 [0,49; 3,35]	5%	9%
AE związane z infuzją/podaniem leku	9,74 [1,22; 77,99]	3,07 [0,32; 29,90]	5%	5%
Nowotwory złośliwe	1,02 [0,06; 16,41]	0,33 [0,01; 8,26]	<1%	0%
Zakażenia	0,94 [0,58; 1,52]	0,87 [0,54; 1,41]	47%	47%
Ciężkie zakażenia	1,02 [0,20; 5,13]	2,43 [0,61; 9,59]	4%	2%

* Kumulacja wyników dla UST q8w + q12w oraz dla ADA EOW + EW

a) Okres leczenia (OL) 52 tyg.

b) Okres leczenia dla UST 52 tyg., okres leczenia dla ADA 52 lub 56 tyg. w zależności od badania.

c) Wyniki uzyskane w grupach pacjentów z odpowiedzią na leczenie indukcyjne (R).

5. EFEKTYWNOŚĆ PRAKTYCZNA

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań spełniających przyjęte kryteria włączenia. Nie zidentyfikowano pełnotekstowych publikacji raportujących wyniki odnośnie do efektywności praktycznej ustekinumabu stosowanego w zarejestrowanej postaci i schemacie dawkowania. Porównanie efektywności praktycznej ustekinumabu z komparatorami nie jest zatem możliwe, w związku z czym nie poszukiwano ani nie analizowano danych odnośnie do efektywności praktycznej dla komparatorów.

6. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

6.1. Stelara (ustekinumab)

Zidentyfikowano 4 komunikaty bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Stelara wydane przez URPL, FDA i MHRA. Dokumenty wydane przez URPL i FDA dotyczą informacji o zmianie charakterystyk produktu leczniczego w rozdziałach dotyczących bezpieczeństwa. [63–65] Dokumenty wydane przez URPL, FDA i MHRA dotyczą przede wszystkim informacji o ryzyku wystąpienia złuszczonego zapalenia skóry i złuszczenia skóry. [63, 65, 66] W charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) ze strony EMA wskazano również, że stosowanie produktu Stelara może zwiększać ryzyko wystąpienia nowych zakażeń oraz reaktywację zakażeń utajonych. Zwrócono uwagę, że Stelara może zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych w związku z jej działaniem immunosupresyjnym. Ponadto z uwagi na brak dostępnych danych dotyczących wtórnego przeniesienia infekcji przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt Stelara nie zaleca się równoczesnego podawania pacjentom żywych szczepionek wirusowych lub bakteryjnych. Wg ChPL wydanej przez FDA zaleca się również przeprowadzenie diagnostyki w kierunku gruźlicy. W badaniach dotyczących łuszczycy nie badano bezpieczeństwa i skuteczności równoczesnego przyjmowania produktu leczniczego Stelara i leków immunosupresyjnych, jednak w badaniach dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów i ChLC łączenie tych interwencji nie wpływało na bezpieczeństwo lub skuteczność leczenia. Odnotowano przypadki złuszczonego zapalenia skóry u pacjentów z łuszczycą stosujących Stelara. [2, 67]

Na stronie FDA raportującej sygnały potencjalnych, poważnych zagrożeń zidentyfikowanych w ramach systemu zgłaszania zdarzeń niepożądanych odnaleziono informację z 2016 roku o przypadkach pojawiania się zakrzepowej plamicy małopłytkowej. [68]

Szczegóły dotyczące komunikatów bezpieczeństwa oraz zmian treści ChPL przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 24).

Tabela 24.
Alerty porejestacyjne dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego Stelara

Agencja	Treść komunikatu bezpieczeństwa [ref.]
URPL	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat firmy Janssen z dnia 7 listopada 2014 roku do fachowych pracowników służby zdrowia o rzadkich przypadkach (w tym ciężkich) złuszczonego zapalenia skóry, potencjalnie związanego z leczeniem. Niezbyt często zgłaszano przypadki złuszczenia skóry. • U pacjentów z łuszczycą plackowatą zaleca się lekarzowi zwrócenie szczególnej uwagi na ewentualny rozwój łuszczycy erytrodermalnej i złuszczonego zapalenia skóry oraz włączenie odpowiedniego leczenia lub w przypadku podejrzenia reakcji polekowej przerwanie leczenia produktem leczniczym Stelara [63]

Agencja	Treść komunikatu bezpieczeństwa [ref.]
FDA	<p>Zmiany treści ChPL z 2012 i 2013 roku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • możliwość wystąpienia poważnych (m.in. anafilaksja, obrzęki naczyń) i innych (m.in. wysypka, pokrzywka) reakcji nadwrażliwości na lek, związanych z koniecznością przerwania leczenia Stelara oraz wdrożenia odpowiedniej terapii, • u niektórych pacjentów z czynnikami ryzyka rozwinęcia nieczerniakowego nowotworu skóry w trakcie leczenia Stelara występował kolczystokomórkowy rak skóry, • do zdarzeń niepożądanych dodano łuszczycę krostkową i łuszczycę erytrodermalną, • aktualizacja danych dotyczących bezpieczeństwa, zbieranych podczas kontrolowanych badań klinicznych – informacja na temat często występujących nowotworów w przebiegu leczenia Stelara: nieczerniakowego nowotworu skóry, czerniaka, nowotworu prostaty, raka jelita grubego oraz raka piersi, • dodanie informacji o braku oceny produktu leczniczego Stelara w grupie pacjentów poddanych immunoterapii w trakcie leczenia alergii – jednoczesne podawanie Stelary może zwiększać ryzyko wystąpienia reakcji na immunoterapię alergenową. [64, 65] • informacja o zgłaszanych przypadkach zakrzepowej plamicy małopłytkowej (dodana informacja o ocenie przez FDA działań regulacyjnych) [68]
MHRA	<p>Komunikat do fachowych pracowników służby zdrowia z 2015 roku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w razie podejrzenia złuszczonego zapalenia skóry związanego z leczeniem produktem leczniczym Stelara zaleca się przerwanie leczenia, • w przypadku wystąpienia objawów złuszczonego zapalenia skóry i złuszczenia skóry należy włączyć odpowiednie leczenie. [66]

6.2. Humira (adalimumab)

Zidentyfikowano 3 komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Humira wydane przez FDA i MHRA. Na stronie FDA odnaleziono także informacje dotyczące zmiany treści ChPL. Odnalezione dokumenty dotyczą głównie zwiększonego ryzyka pojawiania się zakażeń podczas stosowania produktu leczniczego Humira (w tym także reaktywacji gruźlicy). Wszystkie komunikaty bezpieczeństwa znalazły odzwierciedlenie w (ChPL) dla produktu Humira. Dodatkowo w ChPL przedstawiono informacje o zwiększonym ryzyku występowania zjawisk autoimmunizacyjnych (powstawanie przeciwciał) oraz o przypadkach występowania pogorszenia stanu zdrowia u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. [3] Szczegóły dotyczące komunikatów bezpieczeństwa i zmian treści ChPL przedstawia Tabela 25.

Tabela 25.
Alerty porejestacyjne dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego Humira

Agencja	Treść komunikatu bezpieczeństwa [ref.]
FDA	<p>Komunikat bezpieczeństwa z 2009 roku dotyczący przypadków wystąpienia poważnych infekcji grzybiczych prowadzących do zgonu podczas stosowania terapii inh botorami TNFα (w tym także ADA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwiększone ryzyko rozwoju infekcji w tym inwazyjnych infekcji grzybiczych takich jak: histoplazmoza, kokcydiodomykoza, blastomykoza, kandydoza, aspergilloza, pneumocytoza, i inne grzybicze oportunistyczne infekcje u pacjentów stosujących inhibitory TNFα. [69] <p>Komunikat bezpieczeństwa z 2004 roku o rzadko występujących przypadkach nadwrażliwości (anafilaksji) oraz o zdarzeniach hematologicznych (w tym istotnych klinicznie cytopeniach) u pacjentów stosujących ADA. W komunikacie poinformowano także o poważnych infekcjach występujących u pacjentów przyjmujących jednocześnie anakinrę (antagonistę IL-1) wraz z antagonistą TNFα, w związku z czym stosowanie terapii złożonej ADA + anakinra jest niewskazane. [70]</p>

Agencja	Treść komunikatu bezpieczeństwa [ref.]
	<p>Zmiany treści charakterystyki produktu leczniczego ChPL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • konieczność rozważenia odstawienia ADA w przypadku wystąpienia reakcji neurologicznych (2016), • występowanie zdarzeń niepożądanych takich jak zapalenie wątroby (2014), • przypadki wystąpienia poważnych zakażeń: w tym reaktywacji gruźlicy oraz nowych zakażeń gruźlicą (2013), • występowanie zdarzeń niepożądanych takich jak: niewydolność wątroby, sarkoidoza, choroby demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barrégo), udar naczyniowy mózgu, zatorowość płucna, łysienie i zakrzepica żył głębokich (2012), • przypadki wystąpienia chłoniaków oraz innych nowotworów (w tym śmiertelne przypadki) u dzieci i młodzieży (≤18 roku życia) przyjmujących terapię inhibitorami TNFα, w tym ADA(2009), • dodanie informacji o nowotworach złośliwych i informacji o immunogenności w badaniach klinicznych w populacji pacjentów z łuszczycą plackowatą (2008). [71]
MHRA	<p>Komunikat z 2014 roku dotyczący zwiększonego ryzyka reaktywacji gruźlicy utajonej, zwiększonego ryzyka występowania gruźlicy (niekiedy kończącej się zgonem) wśród pacjentów leczonych inhibitorami TNFα, w tym ADA. W komunikacie przedstawiono informację o konieczności przeprowadzenia oceny wszystkich pacjentów w kierunku aktywnej i utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami TNFα. [72]</p>

6.3. Dane z bazy zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre

Według danych pozyskanych z bazy *VigiBase* (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich, od czasu wprowadzenia produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) na rynek i rozpoczęcia gromadzenia z nim związanych danych (rok 2005) zgłoszono 24 975 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu. W przypadku produktu leczniczego Humira (adalimumab), dla którego rejestr zdarzeń niepożądanych prowadzony jest od 2001 roku zgłoszono 412 512 rekordów dotyczących wystąpień zdarzeń niepożądanych. Zarówno dla leku produktu leczniczego Stelara jak i Humira najczęściej raportowano epizody należące do grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania. W 2018 roku zgłoszono 7743 rekordy w przypadku zastosowania produktu leczniczego Stelara i 51 982 rekordy w przypadku produktu leczniczego Humira. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 26).

Tabela 26.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na wrzesień 2018) [73]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu	
	Stelara	Humira*
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2005	2001
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	377	6953
Zaburzenia serca	812	10 203
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	37	832
Zaburzenia słuchu i błędnika	139	3726
Zaburzenia endokrynologiczne	81	1237
Zaburzenia wzroku/oka	526	10 602
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2419	68 052

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu	
	Stelara	Humira*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	7532	200 589
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	386	4389
Zaburzenia układu immunologicznego	428	7618
Infekcje i infestacje	5842	84 066
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	5173	61 906
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	1777	32 801
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	496	10 138
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2492	68 410
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1947	15 788
Zaburzenia układu nerwowego	2311	48 170
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	146	2531
Problemy z produktem	918	12 589
Zaburzenia psychiczne	841	16 523
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	403	7947
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	245	5340
Zaburzenia układu oddechowego	1238	36 090
Zburzenia skóry i tkanki podskórnej	4566	60 772
Okoliczności społeczne	128	2209
Procedury chirurgiczne i medyczne	849	11 957
Zaburzenia naczyniowe	583	11 957

*W bazie nie odnaleziono danych dla innych produktów leczniczych adalimumabu.

7. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej oraz dodatkowych źródeł informacji w oparciu o przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia zidentyfikowano 7 przeglądów systematycznych, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa UST stosowanego w terapii ChLC (Tabela 27). Jedna z odnalezionych prac (MacDonald 2016) stanowi aktualizację starszej analizy (Khanna 2015) – poniżej opisano pracę aktualniejszą.

Tabela 27.
Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych dla UST stosowanego w terapii ChLC

Autor [ref]	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Porównywane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski obejmujące UST	AMSTAR 2
Moćko 2016 [74]	Porównanie i ocena bezpieczeństwa leków biologicznych stosowanych w leczeniu ChLC	PubMed, EMBASE, CENTRAL (do 27 kwietnia 2016 roku) / Przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa	Faza indukcji: ADA, WED, CP, UST, placebo Faza podtrzymania leczenia: INF, ADA, WED, placebo	10 RCT (814), w tym 1 RCT dla UST, 3 RCT dla INF, 3 RCT dla ADA, 2 RCT dla WED, 1 RCT dla CP	<ul style="list-style-type: none"> Nie wykazano istotnych statystycznych różnic odnośnie do profilu bezpieczeństwa terapii biologicznych stosowanych w terapii ChLC w fazie indukcji. UST wykazuje największe prawdopodobieństwo bycia najbardziej bezpieczną opcją terapeutyczną wśród ocenianych leków biologicznych odnośnie do ryzyka wystąpienia zakażeń (prawdopodobieństwo 38%), AE prowadzących do zaprzestania leczenia (35%), bólu brzucha (60%) i nudności (57%). 	Niska jakość
MacDonald 2016 [75], (aktualizacja przeglądu Khanna 2015 [76])	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa anty-IL-12/ 23p40 stosowanych w leczeniu ChLC	PubMed, Medline, EMBASE, CENTRAL (do 12 września 2016 roku), analiza referencji, doniesienia konferencyjne / Przegląd systematyczny i metaanaliza	UST, briakinumab, placebo	6 RCT (2324) w tym 4 RCT dla UST (1999) i 2 RCT dla briakinumabu (325)	<ul style="list-style-type: none"> Wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność UST w porównaniu z placebo u pacjentów z ChLC odnośnie uzyskania remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie. Analizowano odsetek pacjentów z niepowodzeniem leczenia tj. brakiem remisji (84% vs 90%, RR = 0,92 [0,88; 0,96]) oraz brakiem poprawy klinicznej tj. brakiem spadku CDAI o ≥ 70 pkt. (55% vs 71%, RR = 0,78 [0,71; 0,85]) UST w porównaniu z placebo wykazuje zadowalający profil bezpieczeństwa. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym wśród pacjentów stosujących UST były zakażenia (infekcje). Nie odnotowano istotnie statystycznej różnicy pomiędzy UST i placebo odnośnie do ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zaprzestania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. 	Wysoka jakość
Kawalec 2017 [77]	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa UST po niepowodzeniu leczenia ChLC antagonistami TNF- α	Medline, Pubmed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (do 30 grudnia 2016 roku) / Przegląd systematyczny i metaanaliza	UST, placebo	3 RCT, w tym 2 RCT włączone do metaanalizy	<ul style="list-style-type: none"> Wykazano istotną statystycznie wyższą skuteczność UST w porównaniu z placebo ogółem, a także u pacjentów nieskutecznie leczonych antagonistami TNF-α, a także w subpopulacji pacjentów z wtórnym brakiem odpowiedzi na leczenie anty-TNFα oraz u pacjentów z nietolerancją anty-TNFα. W subpopulacji pacjentów z pierwotnym brakiem odpowiedzi na leczenie anty-TNFα nie wykazano istotnej statystycznie przewagi UST w porównaniu z placebo^b. Nie wykazano wzrostu częstości występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych UST. 	Niska jakość

Autor [ref]	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Porównywane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski obejmujące UST	AMSTAR 2
Kawalec 2018 [78]	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa dwóch przeciwciał monoklonalnych UST i WED stosowanych w leczeniu ChLC przednim niepowodzeniu leczenia antagonistami TNF-α	Embase, Medline (via PubMed), Cochrane Central (do 30 kwietnia 2017 roku) Przegląd systematyczny i porównanie pośrednie	UST, WED, PLC (porównania z PLC i porównanie pośrednie lek biologiczny vs lek biologiczny)	5 RCT (w tym 3 badania dla UST, 1541 pacjentów)	<ul style="list-style-type: none"> W odniesieniu do wyników dla UST vs PLC wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność UST w porównaniu z PLC u pacjentów z ChLC po przednim niepowodzeniu leczenia antagonistami TNF-α odnośnie uzyskania indukcji odpowiedzi na leczenie Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie między porównywanymi lekami biologicznymi 	Krytycznie niska jakość
Pagnini 2018 [79]	Ocena skuteczności leków biologicznych stosowanych w leczeniu indukcyjnym ChLC po przednim niepowodzeniu leczenia antagonistami TNF-α	PubMed, Cochrane Library (brak danych o dacie przeszukania) Przegląd systematyczny, metaanaliza i metaanaliza sieciowa	UST, ADA, CP, WED, natalizumab (porównania z PLC i porównanie pośrednie lek biologiczny vs lek biologiczny)	8 RCT (2014 pacjentów)	<p>Wyniki metaanalizy (bezpośrednie porównanie leki biologiczne vs PLC):</p> <ul style="list-style-type: none"> Wykazano istotną przewagę leków biologicznych w porównaniu z PLC odnośnie indukcji remisji choroby (OR = 2,2 [1,7; 3]) oraz odpowiedzi na leczenie (OR = 1,9 [1,5; 2,5]) <p>Wyniki metaanalizy sieciowej (porównanie pośrednie leków biologicznych)</p> <ul style="list-style-type: none"> Nie wykazano zdecydowanej przewagi jednego leku biologicznego nad pozostałymi lekami 	Krytycznie niska jakość

Autor [ref]	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Porównywane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski obejmujące UST	AMSTAR 2
Singh 2018 [80]	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych stosowanych u pacjentów z ChLC uprzednio nieleczonych biologicznie i uprzednio leczonych antagonistami TNF-α	Ovid Medline In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid Medline, Ovid EMBASE, Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials, Ovid Cochrane Database of Systematic Reviews, Web of Science, Scopus, przeszukanie rejestrów badań klinicznych, przeglądów systematycznej analiza referencji, abstrakty z konferencji gastroenterologicznych (do 31 maja 2017 roku) (przeszukanie do 31 maja 2017 roku) Przegląd systematyczny, metaanaliza i metaanaliza sieciowa	UST, ADA, WED, INF, CP (porównania z PLC i porównanie pośrednie lek biologiczny vs lek biologiczny)	6 RCT (badania z udziałem pacjentów uprzednio leczonych antagonistami TNF-α; faza indukcji; 1606 pacjentów), 8 RCT (badania z udziałem pacjentów uprzednio nieleczonych biologicznie; faza indukcji; 1458 pacjentów)* 9 RCT (badania fazy podtrzymania; 1854 pacjentów)	Wyniki metaanalizy (bezpośrednie porównanie leki biologiczne vs PLC): <ul style="list-style-type: none"> Wykazano przewagę UST i ADA w porównaniu z PLC odnośnie indukcji remisji choroby (OR = 2,66 [1,71; 4,14] i OR = 3,56 [1,82; 6,94] w fazie indukcji; Wykazano przewagę wszystkich leków biologicznych (UST, ADA, INF, CP, WED) w porównaniu z PLC odnośnie remisji choroby w fazie podtrzymania; Wyniki metaanalizy sieciowej (porównaniepośrednie leków biologicznych): <ul style="list-style-type: none"> Na podstawie umiarkowanych szacunków (niewielka liczba zdarzeń) wykazano lepsze wyniki UST (OR = 2,58 [1,50; 4,44] i ADA (OR = 3,57 [1,66; 7,65] w porównaniu z WED odnośnie remisji choroby, W oparciu o niskiej jakości dowody wykazano przewagę ADA nad CP (OR = 1,97 [1,04; 3,73] i UST (OR = 2,19 [1,15; 4,16] w podtrzymaniu remisji choroby 	Niska jakość

*Ze względu na przedmiot analizy w tabeli przedstawiono wnioski dotyczące badań leczonych antagonistami TNF-α ora w z badań z fazy podtrzymania.

ADA – adalimumab; bd – brak danych; ChLC – choroba Leśniowskiego-Crohna; CP – certolizumab pegol; INF – infliksymab; UST – ustekinumab; WED – wedolizumab

b) Komentarz odnośnie wniosków przedstawiono w dyskusji.

8. WNIOSKI

Ustekinumab (UST) jest terapią o wysokiej skuteczności w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC), a uzyskiwane efekty terapeutyczne są niezależne od wyjściowego nasilenia choroby w skali CDAI. W analizie porównawczej wykazano, że UST cechuje się skutecznością wyższą niż leczenie wspomagające (BSC) oraz porównywalną do adalimumabu (ADA).

W fazie indukcji dwukrotnie więcej pacjentów leczonych UST niż BSC uzyskało odpowiedź na leczenie (zmniejszenie nasilenia choroby o przynajmniej 100 pkt. w skali CDAI) oraz remisję choroby. Leczenie UST w porównaniu z BSC wiązało się także z istotną klinicznie poprawą jakości życia ocenianą specyficznym dla ChLC kwestionariuszem IBDQ. Natomiast w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego poprzez wspólną grupę referencyjną (BSC) wykazano, że terapia UST cechuje się porównywalną skutecznością do terapii ADA, jak i podobnym wpływem na poprawę jakości życia chorych. Zarówno UST, jak i ADA cechują się porównywalnym profilem bezpieczeństwa, nie różniącym się istotnie od terapii wspomagającej (BSC).

W fazie podtrzymania terapii w grupie UST odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie oraz odsetek chorych uzyskujących remisję choroby był wyższy niż w ramieniu BSC, a różnice pomiędzy grupami osiągnęły istotność statystyczną. Wysoka skuteczność UST utrzymywała się także w dłuższym, 2-letnim horyzoncie czasowym. Analiza porównawcza bez dostosowania wskazuje, że zarówno UST jak i ADA cechują się wyższą skutecznością niż BSC, a wielkość efektów zdrowotnych, mierzonych stopniem nasilenia choroby w skali CDAI, uzyskiwana w grupie UST była zbliżona do tych, które odnosili pacjenci poddani terapii ADA. Stosowanie UST w porównaniu do BSC istotnie statystycznie poprawia jakość życia pacjentów. Istotna statystycznie poprawa jakości życia chorych leczonych ADA w porównaniu z BSC została natomiast wykazana w jednym badaniu przeprowadzonym na niskiej liczbie chorych.. Profil bezpieczeństwa UST nie różnił się istotnie statystycznie od BSC, z wyjątkiem częstszego występowania zdarzeń związanych z infuzją leku w grupie UST q8w. Odsetki pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych ogółem, a także zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaje dolegliwości, były zbliżone w obu grupach (UST, ADA).

9. OGRANICZENIA

W trakcie opracowania analizy zidentyfikowano następujące ograniczenia, które należy uwzględnić podczas interpretacji przedstawionych wyników i wniosków:

1. Analiza wyników w większości badań była zgodna z intencją leczenia lub ze zmodyfikowaną intencją leczenia (wymagane otrzymanie ≥ 1 dawki leku). Należy mieć na uwadze, że adaptacyjny charakter badań RCT umożliwił przejście z przypisanej terapii w przypadku jej niepowodzenia do otwartego leczenia innym schematem dawkowania lub przejście na inną terapię (np. z terapii wspomagającej na terapię UST).
2. Konieczność porównania pośredniego bez dostosowania ze względu na zbyt dużą heterogeniczność badań dla UST vs BSC oraz ADA vs BSC przeprowadzonych w fazie podtrzymania terapii.
3. Konieczność porównania pośredniego bez dostosowania dla bezpieczeństwa w fazie indukcji ze względu na zbyt duże różnice w czasie trwania tej fazy (dwukrotnie dłuższa dla UST w porównaniu z ADA, 8 vs 4 tyg.).
4. W badaniach dla komparatora (ADA) wykluczano pacjentów z pierwotnym brakiem odpowiedzi na leczenie, podczas gdy w badaniach dla UST nie było takich restrykcji. Ograniczenie to ma charakter konserwatywny, ponieważ populacja leczonych UST jest bardziej obciążona.

10. DYSKUSJA

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) jest zaliczana do nieswoistych chorób zapalnych, która może występować w dowolnym odcinku przewodu pokarmowego. W przebiegu ChLC występują okresy zaostrzeń i remisji. W trakcie zaostrzenia pojawiają się objawy obejmujące m.in. bóle brzucha i biegunkę, obecność krwi w stolcu, gorączkę, uczucie dyskomfortu, osłabienie organizmu oraz utratę masy ciała, a głównymi powikłaniami związanymi z chorobą są przetoki, ropnie oraz zwężenia jelita, które często wymagają interwencji chirurgicznej. Ocenia się, że w ciągu 10 lat trwania ChLC 60% chorych będzie musiało przejść przynajmniej jedną operację, a zarazem co drugi chory leczony chirurgicznie będzie wymagać reoperacji. ChLC jest chorobą przewlekłą i nieuleczalną, wpływającą na pogorszenie jakości życia pacjentów oraz ich zdrowia psychicznego i fizycznego. Chory pacjent często odczuwa niepokój, pojawia się u niego depresja oraz trudności w radzeniu sobie z codziennymi czynnościami. Ogólne złe samopoczucie oraz bolesne objawy choroby wpływają na złe funkcjonowanie społeczne oraz utrudniają aktywność zawodową.

W ramach polskiego badania *Move to work* wykazano, że obecność ChLC wpływa na utratę wydajności pracy u ponad 1/3 osób aktywnych zawodowo. [81] Zapadalność w Europie wynosi od 0,5 do 11,4 przypadków na 100 000 ludności rocznie, a chorobowość zawiera się w przedziale 1,5–322 na 100 000 ludności. Częstość występowania ChLC w Polsce jest niższa niż w krajach Zachodniej i Północnej Europy, aczkolwiek na przestrzeni ostatnich lat obserwowano tendencję wzrostową. Szacuje się, że obecnie w Polsce na ChLC choruje od około 10 tys. do 15 tys. osób. [82] W Krajowym Rejestrze ChLC dotychczas zarejestrowano 6324 chorych z 95 różnych ośrodków (stan na dzień 24 września 2018 roku), przy czym prawdopodobnie nie obejmuje on wszystkich chorych z ChLC. [83] Konsekwencje ChLC dotyczą zarówno samego chorego jak i całe społeczeństwo oraz gospodarkę. Pacjent z ChLC ponosi koszty medyczne choroby (koszty leków, koszty odpłatnych konsultacji medycznych, koszty badań diagnostycznych, koszty konsultacji terapeutycznych) oraz niemedyczne wśród których wymieniane są koszty dojazdów, koszty związane z zachowywaniem odpowiedniej diety, koszty kosmetyków i wyrobów higienicznych, opieka nad dzieckiem oraz dodatkowa opieka. Z punktu widzenia gospodarki, ChLC wpływa na koszty poprzez zmniejszenie produktywności w wyniku choroby oraz na utracone dochody pacjenta (np. otrzymywanie 80% wynagrodzenia w czasie zwolnienia lekarskiego, otrzymywanie w przypadku renty relatywnie mniejszego zasiłku w porównaniu z wcześniej otrzymywanym wynagrodzeniem). Wysokość kosztów pośrednich uzależniona jest od stopnia nasilenia choroby. Ogółem wynoszą one 1769 zł, a w przypadku chorych z CDAI >220 średniomiesięczne koszty obniżonej produktywności wynoszą aż dwa razy więcej (3419 zł). [84]

Aktualnie w Polsce pacjenci z ChLC z przeciwwskazaniami, nietolerancją lub brakiem odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi mają w ramach programu lekowego dostęp do leczenia biologicznego obejmującego dwa inhibitory TNF α (adalimumab (ADA) i infliksymab (INF)), jednak ich stosowanie związane jest z pewnymi ograniczeniami. Infliksymab wymaga podawania dożylnego przez cały okres leczenia, natomiast terapia adalimumabem obejmuje co prawda podawanie podskórne, ale wymaga bardzo częstego stosowania (co 2 tygodnie), co może wpływać na trudności

w przestrzeganiu zaleceń (ang. *compliance*). Są to więc terapie o pewnym stopniu uciążliwości zarówno dla pacjenta, jak i systemu ochrony zdrowia.

Ponadto spośród chorych leczonych inhibitorami TNF α nawet do 30% w ogóle nie odpowiada na zastosowaną terapię (*primary non-response*). [85] We wrześniu 2016 roku dopuszczono do stosowania na terenie Unii Europejskiej ustekinumab, lek o innym mechanizmie działania niż antyTNF α – inhibitor interleukiny 12 i 23, będący terapią o potwierdzonej skuteczności w leczeniu ChLC, podawany dożylnie jedynie raz w ramach rozpoczęcia terapii, a następnie stosowany w postaci mniej uciążliwych wstrzyknięć podskórnych w odstępach 12-tygodniowych, a w wyjątkowych przypadkach co 8 tygodni.

UST został zarejestrowany w terapii ChLC o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u osób dorosłych, u których leczenie nie jest wystarczająco skuteczne, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych klasycznych terapii lub terapii antagonistą TNF α , lub występują przeciwwskazania do zastosowania tych terapii. Populacja docelowa niniejszej analizy została dodatkowo zawężona w oparciu o obowiązujący program lekowy do populacji chorych z ChLC o nasileniu ciężkim (wynik w skali CDAI >300 pkt.). Wprowadzono także wymóg, aby pacjent przebył wcześniej nieskuteczne leczenie przynajmniej jednym anty-TNF α (w warunkach polskich obejmuje to przebyte leczenie INF i/lub ADA) lub miał nietolerancję/przeciwwskazania do stosowania anty-TNF α . Jako komparatory dla UST wskazano ADA oraz BSC. Drugi spośród dostępnych w Polsce inhibitorów TNF α może być wprowadznie stosowany po niepowodzeniu ADA, jednakże nie odnaleziono dowodów naukowych potwierdzających skuteczność INF w populacji docelowej tj. po niepowodzeniu ADA. [1]

Analiza kliniczna została oparta o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań. [4, 86] Przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (Medline przez Pubmed, EMBASE, CENTRAL), w wyniku czego zidentyfikowano i włączono do analizy 3 badania randomizowane dla UST (UNITI-1, CERTIFI, IM-UNITI) oraz 4 badania randomizowane dla ADA (GAIN i jego przedłużenie GAIN/ADHERE, EXTEND, CHARM/ADHERE, Watanabe 2012), w ramach których leczenie biologiczne porównano z placebo, a wszyscy pacjenci stosowali ponadto BSC, w tym m.in. leki immunosupresyjne, aminosalicylany oraz glikokortykosteroidy. Badania obejmowały fazę indukcji terapii, a także fazę podtrzymania leczenia. Faza indukcji we wszystkich badaniach dla UST trwała 8 tyg., a dla ADA – 4 tyg., co wynika z zapisów w ChPL powyższych produktów. Z kolei czas trwania fazy podtrzymania wykazywał duże zróżnicowanie pomiędzy badaniami.

We wszystkich badaniach komparatorem dla aktywnego leczenia było BSC, co daje techniczną możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego UST z ADA z dostosowaniem przez wspólną grupę referencyjną (BSC) metodą Büchera. Jednakże przeprowadzona analiza homogeniczności wskazała na zasadność przeprowadzenia tego rodzaju porównania jedynie dla oceny skuteczności w fazie indukcji terapii w oparciu o 3 badania, w tym 2 prace dla UST (UNITI-1, CERTIFI) oraz 1 pracę (GAIN) dla ADA. Porównanie pośrednie obu leków metodą ilościową z zakresie profilu bezpieczeństwa w fazie indukcji uznano za nieuprawnione, ze względu na 2-krotnie dłuższy czas trwania tej fazy w ramieniu UST niż w grupie ADA (8 tyg. vs 4 tyg.), dlatego ograniczono się do zestawienia wyników.

Różnice pomiędzy badaniami dla UST i ADA, obejmującymi fazę podtrzymania, były zbyt duże, aby możliwe było porównanie pośrednie z dostosowaniem. Związane to było przede wszystkim z charakterem adaptacyjnym badań tj. pacjenci mogli zmieniać leczenie (z placebo na aktywne) oraz modyfikować schemat dawkowania obejmujący wielkość dawki i częstość jej podawania, jeżeli stwierdzono u nich brak odpowiedzi na stosowaną terapię. Zaobserwowano także znaczne różnice w charakterystyce populacji chorych pomiędzy badaniami dla UST i ADA dotyczące uprzednio stosowanego leczenia anty-TNF α , odpowiedzi na leczenie indukcyjne, a także rodzaju samego leczenia indukcyjnego (aktywne lub jedynie BSC), po którym rozpoczęto leczenie podtrzymujące. W związku z powyższym w fazie podtrzymania przeprowadzono porównanie pośrednie bez dostosowania mające formę tabelarycznego zestawienia wyników.

Leczenie UST w porównaniu z BSC wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem nasilenia objawów choroby ocenianych w skali CDAI, zarówno w 8-tygodniowej fazie indukcji jak i 52-tygodniowej fazie podtrzymania leczenia. Natomiast UST oraz ADA cechowały się zbliżonym poziomem skuteczności w ramach faz indukcji leczenia. Natomiast po około roku leczenia podtrzymującego (48–56 tyg.) zarówno UST jak i ADA miały podobny wpływ na zmniejszenia nasilenia ChLC, przy czym numerycznie około 15% więcej pacjentów leczonych UST w porównaniu z ADA uzyskało odpowiedź na leczenie, a około 12% więcej chorych remisję ChLC. Należy w tym miejscu jednak wspomnieć, że przeprowadzone porównania pośrednie z ADA w obu fazach terapii mają charakter konserwatywny, ponieważ populacja w badaniach dla UST, bliższa populacji docelowej, była bardziej obciążona niż populacja z badań dla ADA. W ramach badań dla UST uwzględniano wyłącznie pacjentów, którzy byli nieskutecznie leczeni ≥ 1 anty-TNF α , a w badaniach dla ADA tacy pacjenci stanowili około 47–57% populacji, za wyjątkiem jednego badania dla fazy indukcji, w której 100% chorych było po niepowodzeniu anty-TNF α (GAIN), ponadto w badaniach dla UST uczestniczyli pacjenci z pierwotnym brakiem odpowiedzi, podczas gdy w przypadku ADA stan ten stanowił kryterium wykluczenia.

ChLC jako choroba przewlekła, po osiągnięciu remisji w ramach fazy indukcji terapii, w celu zapobiegania nawrotom, wymaga długoterminowej terapii podtrzymującej. Zgodnie z najnowszymi wynikami badania IM-UNITI, wysoka skuteczność UST utrzymuje się także w trakcie dwuletniej terapii – w 96 tyg. terapii podtrzymującej UST odpowiedź na leczenie oraz remisję choroby potwierdzono u około 70% i 80% leczonych pacjentów.

Zmniejszenie nasilenia choroby lub doprowadzenie do jej remisji dzięki zastosowaniu UST, przyczynia się do poprawy jakości życia chorych. Już w trakcie trwania terapii indukcyjnej w grupie UST w porównaniu z BSC obserwowano znamienne statystycznie poprawę jakości życia chorych ocenianą kwestionariuszem IBDQ. Ponadto terapia UST była związana ze wzrostem szansy uzyskania klinicznie istotnej poprawy jakości życia w IBDQ (OR = 2,11 [1,47; 3,03]; NNT = 6 [4; 11]), a korzyści te utrzymywały się również w trakcie długoterminowej terapii UST (faza podtrzymania).

Populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje pacjentów z nasileniem ChLC wyższym niż 300 pkt. w skali CDAI. W badaniach włączonych do analizy uwzględniano natomiast pacjentów o nasileniu choroby od umiarkowanego do ciężkiego (220–450 pkt. w CDAI). W badaniu UNITI-1 w toku włączania

chorych dokonano stratyfikacji odnośnie do wyjściowego stopnia nasilenia ChLC (wynik CDAI ≤ 300 vs >300 pkt). Analiza w podgrupach wykazała, że efekty terapeutyczne uzyskane dla populacji z ChLC ujętej w badaniach odpowiadają efektom dla populacji węższej, tj. populacji chorych z CDAI > 300 pkt. (wartość p wyniosła 0,949 dla zmetaanalizowanych badań oraz 0,806 dla badania UNITI-1).

Przeprowadzone badania kliniczne wskazują, że dodanie UST do BSC nie powoduje zwiększenia ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych, w tym jednego z bardziej typowych dla terapii biologicznych – zakażeń. Co więcej, w ramach terapii indukcyjnej ryzyko zaostrzenia choroby Crohn'a oraz ryzyko zaprzestania terapii z powodu zdarzenia niepożądanego było istotnie statystycznie niższe wśród leczonych UST w porównaniu do BSC. Natomiast terapia długoterminowa wiązała się tylko z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z infuzją UST w porównaniu z grupą BSC, podczas gdy w przypadku pozostałych zdarzeń, różnice nie były znamienne statystycznie. Zestawienie wyników badań klinicznych dla UST i ADA wskazują, że obie terapie cechowały się zbliżonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (64% oraz 57%) w fazie indukcji i to pomimo, że czas jej trwania był w grupie UST był 2-krotnie dłuższy niż w ramieniu UST (8 tyg. vs 4 tyg.), a populacja bardziej obciążona pod względem nasilenia objawów w skali CDAI (327–228 pkt. vs 313 pkt.). Analogiczne wnioski płyną z zestawienia danych odnośnie bezpieczeństwa UST i ADA w fazie podtrzymania.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego poszukiwano doniesień naukowych odnośnie do nie tylko efektywności klinicznej, ale też efektywności rzeczywistej UST podawanego w terapii ChLC. Odnaleziono 3 badania obserwacyjne retrospektywne z konsekwentnym włączaniem pacjentów [87–89], jednak ze względu na odmienny sposób dawkowania nie spełniały one kryteriów włączenia do analizy. Badania te przeprowadzono przed zarejestrowaniem dożyłnej postaci UST przez EMA do stosowania w terapii ChLC, dostępna dla chorych była jedynie forma UST do stosowania podskórnego, i taką najczęściej otrzymywali pacjenci – w ramach indukcji leczenia jak i leczenia podtrzymującego. W ramach badań raportowano wyniki terapii indukcyjnej i podtrzymującej UST stosowanej wśród łącznie ponad 400 chorych będących po niepowodzeniu ≥ 1 anty-TNF α . [87–89] Mediana okresu obserwacji w badaniach wynosiła około 10–11 mies., a skuteczność oceniano głównie przy użyciu indeksu Harvey'a-Bradshaw'a, jednak wnioskowanie w oparciu o ten indeks jest uprawnione, jako że wskazuje się na obecność korelacji pomiędzy tą metodą oceny a indeksem CDAI. [90] Wyniki uzyskane w badaniach efektywności praktycznej były zbieżne z wnioskami płynącymi z badań klinicznych. Terapia UST powodowała redukcję nasilenia choroby oraz całkowite zaprzestanie stosowania GKS u ponad połowy leczonych pacjentów (56% po roku terapii). [88] Co więcej, na leczenie odpowiadali także pacjenci z obecnością przetok (odpowiedź na leczenie obecna u 49%–61% chorych) [87, 88], a u 31% z nich obserwowano całkowite ich zamknięcie [88]. Prawdopodobieństwo utrzymania korzyści klinicznej (odpowiedzi na leczenie lub remisji) wśród leczonych UST było wysokie i wynosiło 74% po roku terapii oraz 44% po trzech latach terapii. [88]

W czerwcu 2017 roku w czasopiśmie *Journal of Comparative Effectiveness Research* opublikowano przegląd systematyczny Kawalec et al, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa UST

jako terapii indukcyjnej stosowanej po niepowodzeniu ≥ 1 anty-TNF α . Przeprowadzone metaanalizy dwóch badań CERTIFI i UNITI-1 wykazały przewagę UST nad placebo stosowanymi wraz z BSC, jednak autorzy wnioskuje także, że ww. przewaga nie była widoczna w podgrupie chorych, którzy w ogóle nie odpowiedzieli na wcześniejszą terapię ≥ 1 anty-TNF α (*primary non-responders*), natomiast zauważalna była wśród chorych z uprzednią odpowiedzią na anty-TNF α (*secondary non-responders*) i u chorych z nietolerancją anty-TNF α . [77] Należy zauważyć, że wnioski te oparto o prostą metaanalizę wyników dla poszczególnych podgrup, jednak nie przeprowadzono analizy ukierunkowanej na obecność interakcji pomiędzy podgrupami. Ponadto w badaniach CERTIFI i UNITI-1 nie przeprowadzono stratyfikacji chorych ze względu na obecność i rodzaj odpowiedzi na leczenie, skutkiem czego poziom wiarygodności wyników w tych subpopulacjach (tj. brak odpowiedzi, wtórny brak odpowiedzi, nietolerancja anty-TNF α) odpowiada badaniom obserwacyjnym. Opierając się na wynikach badań UNITI-1 (suplement, wykres S3C) i CERTIFI (suplement, wykres S3) można zauważyć, że część pacjentów mogła być przypisana do więcej niż jednej tak zdefiniowanej podgrupy, co wręcz uniemożliwia prawidłowe przeprowadzenie analizy w podgrupach. Jednocześnie w obu badaniach dokonano stratyfikacji pacjentów odnośnie do obecności wstępnej odpowiedzi na leczenie („*the initial response to TNF antagonist therapy (yes/no)*”) i dla tak wydzielonych podgrup możliwe jest przeprowadzenie wiarygodnej analizy warstwowej, w ramach której nie stwierdzono interakcji pomiędzy grupą chorych z brakiem oraz grupą z obecnością wstępnej odpowiedzi na terapię anty-TNF α (wartość p dla interakcji 0,464). Oznacza to, że terapia UST jest skuteczna u chorych z ChLC niezależnie od tego czy w trakcie wcześniejszego leczenia anty-TNF α uzyskano, czy też nie uzyskano wstępnej odpowiedzi na leczenie.

Podsumowując, UST jest terapią umożliwiającą uzyskanie skutecznego i długotrwałego zmniejszenia nasilenia objawów ChLC oraz istotną klinicznie poprawę jakości życia pacjentów cierpiących na przewlekłą, uciążliwą i utrudniającą funkcjonowanie chorobę. Terapia UST ma udowodnioną skuteczność i nie powoduje zwiększenia ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z najlepszą dostępną terapią wspomagającą, a ponadto jest porównywalna z aktualnie stosowanym w Polsce leczeniem biologicznym ADA. Ponadto terapia UST jest wygodniejsza w stosowaniu – rzadsza konieczność przeprowadzania iniekcji podskórnych (co 2 tyg. ADA i co 8 lub 12 tyg. UST) umożliwia pacjentom zmniejszenie dyskomfortu związanego z iniekcjami, zwiększenie szansy na przestrzeganie ustalonego schematu dawkowania (*compliance*), jak również jest dogodniejsza z punktu widzenia systemu udzielania świadczeń opieki zdrowotnej.

11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Tabela 28.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	2.3.2, 3.1, 3.2, A.1 APD: 6	16, 19–23, 80–85 APD: 53–72
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. opis problemu zdrowotnego	APD: 2	APD: 8–28
2. opis technologii opcjonalnych	APD: 6	APD: 53–72
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	2, 3.1, A1	13–23, 80–85
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	2.2	13–14
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	7	60–63
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	2.2, 3.3, C	13–14, 23–33, 116–155
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	2.2, 3.3, C APD: 6	13–14, 23–33, 116–155 APD: 53–72
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
8. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	1.2, 2.2, 4	11–12, 13–14, 34–54
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	3.1, 3.2	19–23
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	A1	80–85
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	3.1, 3.2	19–23, Rysunek 2, Rysunek 3
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	3.3, C	23–33, 116–155
13. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	4, D, E, F, G	34–54, 156–186
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	6	56–59
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy	Nie dotyczy

APD – analiza problemu decyzyjnego [1]

12. BIBLIOGRAFIA

1. [REDACTED]
2. ChPL Stelara (ustekinumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf (27.2.2017).
3. ChPL Humira (adalimumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf (27.2.2017).
4. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
5. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, Blank MA, Johanns J, Gao L-L, Miao Y, Adedokun OJ, Sands BE, Hanauer SB, Vermeire S, Targan S, i in. (2016) Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine* 375(20):1946–1960.
6. Sands BE, Han C, Gasink C, Jacobstein D, Szapary P, Gao L-L, Lang Y, Targan S, Sandborn WJ, Feagan BG. (2018) The Effects of Ustekinumab on Health-related Quality of Life in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 12(8):883–895.
7. Li K, Chan D, Pollack P, Jacobstein D, Brodmerkel C, Gasink C. (2017) Efficacy of ustekinumab for induction and maintenance of histological healing in patients with Crohn's disease P465. Dostęp: <https://www.ecco-ibd.eu/index.php/publications/congress-abstract-s/abstracts-2017/item/p465-efficacy-of-ustekinumab-for-induction-and-maintenance-of-histological-healing-in-patients-with-crohn-s-disease-2.html?highlight=YToxOntpOjA7czoxMToidXN0ZWtpbnVtYWliO30=> (24.5.2017).
8. Sandborn W, Gasink C, Chan D, Lang Y, Pollack P, Hanauer S, Wolf G. (2016) Endoscopic healing in induction and maintenance with ustekinumab in the phase 3 uniti crohn's disease program. *The american journal of Gastroenterology* 111(Supplement 1):S278–S289.
9. Sandborn W, Blank M, Lang Y, Johanns J, Gao LL, Sands B, Hanauer S. (2016) A multicenter, double-blind, placebo-controlled phase3 study of ustekinumab, a Human IL-1/-3p40 mAB, in moderate-severe Crohn's disease refractory to anti-TFNα: UNITI 1. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2(S1):.
10. Rutgeerts P, Gasink C, Blank M, Lang Y, Johanns J, Gao LL, Sands B, Hanauer S, Feagan B. (2016) A multicenter, double-blind, Placebo (PBO)-controlled PH3 study of Ustekinumab (UST), A human IL-12/23P40 MAB, in moderate-severe Crohn's Disease (CD) refractory to anti-TNFA: uniti-1. *Gut. Conference: british society of gastroenterology annual general meeting 2016* 65:A3–A4.
11. Rutgeerts P, Gasink C, Blank M, Lang Y, Johanns J, Gao LL, Sands B, Hanauer S, Feagan B, Targan S, Ghosh S. (2016) A multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ustekinumab, a human interleukins-12/23p40 mab, in moderate-severe Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor α: UNITI-1. *Journal of Crohn's and Colitis* 10:S11–S12.
12. Sands B, Han C, Gasink C, Szapary P, Gao LL, Feagan B. (2016) Ustekinumab improves general health status and disease-specific health related quality of life of patients with moderate to severe crohn's disease: Results from the uniti and IMUNITI phase 3 clinical trials. *Gastroenterology* 150:S1004.
13. Clinical Study Report Summary. UNITI-1. Dostęp: <http://yoda.yale.edu/sites/default/files/nct01369329.pdf>.
14. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Failed or Are Intolerant to Tumor Necrosis Factor (TNF) Antagonist Therapy (UNITI_1) NCT01369329. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01369329?sect=X4301256> (25.5.2017).
15. EMA. (2016) Assessment report. Stelara. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000958/WC500217159.pdf (25.5.2017).
16. NICE. (2017) Ustekinumab for previously treated moderate to severe active Crohn's disease [ID843]. Final appraisal determination. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10098/documents/final-appraisal-determination-document>.
17. FDA. (2016) STELARA® (ustekinumab) injection, for subcutaneous or intravenous full prescribing information. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761044lbl.pdf (3.4.2017).
18. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Gasink C, Jacobstein D, Zou B, Johanns J, Sands BE, Hanauer SB, Targan S, Ghosh S, Villiers WJS de, Colombel J-F, Feagan BG. (2018) Long-term efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease through the second year of therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 48(1):65–77.
19. Colombel J, Sloan S, Gasink C, Gao LL. (2017) Response and remission after 16 weeks of ustekinumab-an all patients analysis from the uniti crohn's studies. *United european gastroenterology journal* 5(5 Supplement 1):A308.

20. Colombel J, Sloan S, Gasink C, Gao LL. (2018) Response and remission after 16 weeks of ustekinumab- An all patients analysis from the UNITI Crohn's studies. *American Journal of Gastroenterology* 113:S3.
21. Colombel J, Sloan S, Gasink C, Gao LL. Response and remission after 16 weeks of ustekinumab: An all patients analysis from the uniti Crohn's studies. *American Journal of Gastroenterology* 112:s397.
22. Feagan B, Gasink C, Pollack P, Jacobstein D, Gao LL, Johanns J. P549 Effect of maintenance Ustekinumab on corticosteroid-free clinical outcomes in patients with Crohn's disease. *Poster presentations: Clinical: Therapy and observation (2017)*.
23. Sandborn W, Feagan B, Gasink C, Jacobstein D, Gao LL, Johanns J, Sands B, Hanauer S. (2016) A PH3 randomised, multicenter, double-blind, Placebo (PBO)-controlled study of Ustekinumab (UST) maintenance therapy in moderate-severe Crohn's Disease (CD) PTS: results from IM-Uniti. *Gut* 61(1):A32-A34.
24. Sandborn W, Feagan B, Gasink C, Jacobstein D, Gao LL, Johanns J, Sands B, Hanauer S, Targan S. (2016) A phase 3 randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study of ustekinumab maintenance therapy in moderate-severe Crohn's disease patients: Results from im-uniti. *Gastroenterology* 150:S157-S158.
25. Sandborn W, Rutgeerts P, Gasink C, Jacobstein D, Gao LL, Johanns J, Sands B, Hanauer S, Targan S, Ghosh S, Villiers W. de, Colombel J., Feagan B. (2017) Long-term efficacy and safety of ustekinumab for crohn's disease: results from im-uniti long-term extension through two years. *Gastroenterology* 152(5):S585.
26. Sandborn W, Rutgeerts P, Gasink C, Jacobstein D, Gao LL, Johanns J, Sands B, Hanauer S, Targan S, Ghosh S, Villiers W. de, Colombel J., Feagan B. (2017) OP010 Long term efficacy and safety of Ustekinumab for Crohn's disease: results from IM-UNITI long-term extension through 2 years. *Oral ECCO presentations 2017*.
27. Naessens, Johanns J, Gasink C. (2016) Different induction response criteria do not influence 1-year response and remission rates of ustekinumab 90 mg Q8W in phase III program. *American Journal of Gastroenterology* 111(S303):.
28. Sands B, Gasink C, Jacobstein D, Gao LL, Johanns J, Szapary P, Colombel J., Targan S, Ghosh S, Sandborn W. (2016) Efficacy and safety of dose adjustment and delayed response to ustekinumab in moderate-severe Crohn's disease patients: Results from the im-uniti maintenance study. *American Journal of Gastroenterology, Supplements* 111:S302-S303.
29. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Maintenance Therapy in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease (IM_UNITI) NCT01369355. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01369355?sect=X4301256> (25.5.2017).
30. Sandborn WJ, Gasink C, Gao L-L, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, Sands BE, Hanauer SB, Targan S, Rutgeerts P, Ghosh S, Villiers WJS de, Panaccione R, Greenberg G, Schreiber S, i in. (2012) Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *CERTIFI. N. Engl. J. Med.* 367(16):1519-1528.
31. Feagan B, Gasink C, Gao LL, Blank M, Johanns J, Guzzo C, Chiou C., Sandborn W, Hanauer S, Targan S, Rutgeerts P, Ghosh S, Villiers W. de, Panaccione R, Greenberg G, i in. (2017) Health related quality of life results through week 22 from the CERTIFI study, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled Phase2b study of ustekinumab in patients with moderately to severely active Crohn's disease . Abstract P300. *Journal of crohn's & colitis* 6:S129-S130.
32. Sandborn W, Gasink C, Gao LL, Blank M, Johanns J, Guzzo C. (2017) A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled Phase2b study of ustekinumab, a human monoclonal antibody to IL-12/23p40, in patients with moderately to severely active Crohn's disease: results through week 22 from the CERTIFI trial. *Gastroenterology* 140:S109.
33. Gasink C, Chan D, Gao LL, Schenkel B, Han C. (2014) Assessment of sleep impairment in patients with crohn's disease: results from the ustekinumab certifi study. *Gastroenterology* 144:S231.
34. Sands B, Gasink C, Gao LL, Blank M, Johanns J, Guzzo C, Chiou C., Sandborn W, Hanauer S, Targan S, Rutgeerts P, Ghosh S, Villiers W, Panaccione R, Greenberg G, i in. (2011) Health related quality of life results through week 22 from the CERTIFI study, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase2b study of Ustekinumab in patients with moderately to severely active Crohn's disease. p-39. *Inflammatory Bowel Diseases* (17):S24.
35. Clinical Study Report Summary. CERTIFI. Dostęp: <http://yoda.yale.edu/sites/default/files/nct00771667.pdf>.
36. A Study of Safety and Effectiveness of Ustekinumab in Patients With Moderate to Severe Active Crohn's Disease Who Have Been Previously Treated With Anti-TNF Therapy CERTIFI_NCT00771667. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00771667> (25.5.2017).
37. PRISMA 2009 Flow Diagram. Dostęp: <http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA%202009%20flow%20diagram.pdf>.
38. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel J-F, Panaccione R, D'Haens G, Li J, Rosenfeld MR, Kent JD, Pollack PF. (2007) Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 146(12):829-838.
39. Raport dla badania GAIN. M04-691 Clinical Study Report. Abbvie Dostęp: https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/2016/10/adalimumab_M04-691.pdf (7.6.2017).

40. EMA. (2012) Humira (adalimumab) Assessment report. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000481/WC500133080.pdf (8.6.2017).
41. FDA. Humira (Adalimumab) Full label Prescribing information. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125057s0276lbl.pdf.
42. Panaccione R, Sandborn WJ, D'Haens G, Wolf DC, Berg S, Maa J-F, Petersson J, Robinson AM. (2018) Clinical Benefit of Long-Term Adalimumab Treatment in Patients With Crohn's Disease Following Loss of Response or Intolerance to Infliximab: 96-Week Efficacy Data From GAIN/ADHERE Trials. *J Crohns Colitis* 12(8):930–938.
43. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel J-F, Reinisch W, EXTEND Investigators, Kumar A, Lazar A, Camez A, Lomax KG, Pollack PF, D'Haens G. (2012) Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 142(5):1102–1111.e2.
44. Sandborn W, Wolf D., Colombel JF, Panes J, Eichner S, Iezzi A, Zhou Q, Robinson A, Castillo M, Thakkar R. (2014) Adalimumab achieves efficacy in mucosal healing regardless of baseline disease severity in patients with crohn's disease: Data from extend. *Gastroenterology* (146):S-589.
45. Colombel J-F, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. (2007) Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 132(1):52–65.
46. Panaccione R, Colombel J-F, Sandborn WJ, Rutgeerts P, D'Haens GR, Robinson AM, Chao J, Mulani PM, Pollack PF. (2010) Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 31(12):1296–1309.
47. Panaccione R, Colombel JF, Sandborn W, Rutgeerts P, D'Haens G, Lomax K, Li J, Pollack P. (2009) Adalimumab maintains long-term remission in moderately to severely active crohn's disease through 2 years. *Gastroenterology* (23):A-134.
48. Panaccione R, Colombel J, Sandborn W, Rutgeerts P, D'Haens G, Lomax K, Li J, Pollack P. (2009) Adalimumab therapy maintains remission for up to 3 years in patients with moderately to severely active Crohn's disease: Results from an open-label extension of CHARM. *Inflammatory Bowel Diseases* (15):S43.
49. Panaccione R, Colombel J-F, Sandborn WJ, D'Haens G, Zhou Q, Pollack PF, Thakkar RB, Robinson AM. (2013) Adalimumab maintains remission of Crohn's disease after up to 4 years of treatment: data from CHARM and ADHERE. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 38(10):1236–1247.
50. Loftus EV, Feagan BG, Colombel J-F, Rubin DT, Wu EQ, Yu AP, Pollack PF, Chao J, Mulani P. (2008) Effects of adalimumab maintenance therapy on health-related quality of life of patients with Crohn's disease: patient-reported outcomes of the CHARM trial. *Am. J. Gastroenterol.* 103(12):3132–3141.
51. Loftus EV, Colombel JF, Rugeerts P, Rubin DT, Chen N, Mulani P, Chao J. (2009) Quality-of-life improvements in patients with Crohn's disease treated for 3 years with adalimumab in an open-label extension of CHARM. *Gastroenterology* (136):A179.
52. Kamm MA, Hanauer SB, Panaccione R, Colombel J-F, Sandborn WJ, Pollack PF, Zhou Q, Robinson AM. (2011) Adalimumab sustains steroid-free remission after 3 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 34(3):306–317.
53. Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P., D'Haens G, Lomax K, Li J, Pollack P. (2009) Maintenance of long-term remission in patients with moderately to severely active Crohn's disease treated for 3 years with Adalimumab: Results from the open-label ADHERE study. *Gastroenterology* (136):A652.
54. Sandborn WJ, Colombel J-F, Panés J, Castillo M, Robinson AM, Zhou Q, Yang M, Thakkar R. (2013) Exploring the use of adalimumab for patients with moderate Crohn's disease: subanalyses from induction and maintenance trials. *J Crohns Colitis* 7(12):958–967.
55. Adalimumab for the Induction and Maintenance of Clinical Remission in Subjects With Crohn's Disease NCT00077779. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00077779> (8.6.2017).
56. Long-term Safety and Tolerability Study of Adalimumab in Subjects With Crohn's Disease NCT00195715. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00195715> (8.6.2017).
57. Watanabe M, Hibi T, Lomax KG, Paulson SK, Chao J, Alam MS, Camez A, Study Investigators. (2012) Adalimumab for the induction and maintenance of clinical remission in Japanese patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 6(2):160–173.
58. Watanabe M, Hibi T, Mostafa NM, Chao J, Arora V, Camez A, Petersson J, Thakkar R. (2014) Long-term safety and efficacy of adalimumab in Japanese patients with moderate to severe Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 8(11):1407–1416.
59. Clinical Study Report Summary. Watanabe. Dostęp: https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/2016/10/adalimumab_M04-729.pdf (8.6.2017).
60. A Study of Adalimumab for the Induction of Clinical Remission in Japanese Subjects With Crohn's Disease NCT00445939. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00445939?term=NCT00445939&rank=1> (8.6.2017).

61. A Study of Adalimumab for the Maintenance of Clinical Remission in Japanese Subjects With Crohn's Disease NCT00445432. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00445432> (8.6.2017).
62. Hibi T, Watanabe M, Camez A, Alam S, Chao J, Mulani P, Yang M. (2010) Japanese patients with moderately to severely active Crohn's disease experience improved quality of life with adalimumab treatment. *Gastroenterology* (138):S321.
63. Janssen-Cilag Polska Sp.z o.o. (2014) Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia zaakceptowany przez PRAC 9 października 2014. Ustekinumab (Stelara): ryzyko złuszczonego zapalenia skóry i złuszczenia skóry. URPL Dostęp: http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Stelara_komunikat.pdf (3.4.2017).
64. FDA. (2012) Safety Information - Stelara (ustekinumab) injection. May 2012. Dostęp: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170112174409/http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm307408.htm> (3.4.2017).
65. FDA. (2013) Safety Information - Stelara (ustekinumab) injection. Dostęp: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170112173501/http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm311305.htm> (3.4.2017).
66. MHRA. (2015) Ustekinumab (Stelara): risk of exfoliative dermatitis Drug Safety Update. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/ustekinumab-stelara-risk-of-exfoliative-dermatitis> (3.4.2017).
67. FDA. (2016) STELARA® (ustekinumab) injection, for subcutaneous or intravenous. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761044lbl.pdf (3.4.2017).
68. Research C for DE and. Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): July _ September 2016 Report. WebContent, Dostęp: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm534355.htm> (13.9.2018).
69. Centocor. (2009) Komunikat bezpieczeństwa. Important drug warning. Letter for professionals. Simponi (golimumab). May 2009. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm162809.pdf> (14.2.2017).
70. Abbott. (2004) Komunikat bezpieczeństwa. Important drug warning. Letter for professionals. Humira (adalimumab). November 2004. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm166914.pdf> (15.2.2017).
71. FDA. (2016) Komunikat bezpieczeństwa. Humira (adalimumab) injection. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm194134.htm> (15.2.2017).
72. MHRA. (2014) Komunikat bezpieczeństwa. Tumour necrosis factor alpha inhibitors. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/tumour-necrosis-factor-alpha-inhibitors> (15.2.2017).
73. WHO. VigiAccess. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (30.8.2018).
74. Moćko P, Kawalec P, Pilc A. (2016) Safety profile of biologic drugs in the therapy of Crohn disease: A systematic review and network meta-analysis. *Pharmacol Rep* 68(6):1237–1243.
75. MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, Timmer A. (2016) Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD007572.
76. Khanna R, Preiss J, MacDonald J, Timmer A. (2015) Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 5(CD007572).
77. Kawalec P, Moćko P, Malinowska-Lipien I, Brzostek T. (2017) Efficacy and safety of ustekinumab in the induction therapy of TNF- α -refractory Crohn's disease patients: a systematic review and meta-analysis. *J Comp Eff Res*.
78. Kawalec P, Moćko P. (2018) An indirect comparison of ustekinumab and vedolizumab in the therapy of TNF-failure Crohn's disease patients. *J Comp Eff Res* 7(2):101–111.
79. Pagnini C, Siakavellas SI, Bamas G. (2018) Systematic Review with Network Meta-Analysis: Efficacy of Induction Therapy with a Second Biological Agent in Anti-TNF-Experienced Crohn's Disease Patients. *Gastroenterology Research and Practice*.
80. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. (2018) Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*
81. Władysiuk M, Bebrysz M, Fedyna M, Rutkowski J, Hałdaś M. (2014) CEESTAHC. Przewlekłe choroby zapalne mediowane immunologicznie - ocena kosztów pośrednich w Polsce. Dostęp: http://m2w.ceestahc.org/media/M2W_Koszty_posrednie_IMIDs_w_Polsce_pelny_tekst_v1_0.pdf (3.3.2017).
82. Elitarni. Ogólnopolski program edukacyjny dot. Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit. Choroba ChLC. Epidemiologia. Dostęp: <http://elitarni.org.pl/Choroba/Epidemiologia.aspx> (20.3.2017).
83. Krajowy rejestr Choroby Crohna. Stan aktualny na dzień: 24.09.2018: 6324. Dostęp: <http://www.chorobacrohna.pl/aktualne-dane-2/> (2.6.2017).

84. PexPharmaSequence. (2018) Koszty bezpośrednie i pośrednie ponoszone przez pacjentów z chorobą Leśniowskiego -Crohna. Dostęp: https://www.pexps.pl/files/upload/files/PEX_KosztyPosrednieChorobaCrohna_20180626.pdf.
85. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel J-F. (2016) Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clin Transl Gastroenterol* 7(1):e135.
86. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388>.
87. Khorrami S, Ginard D, Marín-Jiménez I, Chaparro M, Sierra M, Aguas M, Sicilia B, García-Sánchez V, Suarez C, Villoria A, Taxonera C, Velasco-Guardado A, Martínez-González J, Gisbert JP. (2016) Ustekinumab for the Treatment of Refractory Crohn's Disease: The Spanish Experience in a Large Multicentre Open-label Cohort. *Inflamm. Bowel Dis.* 22(7):1662–1669.
88. Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG, Dieleman LA, Devlin SM, Stern N, Kroeker KI, Seow CH, Leung Y, Novak KL, Halloran BP, Huang VW, Wong K, Blustein PK, Ghosh S, i in. (2017) Clinical, endoscopic and radiographic outcomes with ustekinumab in medically-refractory Crohn's disease: real world experience from a multicentre cohort. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 45(9):1232–1243.
89. Wils P, Bounnik Y, Michetti P, Flourie B, Brixi H, Bourrier A, Allez M, Duclos B, Grimaud J-C, Buisson A, Amiot A, Fumery M, Roblin X, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, i in. (2016) Subcutaneous Ustekinumab Provides Clinical Benefit for Two-Thirds of Patients With Crohn's Disease Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 14(2):242-250.e1–2.
90. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. (2010) Correlation Between the Crohn's Disease Activity and Harvey–Bradshaw Indices in Assessing Crohn's Disease Severity. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 8(4):357–363.
91. Real world effectiveness of ustekinumab in induction and maintenance therapy for Crohn's disease (RUN-CD) NCT03108326. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03108326?term=ustekinumab+and+crohn&rank=2&view=record> (14.4.2017).
92. Study of treat to target versus routine care maintenance strategies in Crohn's disease patients treated with ustekinumab (STARDUST) NCT03107793. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03107793?term=ustekinumab+and+crohn&rank=5> (18.10.2017).
93. Study of treat to target versus routine care maintenance strategies in Crohn's disease patients treated with ustekinumab 2016-002918-43. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002918-43/ES> (14.4.2017).
94. Safety and efficacy study of JNJ-64304500 in participants with moderately to severely active Crohn's disease (TRIDENT) NCT02877134. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02877134?term=ustekinumab+and+crohn&rank=9> (18.10.2017).
95. A phase 2b, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter protocol to evaluate the safety and efficacy of JNJ-64304500 in subjects with moderately to severely active Crohn's disease 2016-000634-21. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000634-21/PL> (14.4.2017).
96. Tracking biologics along the silk road (HARIR) NCT03006198. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03006198?term=ustekinumab+and+crohn&rank=13&view=record> (14.4.2017).
97. Real-world Effectiveness of Ustekinumab in Participants Suffering From Crohn's Disease With Extra-intestinal Manifestations or Immune-mediated Inflammatory Diseases NCT03606499. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03606499> (20.9.2018).
98. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of ustekinumab maintenance therapy in subjects with moderately to severely active Crohn's disease 2010-022760-12. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022760-12/GB> (14.4.2017).

13. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Tabela 1.	Zakres analizy klinicznej (PICO).....	13
Tabela 2.	Zapytanie / słowa kluczowe stosowane w strategii wyszukiwania.....	15
Tabela 3.	Badania dla interwencji (UST) włączone do analizy klinicznej.....	19
Tabela 4.	Badania dla ADA włączone do analizy klinicznej.....	22
Tabela 5.	Heterogeniczność populacji w badaniach włączonych do analizy klinicznej – faza indukcji.....	30
Tabela 6.	Heterogeniczność w badaniach włączonych do analizy klinicznej – faza podtrzymania.....	33
Tabela 7.	Odpowiedź na leczenie oraz remisja choroby w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania UST vs BSC oraz UST vs ADA.....	35
Tabela 8.	Zmiana wartości wskaźnika CDAI w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania UST vs BSC oraz UST vs ADA.....	35
Tabela 9.	Zmiana w jakości życia pacjentów ocenianej wg IBDQ i SF-36 w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania UST vs BSC oraz UST vs ADA.....	36
Tabela 10.	Odsetek pacjentów uzyskujących istotną klinicznie poprawę w skali IBDQ i SF-36 w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania UST vs BSC.....	36
Tabela 11.	Bezpieczeństwo leczenia w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania UST vs BSC oraz ADA vs BSC.....	37
Tabela 12.	Analiza w podgrupach ze względu na wynik CDAI dla badań CERTIFI i UNITI-1 w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania UST vs BSC.....	39
Tabela 13.	Odpowiedź na leczenie oraz remisja choroby w fazie podtrzymania terapii ChLC dla porównania UST vs BSC oraz UST vs BSC.....	42
Tabela 14.	Odsetek pacjentów uzyskujących remisję choroby (CDAI <150 pkt.) w fazie podtrzymania terapii ChLC dla porównania UST vs BSC oraz UST vs ADA – podgrupa pacjentów leczonych uprzednio ≥ 1 anty-TNF α	44
Tabela 15.	Zmiana wartości wskaźnika CDAI w fazie podtrzymania terapii ChLC dla porównania UST vs BSC oraz UST vs ADA.....	44
Tabela 16.	Odsetek pacjentów uzyskujących istotną klinicznie poprawę w skali IBDQ i SF-36 w fazie podtrzymującej terapii ChLC dla porównania UST vs BSC.....	45
Tabela 17.	Zmiana w jakości życia pacjentów ocenianej wg IBDQ i SF-36 w fazie podtrzymania terapii ChLC dla porównania UST vs BSC oraz UST vs ADA.....	46
Tabela 18.	Bezpieczeństwo długoterminowej terapii ChLC dla porównania UST vs BSC i UST vs ADA.....	47
Tabela 19.	Bezpieczeństwo leczenia w fazie podtrzymania terapii ChLC dla porównania UST vs BSC oraz UST vs ADA.....	47
Tabela 20.	Analiza w podgrupach ze względu na wynik CDAI w badaniu CERTIFI w fazie podtrzymania terapii ChLC dla porównania UST vs BSC.....	51
Tabela 21.	Iloraz szans [95%CI]) dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa UST względem BSC oraz ADA w fazie indukcji.....	53
Tabela 22.	Średnia różnica [95%CI] dla porównania jakości życia UST względem BSC oraz ADA w fazie indukcji.....	53
Tabela 23.	Zestawienie wyników (OR [95%CI] lub odsetki) odnośnie do skuteczności, jakości życia i bezpieczeństwa dla porównania UST vs BSC oraz UST vs ADA w fazie podtrzymania.....	54
Tabela 24.	Alerty porejestracyjne dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego Stelara.....	56
Tabela 25.	Alerty porejestracyjne dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego Humira.....	57
Tabela 26.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na wrzesień 2018) [73].....	58
Tabela 27.	Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych dla UST stosowanego w terapii ChLC.....	61
Tabela 28.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej.....	71
Tabela 29.	Wyniki wyszukiwania dla interwencji UST w bazie Pubmed (MEDLINE).....	80
Tabela 30.	Wyniki wyszukiwania dla interwencji UST w bazie EMBASE.....	81
Tabela 31.	Wyniki wyszukiwania dla interwencji UST w bazie Cochrane.....	81
Tabela 32.	Wyniki wyszukiwania dla ADA w bazie Pubmed (MEDLINE).....	82
Tabela 33.	Wyniki wyszukiwania dla ADA w bazie EMBASE.....	83
Tabela 34.	Wyniki wyszukiwania dla ADA w bazie Cochrane.....	84

Tabela 35.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczeń.....	86
Tabela 36.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczeń.....	102
Tabela 37.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych	115
Tabela 38.	Wyniki przeszukania stron internetowych producentów leków	115
Tabela 39.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla UST na podstawie Cochrane Handbook.....	142
Tabela 40.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla ADA na podstawie Cochrane Handbook.....	144
Tabela 41.	Ocena homogeniczności odnośnie do analizy wyników ze względu na obecność/brak odpowiedzi na leczenie w fazie indukcji w badaniach włączonych do analizy klinicznej w fazie podtrzymania	146
Tabela 42.	Ocena homogeniczności odnośnie do leczenia pacjentów w fazie podtrzymania w zależności od uzyskanej odpowiedzi na leczenie indukcyjne.....	146
Tabela 43.	Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań włączonych do analizy klinicznej	147
Tabela 44.	Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	148
Tabela 45.	Ocena homogeniczności odnośnie do kointerwencji stosowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej	150
Tabela 46.	Ocena homogeniczności odnośnie do schematów dawkowania UST, ADA oraz BSC w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	151
Tabela 47.	Ocena homogeniczności odnośnie do definicji odpowiedzi na leczenie oraz remisji, a także skal używanych do oceny jakości życia i bezpieczeństwa w badaniach włączonych do analizy klinicznej	154
Tabela 48.	Ocena homogeniczności odnośnie do wyników skuteczności dla grup leczonych BSC w ramach badań RCT włączonych do analizy klinicznej (n/N (%))	154
Tabela 49.	Odsetek pacjentów uzyskujących remisję choroby oraz odpowiedź na leczenie w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania UST vs BSC	156
Tabela 50.	Zmiana wartości wskaźnika CDAI w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania UST vs BSC	157
Tabela 51.	Zmiana w jakości życia pacjentów ocenianej wg IBDQ i SF-36 w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania UST vs BSC.....	157
Tabela 52.	Zmiana jakości życia w poszczególnych domenach skali IBDQ w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania UST vs BSC.....	157
Tabela 53.	Zmiana jakości życia w poszczególnych domenach kwestionariusza SF-36 w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania UST vs BSC	158
Tabela 54.	Odsetek pacjentów uzyskujących istotną klinicznie poprawę w skali IBDQ i SF-36 w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania UST vs BSC	158
Tabela 55.	Bezpieczeństwo leczenia w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania UST vs BSC	159
Tabela 56.	Odsetek pacjentów uzyskujących remisję choroby oraz odpowiedź na leczenie w fazie podtrzymującej terapii ChLC dla porównania UST vs BSC.....	161
Tabela 57.	Zmiana wartości wskaźnika CDAI w fazie podtrzymującej dla porównania UST vs BSC.....	162
Tabela 58.	Odpowiedź na leczenie oraz remisja choroby w fazie podtrzymania terapii ChLC dla porównania UST vs BSC.....	162
Tabela 59.	Zmiana w jakości życia pacjentów ocenianej wg IBDQ i SF-36 w fazie podtrzymującej terapii ChLC dla porównania UST vs BSC.....	163
Tabela 60.	Zmiana jakości życia w poszczególnych domenach skali IBDQ w fazie podtrzymującej terapii ChLC dla porównania UST vs BSC	163
Tabela 61.	Zmiana jakości życia w poszczególnych domenach kwestionariusza SF-36 w fazie podtrzymującej terapii ChLC dla porównania UST vs BSC.....	164
Tabela 62.	Odsetek pacjentów uzyskujących istotną klinicznie poprawę w skali IBDQ i SF-36 w fazie podtrzymującej terapii ChLC dla porównania UST vs BSC.....	165
Tabela 63.	Bezpieczeństwo leczenia w fazie podtrzymania terapii ChLC dla porównania UST vs BSC.....	166
Tabela 64.	Bezpieczeństwo stosowania długoterminowej terapii UST oraz BSC – przedłużenie badania IM-UNITI, 52.–104. tyg. terapii*	168
Tabela 65.	Bezpieczeństwo stosowania długoterminowej terapii UST oraz BSC – przedłużenie badania IM-UNITI, 0–96. tyg. terapii	169
Tabela 66.	Bezpieczeństwo stosowania długoterminowej terapii UST oraz BSC – przedłużenie badania IM-UNITI, 44–96. tyg. terapii	169

Tabela 67.	Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania ADA vs BSC	170
Tabela 68.	Zmiana wartości wskaźnika CDAI w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania ADA vs BSC	170
Tabela 69.	Zmiana w jakości życia pacjentów ocenianej wg IBDQ i SF-36 w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania ADA vs BSC.....	171
Tabela 70.	Bezpieczeństwo leczenia w fazie podtrzymania terapii ChLC dla porównania ADA vs BSC.....	171
Tabela 71.	Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w fazie podtrzymania terapii ChLC dla porównania ADA vs BSC.....	173
Tabela 72.	Zmiana wartości wskaźnika CDAI w fazie podtrzymania dla porównania ADA vs BSC	176
Tabela 73.	Zmiana w jakości życia pacjentów ocenianej wg IBDQ i SF-36 w fazie podtrzymania terapii ChLC dla porównania ADA vs BSC	176
Tabela 74.	Bezpieczeństwo leczenia w fazie podtrzymania terapii ChLC dla porównania ADA vs BSC.....	177
Tabela 75.	Bezpieczeństwo stosowania długoterminowej terapii ADA (pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną iniekcję ADA) – badanie CHARM/ADHERE, 116 tyg. terapii.....	180
Tabela 76.	Bezpieczeństwo stosowania długoterminowej terapii ADA (pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną iniekcję ADA) – badanie GAIN/ADHERE, 96 tyg. terapii	181
Tabela 77.	Odsetek pacjentów z brakiem odpowiedzi na terapię w fazie indukcji uzyskujących remisję choroby oraz odpowiedź na leczenie w fazie podtrzymującej terapii ChLC (badanie IM-UNITI).....	186
Tabela 78.	Odsetek pacjentów po dostosowaniu dawki UST uzyskujących remisję choroby oraz odpowiedź na leczenie w fazie podtrzymującej terapii ChLC (badanie IM-UNITI)	186
Tabela 79.	Badania kliniczne dla UST będące w toku.....	187
Rysunek 1.	Zakres analizy zgodnie ze schematem PICOS	12
Rysunek 2.	Schemat selekcji badań dla interwencji UST zgodnie z PRISMA [37].....	21
Rysunek 3.	Schemat selekcji badań dla komparatora ADA zgodnie z PRISMA [37].....	23
Rysunek 4.	Schemat badania UNITI-1 i IM-UNITI	25
Rysunek 5.	Schemat badania CERTIFI.....	26
Rysunek 6.	Schemat badania Watanabe 2012	27
Rysunek 7.	Schemat badania CHARM/ADHERE.....	28
Rysunek 8.	Schemat badania GAIN i GAIN/ADHERE	28
Rysunek 9.	Schemat badania EXTEND	29
Rysunek 10.	Analiza w podgrupach ze względu na wynik CDAI w badaniu UNITI-1 w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania UST vs BSC – odpowiedź na leczenie (≥ 100 pkt. spadek wyniku w CDAI) w 6 tyg. (faza indukcji).....	40
Rysunek 11.	Analiza w podgrupach ze względu na wynik CDAI w badaniu CERTIFI w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania UST vs BSC – odpowiedź na leczenie (≥ 100 pkt. spadek wyniku w CDAI) w 6 tyg. (faza indukcji).....	41
Rysunek 12.	Analiza w podgrupach ze względu na wynik CDAI w badaniu CERTIFI w fazie podtrzymania terapii ChLC dla porównania UST vs BSC – remisja choroby (CDAI < 150 pkt) w 22 tyg. terapii (faza podtrzymania)	52

A.2. Badania wykluczone z analizy

A.2.1. Badania wykluczone w procesie poszukiwania doniesień dla interwencji UST

Tabela 35.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczeń

Lp.	Autor i rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Czasopismo
Przeszukanie podstawowe (październik 2017 roku)						
1.	Afonso 2017	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego	Ustekinumab treatment in refractory inflammatory bowel disease	Afonso L.S.; Fernández M.O.; Sarría C.G.; Gutiérrez H.C.; Vega M.A.M.; De Ilarduya Bolado E.M.; Gómez N.L.; Pérez J.F.M.; Uranga A.I.; Domínguez M.V.	European Journal of Hospital Pharmacy. 2017;24:A90
2.	Adedokun 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Pharmacokinetics and exposure-response relationships of intravenously administered ustekinumab during induction treatment in patients with Crohn's disease: Results from the UNITI-1 and UNITI-2 studies	Adedokun O.J.; Xu Z.; Gasink C.; Friedman J.; Szapary P.; Lang Y.; Johans J.; Gao L.-L.; Miao Y.; Davis H.; Hanauer S.; Feagan B.; Sandborn W.	Journal of Crohn's and Colitis. 2016;10:S23-S24
3.	Andrisani 2013	METODYKA	Opis przypadku (n=1)	Development of psoriasis scalp with alopecia during treatment of Crohn's disease with infliximab and rapid response to both diseases to ustekinumab	Andrisani, G; Marzo, M; Celleno, L; Guidi, L; Papa, A; Gasbarrini, A; Armuzzi, A	Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013 Oct;17(20):2831-6
4.	Baggenstos 2013	INNE	Forma publikacji PS w formie doniesienia konferencyjnego	Treatment of crohn's disease in the elderly: A systematic review	Baggenstos B.; Hanson B.; Shaukat A.	American Journal of Gastroenterology. 2013;108:S545
5.	Batista 2014	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego	Ustekinumab treatment for crohn's disease in clinical practice: Experience at a tertiary medical center	Batista D.D.; Yadav S.; Harmsen W.S.; Pardi D.S.; Tremaine W.J.; Kane S.V.; Bruining D.H.; Faubion W.A.; Papadakis K.A.; Raffals L.H.; Prabhu N.C.; Kiesel J.B.; Schroeder K.W.; Hanson K.A.; Loftus E.V.	Gastroenterology. 2014;146:S464-S465

Lp.	Autor i rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Czasopismo
6.	Battat 2016a	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego	Association of ustekinumab trough concentrations with clinical, biochemical, and endoscopic outcomes	Battat R.; Kopylov U.; Bessissow T.; Bitton A.; Cohen A.; Martel M.; Seidman E.G.; Afif W.	Journal of Crohn's and Colitis. 2016;10:S74
7.	Battat 2016b	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego	Association of ustekinumab trough concentrations with clinical, biochemical and endoscopic outcomes	Battat R.; Kopylov U.; Bessissow T.; Bitton A.; Cohen A.; Martel M.; Seidman E.G.; Afif W.	Gastroenterology. 2016;150:S144-S145
8.	Battat 2017	INTERWENCJA	Schemat dawkowania oraz metoda podania niezgodne z uwzględnionymi w AK	Association Between Ustekinumab Trough Concentrations and Clinical, Biomarker, and Endoscopic Outcomes in Patients With Crohn's Disease.	Battat, Robert; Kopylov, Uri; Bessissow, Talat; Bitton, Alain; Cohen, Albert; Jain, Anjali; Martel, Myriam; Seidman, Ernest; Afif, Waqqas	Clin Gastroenterol Hepatol. 2017 Sep;15(9):1427-1434.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2017.03.032. Epub 2017 Mar 29.
9.	del Carmen R-Grau 2016	POPULACJA/PUNKTY KOŃCOWE	Pacjenci leczeni antyTNFα/brak wyników dla UST po niepowodzeniu leczenia anty TNFα	Effectiveness of anti-TNFα drugs in patients with Crohn's disease who do not achieve remission with their first anti-TNFα agent	R-Grau M.D.C.; Chaparro M.; Mesonero F.; Barreiro-de Acosta M.; Castro L.; Castro M.; Domenech E.; Mancenido N.; Pérez-Calle J.L.; Taxonera C.; Barrio J.; De Francisco R.; Fernández-Salgado E.; Luzón L.; Merino O.; Oltra L.; Saro C.; Bermejo F.; García-Sánchez V.; Ginard D.; Gutiérrez A.; Vera I.; Antón R.; Ber Y.; Calvet X.; Gisbert J.P.	Digestive and Liver Disease. 2016;48:613-619
10.	Delgadillo 2016	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego	Experience with ustekinumab in mexican patients with moderate-severe anti-TNF resistant crohn's disease	Delgadillo J.P.; Rendon R.F.; Cordero M.M.; Padilla F.B.; Vazquez M.M.	Inflammatory Bowel Diseases. 2016;22:S39
11.	Feagan 2017a	POPULACJA	Pacjenci niestosujący wcześniej lub bez oporności na antyTNFα	A multicenter, double-blind, placebo-controlled pH3 study of ustekinumab, a human monoclonal antibody to IL-12/23p40, in patients with moderately-severely active Crohn's disease who are not naive or not refractory to anti-TNFα: uNITI-2	Feagan B; Gasink C; Lang Y; Friedman J; Johanns J; Gao L	Canadian journal of gastroenterology and hepatology. 2017;17-18

Lp.	Autor i rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Czasopismo
12.	Feagan 2017b	POPULACJA	Pacjenci niestosujący wcześniej lub bez oporności na antyTNF α	A multicenter, double-blind, placebo-controlled pH3 study of ustekinumab, a human monoclonal antibody to IL-12/23p40, in patients with moderately-severely active Crohn's disease who are not naive or not refractory to anti-TNF α : uNITI-2	Feagan B; Gasink C; Lang Y; Friedman JR; Johanns J; Gao LL	United european gastroenterology journal. 2017;3:563-564
13.	Feagan 2017d	POPULACJA	Pacjenci niestosujący wcześniej lub bez oporności na antyTNF α	A multicenter, Double-Blind, Placebo (PBO)- controlled PH3 study of Ustekinumab (UST), a human MAB to IL-12/23P40, in PTS with moderately-severely active Crohn's Disease (CD) who are naive or not refractory to Antitnfa: uniti-2	Feagan B; Gasink C; Lang Y; Friedman JR; Johanns J; Gao L-L; Sands B; Hanauer S; Rutgeerts P; Targan S; Ghosh S; Villiers W; Colombel J-F; Tulassay Z; Seidler U; Sandborn WJ	Gut. Conference: british society of gastroenterology annual general meeting 2016. United kingdom. Conference start: 20160620. Conference end: 20160623. 2017;65:A6-A7
14.	Gasink 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Assessment of serum C-reactive protein, faecal lactoferrin, and faecal calprotectin in patients with Crohn's disease: Results from the UNITI-1 and UNITI-2 Ustekinumab induction studies	Gasink C.; Lang Y.; Jacobstein D.; Johanns J.; Rutgeerts P.; De Villiers W.; Colombel J.-F.	Journal of Crohn's and Colitis. 2016;10:S390-S391
15.	Gasink 2015	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Evaluation of an interim Crohn's disease outcome measure (PRO-2) based on two patient-reported components (stool frequency, abdominal pain) of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI) in the ustekinumab CERTIFI Study	Gasink C.; Friedman J.; Gao L.L.; Chan D.; Sandborn W.J.; Feagan B.	Journal of Crohn's and Colitis. 2015;9:S158
16.	Gasink 2017/2014b	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Evaluation of an interim Crohn's disease outcome measure (PRO-2) based on 2 patient-reported components (stool frequency, abdominal pain) of the Crohn's disease activity index (CDAI) in the ustekinumab CERTIFI study	Gasink C; Friedman J; Gao L; Chan D; Sandborn W; Feagan B	American journal of gastroenterology. 2017;109:S497

Lp.	Autor i rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Czasopismo
17.	Ginard 2013	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego	One-year outcomes of ustekinumab therapy in a multi-drug refractory Crohn's disease cohort	Ginard D.; Khorrani S.; Marín I.; Chaparro M.; Aguas M.; Martínez-González J.; Cabriada J.L.; García-Sánchez V.; Villoria A.; Gelabert J.; Casellas F.; Sansó A.; Riera J.; Hervías D.; García S.; García-Planella E.; Gisbert J.P.	Journal of Crohn's and Colitis. 2013;7:S180
18.	Ginard 2012	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego	Effectiveness and safety of ustekinumab as rescue therapy in multi-drug resistant Crohn's disease	Ginard D.; Khorrani S.; Marín I.; Chaparro M.; Aguas M.; Martínez-González J.; Cabriada J.L.; García-Sánchez V.; Villoria A.; Casellas F.; Sansó A.; Riera J.; Hervías D.; García S.; García-Planella E.; Muñoz F.; Gisbert J.P.	Journal of Crohn's and Colitis. 2012;6:S109-S110
19.	Greenup 2017	METODYKA	Badanie retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów	Ustekinumab use in Crohn's disease: a Canadian tertiary care centre experience.	Greenup, Astrid-Jane; Rosenfeld, Greg; Bressler.	Scand J Gastroenterol. 2017 Sep 8:1-6. doi: 10.1080/00365521.2017.1373847
20.	Grigorian 2009	INNE	Forma publikacji PS w formie doniesienia konferencyjnego	Route of administration and placebo response rates: Is there any correlation? Review of placebo-controlled randomized clinical trials (PC-RCTs) of biologics in Crohn's disease	Grigorian A.; Mardini H.E.	Gastroenterology. 2009;136:A669
21.	Guerra 2016a	POPULACJA	Populacja ChLC i UD - analiza łączna	Ustekinumab: Treatment persistence	Guerra M.; Ruano R.; Medina J.; Ortiz De Urbina J.; Gutierrez E.; Saez M.; Almendral M.L.; Rico B.	European Journal of Hospital Pharmacy. 2016;23:A28

Lp.	Autor i rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Czasopismo
22.	Guerra 2016b	POPULACJA	Populacja pacjentów z ChLC i UC (analizowana łącznie)	Incidence, clinical characteristics, and management of psoriasis induced by Anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide cohort study	Guerra I.; Pérez-Jeldres T.; Iborra M.; Algaba A.; Monfort D.; Calvet X.; Chaparro M.; Manosa M.; Hinojosa E.; Minguez M.; Ortiz De Zarate J.; Márquez L.; Prieto V.; García-Sánchez V.; Guardiola J.; Rodriguez G.E.; Martín-Arranz M.D.; García-Tercero I.; Sicilia B.; Masedo A.; Lorente R.; Rivero M.; Fernández-Salazar L.; Gutiérrez A.; Van Domselaar M.; López-Sanromán A.; Ber Y.; García-Sepulcre M.; Ramos L.; Bermejo F.; Gisbert J.P.	Inflammatory Bowel Diseases. 2016;22:894-901
23.	Gupta 2013	INNE	Komentarz do badania CERTIFI	Ustekinumab for moderate-to-severe crohn's disease.	Gupta Kon jeti G; Chan AT	Gastroenterology. 2013;144:846-8
24.	Harris 2014	INNE	Abstrakt do badania wykluczonego (Harris 2016)	Patients with refractory crohn's disease successfully treated with ustekinumab	Harris K.; Horst S.; Gadani A.; Nohl A.; Annis K.; Duley C.; Beaulieu D.; Ghazi L.; Schwartz D.	American Journal of Gastroenterology. 2014;109:S497
25.	Harris 2016	METODYKA	Badanie retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów	Patients with Refractory Crohn's Disease Successfully Treated with Ustekinumab.	Harris, Kimberly A; Horst, Sara; Gadani, Akash; Nohl, Anne; Annis, Kim; Duley, Caroline; Beaulieu, Dawn; Ghazi, Leyla; Schwartz, David A	Inflamm Bowel Dis. 2016 Feb;22(2):397-401
26.	Heetun 2015	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego	Long term follow-up of Crohn's Disease patients resistant to anti-TNFa agents treated with ustekinumab	Heetun Z.; Keegan D.; Byrne K.; Cullen G.; Mulcahy H.; Doherty G.	Irish Journal of Medical Science. 2015;184:S225-S226
27.	Herrera 2015	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego	Ustekinumab in super-refractory Crohn's disease patients	Herrera C.; Robles V.; Jimenez C.; Navarro E.; Casellas F.; Borruel N.	Journal of Crohn's and Colitis. 2015;9:S262-S263
28.	Keihanian2014	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego	Ustekinumab for the treatment of crohn's disease	Keihanian S.; Glover S.	American Journal of Gastroenterology. 2014;109:S490
29.	Khanna 2017	METODYKA	Praca poglądowa	Ustekinumab for Crohn's Disease	Khanna R.; Afif W.	Gastroenterology. 2017;152:1616-1619

Lp.	Autor i rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Czasopismo
30.	Khorrani 2016	INTERWENCJA	Schemat dawkowania oraz metoda podania niezgodne z uwzględnionymi w AK	Ustekinumab for the Treatment of Refractory Crohn's Disease: The Spanish Experience in a Large Multicentre Open-label Cohort	Khorrani, Sam; Ginard, Daniel; Marin-Jimenez, Ignacio; Chaparro, Maria; Sierra, Monica; Aguas, Mariam; Sicilia, Beatriz; Garcia-Sanchez, Valle; Suarez, Cristina; Villoria, A bert; Taxonera, Carlos; Velasco-Guardado, Antonio; Martinez-Gonzalez, Javier; Gisbert, Javier P	Inflamm Bowel Dis. 2016 Jul;22(7):1662-9
31.	Kiat 2015	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego	Ustekinumab in Crohn's disease: Experience from a single tertiary centre	Kiat C.; Stanley E.; Bailey Y.; Breslin N.; McNamara D.; Ryan B.	Irish Journal of Medical Science. 2015;184:S245
32.	Kopylov 2013	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego	Ustekinumab for the treatment of anti-TNF-resistant crohn's disease: The McGill experience	Kopylov U.; Cohen A.; Afif W.; Bitton A.; Wild G.; Bessissow T.; Wyse J.; Al-Taweel T.; Szilagyi A.; Seidman E.	American Journal of Gastroenterology. 2013;108:S543
33.	Kopylov 2014a	METODYKA	Badanie retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów	Subcutaneous ustekinumab for the treatment of anti-TNF resistant Crohn's disease--the McGill experience	Kopylov, U; Afif, W; Cohen, A; Bitton, A; Wild, G; Bessissow, T; Wyse, J; Al-Taweel, T; Szilagyi, A; Seidman, E	J Crohns Colitis. 2014 Nov;8(11):1516-22
34.	Kopylov 2014b	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego	Subcutaneous ustekinumab for the treatment of anti-TNF resistant Crohn's disease-the McGill experience	Kopylov U.; Afif W.; Cohen A.; Bitton A.; Wild G.; Bessissow T.; Wyse J.; Al-Taweel T.; Szilagyi A.; Seidman E.G.	Journal of Crohn's and Colitis. 2014;8:S206-S207
35.	Kuehbacher 2011	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego	Serum soluble IL2-receptor is increased in a subpopulation of crohns disease patients, who respond to open label use of ustekinumab, a human monoclonal antibody to IL-12/23P40	Kuehbacher T.; Nikolaus S.; Schreiber S.	Gastroenterology. 2011;140:S589
36.	Lamb 2017	METODYKA	Przegląd niesystematyczny	Ustekinumab: A Review in Moderate to Severe Crohn's Disease.	Lamb, Yvette N; Duggan, Sean T	Drugs. 2017 Jul;77(10):1105-1114. doi: 10.1007/s40265-017-0765-6.
37.	Lula 2016	INNE	Forma publikacji PS w formie doniesienia konferencyjnego	Systematic literature review on the immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease	Lula S.; Vermeire S.; Gils A.; Accossato P.; Marren A.	American Journal of Gastroenterology. 2016;111:S410

Lp.	Autor i rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Czasopismo
38.	Ma 2017a	METODYKA	Badanie retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów	Long-term Maintenance of Clinical, Endoscopic, and Radiographic Response to Ustekinumab in Moderate-to-Severe Crohn's Disease: Real-world Experience from a Multicenter Cohort Study	Ma, Christopher; Fedorak, Richard N; Kaplan, Gilaad G; Dieleman, Levinus A; Devlin, Shane M; Stern, Nathan; Kroeker, Karen I; Seow, Cynthia H; Leung, Yvette; Novak, Kerri L; Halloran, Brendan P; Huang, Vivian W; Wong, Karen; Blustein, Philip K; Ghosh, Subrata; Panaccione, Remo	Inflamm Bowel Dis. 2017 May;23(5):833-839
39.	Ma 2017b	INTERWENCJA	Schemat dawkowania oraz metoda podania niezgodne z uwzględnionymi w AK	Clinical, endoscopic and radiographic outcomes with ustekinumab in medically-refractory Crohn's disease: real world experience from a multicentre cohort	Ma, C; Fedorak, R N; Kaplan, G G; Dieleman, L A; Devlin, S M; Stern, N; Kroeker, K I; Seow, C H; Leung, Y; Novak, K L; Halloran, B P; Huang, V W; Wong, K; Blustein, P K; Ghosh, S; Panaccione, R	Aliment Pharmacol Ther. 2017 May;45(9):1232-1243
40.	Ma 2016	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego	Ustekinumab is effective for the induction and maintenance of response in Crohn's disease: A multi-center cohort study	Ma C.; Fedorak R.; Kaplan G.; Dieleman L.; Kroeker K.; Seow C.; Leung Y.; Novak K.; Halloran B.; Huang V.; Wong K.; Devlin S.; Ghosh S.; Panaccione R.	American Journal of Gastroenterology. 2016;111:S294
41.	Mery-Bossard 2014a	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego	New onset vitiligo under biological agents: A case series	Mery-Bossard L.; Chaby G.; Maccari F.; Quiles N.; Reguiat Z.; Khemis A.; Grasland A.; Jullien D.; Sibilia J.; Toussirot E.	Annals of the Rheumatic Diseases. 2014;73
42.	Mery-Bossard 2014b	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego	New onset vitiligo under biological agents: A case series	Mery-Bossard L.; Mahé E.; Charby G.; Maccari F.; Quiles N.; Reguiat Z.; Khemis A.; Grasland A.; Guerin M.; Jullien D.; Bagny K.; Sibilia J.; Toussirot E.; Le Cri R.	Arthritis and Rheumatology. 2014;66:S960-S961
43.	Murphy 2017	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego	Ustekinumab in crohn's disease: A single tertiary centre's experience	Murphy E.; Chan G.; Mullen A.; Leyden J.; MacMathuna P.	Irish Journal of Medical Science. 2017;186:S275-S276
44.	Muruganathan 2011	INTERWENCJA	Brak stosowania UST	Th1/Th17 profiles in Crohn's disease: A cross sectional single centre study in postoperative Crohn's disease	Muruganathan A.U.; Bernardo D.; Tozer P.; Tee C.T.; Mann E.R.; Hart A.L.; Arebi N.; Knight S.C.; Al-Hassi H.O.	Gut 2011;60:A212

Lp.	Autor i rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Czasopismo
45.	Nardelli 2014	POPULACJA	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu antyTNF	Dermatological complications of anti-TNF-<U+03B1> therapy in crohn's disease	Nardelli A.; Chauhan U.K.; Marshall J.K.; Halder S.L.; Tse F.; Lima H.; Pinto-Sanchez M.I.; Moayyedi P.; Berc k P.; Armstrong D.	Gastroenterology. 2014;146:S-583
46.	NIHR HSC 2014	METODYKA	Opracowanie wtórne	Ustekinumab (Stelara) for Crohn's disease (Structured abstract)	NIHR HSC	Health Technology Assessment Database. 2014
47.	Novikov 2013	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego	Clinical response to ustekinumab in crohn's disease: Results from an academic inflammatory bowel disease center	Novikov A.; Sriram N.; Rosen M.; Scherl E.; Bosworth B.	American Journal of Gastroenterology. 2013;108:S535
48.	Novikov 2014	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego	Mucosal response to ustekinumab in crohn's disease	Novikov A.; Sriram N.; Rosen M.; Scherl E.; Bosworth B.	American Journal of Gastroenterology. 2014;109:S510-S511
49.	Pacou 2016	INNE	Forma publikacji PS w formie doniesienia konferencyjnego	Indirect treatment comparison of ustekinumab versus other biologics in moderate to severe crohn's disease: A 1-year treatment sequence analysis	Pacou M.; Mesana L.; Gauthier A.; Naessens D.; Sloan S.; Danese S.; Bonovas S.; Abrams K.	Value in Health. 2016;19:A576
50.	Pinder 2016	METODYKA	Praca poglądowa	Managing inflammatory bowel disease in pregnancy: Current perspectives	Pinder M.; Lummis K.; Selinger C.P.	Clinical and Experimental Gastroenterology. 2016;9:325-335
51.	Rosen 2011a	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego	Open Label Ustekinumab for the treatment of anti-TNFa refractory moderate-to-severe Crohn's disease: Follow up of a cohort of patients at an academic inflammatory bowel disease center	Rosen M.; Scherl E.; Bosworth B.	Inflammatory Bowel Diseases. 2011;17:S13-S14
52.	Rosen 2011b	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego	Open label ustekinumab for the treatment of Anti-Tnf<U+03B1> refractory moderate-To-Severe crohn's disease	Rosen M.; Scherl E.; Rotman S.; Bosworth B.	American Journal of Gastroenterology. 2011;106:S486-S487
53.	Sandborn 2012b	INNE	Komentarz do badania CERTIFI	Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease: Commentary	Balzola F.; Cullen G.; Ho G.-T.; Russell R.K.; Wehkamp J.	Inflammatory Bowel Disease Monitor. 2012;13:69

Lp.	Autor i rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Czasopismo
54.	Sandborn 2008a	POPULACJA	Badanie w populacji 1. wykluczone: pacjenci niestosujący wcześniej lub bez niepowodzenia terapii antyTNF α	A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease	Sandborn, William J; Feagan, Brian G; Fedorak, Richard N; Scherl, Ellen; Fleisher, Mark R; Katz, Seymour; Johanns, Jewel; Blank, Marion; Rutgeerts, Paul	Gastroenterology. 2008 Oct;135(4):1130-41
55.	Sandborn 2008b	POPULACJA	Badanie w populacji 1. wykluczone: pacjenci niestosujący wcześniej lub bez niepowodzenia terapii antyTNF α	A multicenter, randomized, phase 2a study of human monoclonal antibody to IL-12/23p40 (CNTO 1275) in patients with moderately to severely active Crohn's disease	Sandborn WJ; Feagan BG; Fedorak R; Scherl E; Fleisher M; Katz S	Gastroenterology. 2017;132:A51
56.	Singh 2014	POPULACJA	Pacjenci nie stosujący wcześniej leczenia biologicznego (w tym antyTNF α)	Comparative efficacy of biologic therapy in biologic-naive patients with Crohn disease: a systematic review and network meta-analysis	Singh, Siddharth; Garg, Sushil Kumar; Pardi, Darrell S; Wang, Zhen; Murad, Mohammad Hassan; Loftus, Edward V Jr	Mayo Clin Proc. 2014 Dec;89(12):1621-35
57.	Strand 2017	POPULACJA	Pacjenci z chorobami zapalnymi (analizowani łącznie)	Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review.	Strand, Vibeke; Balsa, Alejandro; Al-Saleh, Jamal; Barile-Fabris, Leonor; Horiuchi, Takahiko; Takeuchi, Tsutomu; Lula, Sadiq; Hawes, Charles; Kola, Blerina; Marshall	BioDrugs. 2017 Jun 13. doi: 10.1007/s40259-017-0231-8.
58.	Thaler 2012	INTERWENCJA	Brak uwzględnionej interwencji UST	Tytuł niedostępny	Thaler, Kylie J; Gartlehner, Gerald; Kien, Christina; Van Noord, Megan G; Thakurta, Sujata; Wines, Roberta C M; Hansen, Richard A; McDonagh, Marian S	NA
59.	Truta 2011	METODYKA	Opis 2 przypadków	Ustekinumab in the treatment of Crohn's patients with refractory disease: Case series	Truta B.; Terdiman J.; Mahadevan U.	Inflammatory Bowel Diseases. 2011;17:S38
60.	Truta 2010	METODYKA	Opis 2 przypadków	Ustekinumab in treatment of crohn's disease patients with refractory disease: Case series	Truta B.; Terdiman J.; Mahadevan-Velayos U.	American Journal of Gastroenterology. 2010;105:S359-S360
61.	Wang 2013	INNE	Brak wyników i możliwości wnioskowania dla UST	Elevated risk of opportunistic viral infection in patients with Crohn's disease during biological therapies: A meta-analysis of randomized controlled trials	Wang X.; Zhou F.; Zhao J.; Zhou R.; Huang M.; Li J.; Wang W.; Xu S.; Xia B.	European Journal of Clinical Pharmacology. 2013;69:1891-1899

Lp.	Autor i rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Czasopismo
62.	Wark 2017	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego	A retrospective case series of the use of ustekinumab in patients with inflammatory bowel disease at an Australian tertiary referral center	Wark K.; Pavli P.; Subramaniam K.	Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia). 2017;32:151-152
63.	Wils 2015a	INNE	Abstrakt do badania wykluczonego (Wils 2016)	Ustekinumab efficacy and safety in crohn's disease patients refractory to conventional and anti-TNF therapy: A multicenter retrospective experience	Wils P.; Bouhnik Y.; Flourie B.; Brixi H.; Cosnes J.; Allez M.; Bernard D.; Michetti P.F.; Grimaud J.-C.; Bommelaer G.; Amiot A.; Fumery M.; Jerome F.; Abitbol V.; Coffin B.; Simon M.; Laharie D.; Pariente B.	Gastroenterology. 2015;148:S115-S116
64.	Wils 2015b	INNE	Abstrakt do badania wykluczonego (Wils 2016)	Ustekinumab efficacy and safety in Crohn's disease patients refractory to conventional and anti-TNF therapy: A multicenter retrospective experience	Wils P.; Bouhnik Y.; Flourie B.; Brixi H.; Cosnes J.; Allez M.; Duclos B.; Michetti P.; Grimaud J.-C.; Bommelaer G.; Amiot A.; Fumery M.; Filippi J.; Abitbol V.; Coffin B.; Simon M.; Laharie D.; Pariente B.	Journal of Crohn's and Colitis. 2015;9:S37-S39
65.	Wils 2016	INTERWENCJA	Schemat dawkowania oraz metoda podania niezgodne z uwzględnionymi w AK	Subcutaneous Ustekinumab Provides Clinical Benefit for Two-Thirds of Patients With Crohn's Disease Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Agents	Wils P.; Bouhnik Y.; Michetti P.; Flourie B.; Brixi H.; Bourrier A.; Allez M.; Duclos B.; Grimaud J.-C.; Buisson A.; Amiot A.; Fumery M.; Roblin X.; Peyrin-Biroulet L.; Filippi J.; Bouguen G.; Abitbol V.; Coffin B.; Simon M.; Laharie D.; Pariente B.	Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2016;14:242-250
Aktualizacja przeszukania z dnia 29 sierpnia 2018 roku						
66.	Jenkinson 2018	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego	Persistence of biologic therapy and mapping of sequential biologic use: results of a single centre cohort with 841 patients treated over 18 years	Jenkinson P; Plevris N; Chuah CS; Lyons M; Jones G; Hall R; Arnott I; Lees C	Journal of crohn's and colitis. Conference: 13th congress of european crohn's and colitis organisation, ECCO 2018. Austria. 2018;12:S290-S291
67.	Li 2017	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Efficacy of ustekinumab for induction and maintenance of histological healing in patient's with Crohn's disease	Li K; Chan D; Pollack P; Jacobstein D; Brodmerkel C; Gasink C; Feagan B; Sandborn W; Rutgeerts P; De Hertogh G	Gut. Conference: british society of gastroenterology annual general meeting 2017, BSG 2017. United kingdom. 2017;66:A123

Lp.	Autor i rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Czasopismo
68.	Bennett 2017	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego	Single center experience with long-term ustekinumab in patients with refractory Crohn's disease (prior anti-TNF and vedolizumab therapy)	Bennett AL; Evers L; Duley CV; Annis K; Beaulieu DB; Adams DW; Schwartz DA; Horst SN	American journal of gastroenterology. Conference: 82nd annual scientific meeting of the american college of gastroenterology. United states. 2017;112:S397-S398
69.	Sandborn 2017	INNE	Doniesienie konferencyjne do publikacji pełnotekstowej (brak innych PK niż w publikacji głównej)	Long term efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease: results from im-uniti long-term extension through 2 years	Sandborn WJ; Rutgeerts P; Gasink C; Jacobstein D; Gao L; Johanns J; Sands B; Hanauer S; Targan S; Ghosh S; et al.	Gut. Conference: british society of gastroenterology annual general meeting 2017, BSG 2017. United kingdom. 2017;66:A22
70.	Rutgeerts 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Efficacy of ustekinumab for induction and maintenance of endoscopic healing in patients with Crohn's disease	Rutgeerts P; Gasink C; Chan D; Lang Y; Pollack P; Hanauer S; Wolf D; Jacobstein D; Johanns J; Szapary P; et al.	United european gastroenterology journal. Conference: 24th united european gastroenterology week, UEG 2016. Austria. 2016;4:A44
71.	Sandborn 2017	INNE	Doniesienie konferencyjne do publikacji pełnotekstowej (brak innych PK niż w publikacji głównej)	Long-term efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease: results from im-uniti long-term extension through two years	Sandborn WJ; Rutgeerts P; Gasink C; Jacobstein D; Gao L-L; Johanns J; Sands BE; Hanauer SB; Targan SR; Ghosh S; et al.	Gastroenterology. Conference: digestive disease week 2017, DDW 2017. United states. 2017;152:S585
72.	Feagan 2017	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Effect of maintenance ustekinumab on corticosteroid-free clinical outcomes in patients with Crohn's disease	Feagan BG; Gasink C; Pollack P; Jacobstein D; Gao L-L; Johanns J; Miao Y; Targan SR; Ghosh S	Gastroenterology. Conference: digestive disease week 2017, DDW 2017. United states. 2017;152:S595
73.	Sands 2017	PUNKTY KOŃCOWE	Brak nowych/innych wyników niż ujęte już ujęte w AK	Efficacy & safety of dose adjustment & delayed response to ustekinumab in moderate-severe Crohn's disease patients: results from IM-UNITI maintenance study	Sands B; Gasink C; Jacobstein D; Gao L; Johanns J; Szapary P; Colombel J; Targan S; Ghosh S; Sandborn W	Gut. Conference: british society of gastroenterology annual general meeting 2017, BSG 2017. United kingdom. 2017;66:A23
74.	Biemans 2018	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego	Ustekinumab for Crohn's disease: a nationwide real-life observational cohort study (ICC case series)	Biemans V; Van Der Meulen-De Jong A; Van Der Woude C; De Boer N; Dijkstra G; Oldenburg B; Ponsioen C; Ma jaars P; Haans J; Pierik M; et al.	Journal of crohn's and colitis. Conference: 13th congress of european crohn's and colitis organisation, ECCO 2018. Austria. 2018;12:S55-S56
75.	Sandborn 2017	INNE	Doniesienie konferencyjne do publikacji pełnotekstowej (brak innych PK niż w publikacji głównej)	Long term efficacy and safety of Ustekinumab for Crohn's disease: results from IM-UNITI long-term extension through 2 years	Sandborn W; Rutgeerts P; Gasink C; Jacobstein D; Gao L-L; Johanns J; Sands B; Hanauer SB; Targan S; Ghosh S; et al.	Journal of crohn's and colitis. Conference: 12th congress of the european crohn's and colitis organisation, ECCO 2017. Spain. 2017;11:S6

Lp.	Autor i rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Czasopismo
76.	Ghosh 2018	INNE	Donesienie konferencyjne do publikacji pełnotekstowej (brak innych PK niż w publikacji głównej)	Number needed to treat to achieve clinical response at week 8 along with response or remission at week 52 with ustekinumab treatment vs. placebo from the phase 3 UNITI Crohn's disease studies, by population	Ghosh S; Gasink C; Gao L-L; Obando C	Journal of crohn's and colitis. Conference: 13th congress of european crohn's and colitis organisation, ECCO 2018. Austria. 2018;12:S450-S451
77.	Ghosh 2018	INNE	Analiza post-hoc w odniesieniu do podgrup niebędących przedmiotem analizy	Outcomes of maintenance ustekinumab therapy for Crohn's disease based on inflammatory burden: a post-hoc analysis of the UNITI trials	Ghosh S; Sattin B; Tornatore V; Gasink C; Gao L-L; Sloan S; Rutgeerts P; Sands B; Hanauer S; Feagan B	Journal of crohn's and colitis. Conference: 13th congress of european crohn's and colitis organisation, ECCO 2018. Austria. 2018;12:S192-S193
78.	Rowan 2017	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego	Ustekinumab treatment effectiveness in clinical practice-a multicentre retrospective review of long-term outcomes in Crohn's disease	Rowan CR; Alakkari A; Moran C; O'Connell J; Cullen G; Mulcahy H; O'Morain C; McNamara D; Leyden J; MacMathuna P; et al.	Journal of crohn's and colitis. Conference: 12th congress of the european crohn's and colitis organisation, ECCO 2017. Spain. 2017;11:S383-S384
79.	Saman 2018	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego	Clinical experience with ustekinumab in selected Crohn's disease patients	Saman S; Klag T; Wendler J; Goetz M; Malek NP; Wehkamp J	Journal of crohn's and colitis. Conference: 13th congress of european crohn's and colitis organisation, ECCO 2018. Austria. 2018;12:S352-S353
80.	Greenup 2017	INTERWENCJA/INNE	Schemat dawkowania oraz metoda podania niezgodne z uwzględnionymi w AK/Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego	Ustekinumab use in Crohn's disease: Effectiveness of dose escalation	Greenup A.; Rosenfeld G.; Bressler B.	Journal of Crohn's and Colitis. 2017;11:S400
81.	Greenup 2017	INTERWENCJA/INNE	Schemat dawkowania oraz metoda podania niezgodne z uwzględnionymi w AK/Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego	Ustekinumab use in Crohn's disease: A tertiary centre experience	Greenup A.; Rosenfeld G.; Bressler B.	Journal of Crohn's and Colitis. 2017;11:S384-S385

Lp.	Autor i rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Czasopismo
82.	Claire 2017	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego	Trough levels and antibodies to ustekinumab are not correlated to response to ustekinumab treatment in Crohn's disease patients	Claire P.; Severine B.; Nicolas D.; Maria N.; Pierre D.; Julien B.; Romain G.; Medina B.; Myriam L.; Benjamin P.	Journal of Crohn's and Colitis. 2017;11:S260-S261
83.	Wils 2017	INTERWENCJA/INNE	Schemat dawkowania oraz metoda podania niezgodne z uwzględnionymi w AK/Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego	Long-term efficacy and safety of ustekinumab in refractory Crohn's disease patients: A multicenter retrospective experience	Wils P.; Bouhnik Y.; Michetti P.; Flourie B.; Brixi H.; Bourrier A.; Allez M.; Duclos B.; Serrero M.; Buisson A.; Amiot A.; Fumery M.; Roblin X.; Peyrin-Biroulet L.; Filippi J.; Bouguen G.; Abitbol V.; Coffin B.; Simon M.; Laharie D.; Pariente B.	Journal of Crohn's and Colitis. 2017;11:S43
84.	Ma 2017	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego	Ustekinumab is effective for inducing clinical, endoscopic, and radiographic response and remission in refractory moderate-to-severe Crohn's disease: A multicentre cohort study	Ma C.; Fedorak R.N.; Kaplan G.; Dieleman L.A.; Devlin S.M.; Stern N.; Kroeker K.I.; Seow C.H.; Leung Y.; Novak K.L.; Halloran B.P.; Huang V.; Wong K.; Ghosh S.; Panaccione R.	Gastroenterology. 2017;152:S410-S411
85.	Tsistrakis 2017	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego	Real-life data on the use of ustekinumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease	Tsistrakis S.; Oikonomou I.	American Journal of Gastroenterology. 2017;112:S361
86.	Singh 2017	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego	Ustekinumab for moderate to severe crohn's disease and its extraintestinal manifestations	Singh A.; Khan F.; Lopez R.; Shen B.	American Journal of Gastroenterology. 2017;112:S1482
87.	Singh 2017	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego	Ustekinumab versus vedolizumab for moderate to severe Crohn's disease	Singh A.; Khan F.; Lopez R.; Shen B.	American Journal of Gastroenterology. 2017;112:S393-S394
88.	Cleveland 2017	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego	Real world experience of ustekinumab therapy in patients at a U.S. tertiary inflammatory bowel disease center	Cleveland N.K.; Normatov I.; Buisson A.; Glick L.R.; Zmeter N.; Pekow J.; Cohen R.; Rubin D.T.	American Journal of Gastroenterology. 2017;112:S376
89.	Kane 2018	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego	Perceptions and use of ustekinumab in Crohn's disease: Results from a national patient chart audit	Kane S.; Price L.	Gastroenterology. 2018;154:S45

Lp.	Autor i rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Czasopismo
90.	Adedokun 2018	PUNKTY KOŃCOWE	Analiza punktów końcowych w odniesieniu do koncentracji leku	Exposure-response to SC ustekinumab in moderate-severe crohn's disease: Results from the IM-UNITI maintenance study	Adedokun O.; Xu Z.; Gasink C.; Jacobstein D.; Szapary P.; Johanns J.; Gao L.-L.; Davis H.; Hanauer S.; Feagan B.; Ghosh S.; Sandborn W.	American Journal of Gastroenterology. 2018;113:S2
91.	Verstockt 2018	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego	Ustekinumab induces limited mucosal healing after 6 months in a real-life, prospective cohort of patients with refractory Crohn's disease	Verstockt B.; Noman M.; Aerden I.; Peeters M.; Brouwers E.; Ballet V.; Vandersmissen L.; Van Assche G.; Gils A.; Vermeire S.; Ferrante M.	Journal of Crohn's and Colitis. 2018;12:S467
92.	Krugliak 2018	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego	Ustekinumab provides steroid-sparing and perianal improvement in IBD patients: Single center experience	Krugliak C.N.; Normatov I.; Buisson A.; Glick L.; Zmeter N.; Katia E.J.; Yvellez O.; Pekow J.; Cohen Russell D.; Rubin David T.	American Journal of Gastroenterology. 2018;113:S8
93.	Gutierrez 2018	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego	Ustekinumab use in Crohn's Disease: Does short-term effectiveness correlate to induction regimen?	Gutierrez A.; Sempere L.; Laveda R.; Garcia M.F.	Journal of Crohn's and Colitis. 2018;12:S487
94.	Liefferinckx 2018	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego	Ustekinumab induces clinical and biological remission in biologic refractory Crohn's disease patients: A real-world belgian cohort study	Liefferinckx C.; Verstockt B.; Gils A.; Noman M.; Van Kemseke C.; Macken E.; De Vos M.; Van Moerkercke W.; Rahier J.-F.; Bossuyt P.; Dutre J.; Humblet E.; Staessen D.; Peeters H.; Van Hootegem P.; Louis E.; Franchimont D.; Baert F.; Vermeire S.	Journal of Crohn's and Colitis. 2018;12:S31-S32
95.	Lofus 2018	INNE	Doniesienie konferencyjne do publikacji pełnotekstowej (brak innych PK niż w publikacji głównej)	Tolerability of ustekinumab in induction and maintenance for the treatment of crohn's disease	Lofus E.; Sattin B.; Jacobstein D.; Gasink C.; Sloan S.; Feagan B.; Colombel J.-F.	American Journal of Gastroenterology. 2018;113:S23-S24
96.	Rowan 2018	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego	Induction treatment with subcutaneous rather than intravenous ustekinumab is associated with comparable circulating drugs levels and early clinical response	Rowan C.R.; Cullen G.; Mulcahy H.; Sheridan J.; Ryan E.; De Vries A.; D'Haens G.; Doherty G.A.	Journal of Crohn's and Colitis. 2018;12:S347-S348

Lp.	Autor i rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Czasopismo
97.	Heron 2018	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego	Reinduction with ustekinumab in Crohn's disease patients with a loss of response to treatment	Heron V.; Restellini S.; Bessissow T.; Lemieux C.; Lakatos P.; Wild G.; Seidman E.; Bitton A.; Afif W.	Journal of Crohn's and Colitis. 2018;12:S326
98.	Borg-Bartolo 2018	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego	Clinical outcomes of ustekinumab in resistant crohn's disease: UK IBD tertiary referral centre 'Real-World' experience	Borg-Bartolo S.P.; Kemp K.; Willert R.P.; Makin A.J.; Levison S.E.	Gut. 2018;67:A71-A72
99.	Wils 2018	INTERWENCJA	Schemat dawkowania oraz metoda podania niezgodne z uwzględnionymi w AK	Long-term efficacy and safety of ustekinumab in 122 refractory Crohn's disease patients: a multicentre experience.	Wils, P; Bouhnik, Y; Michetti, P; Flourie, B; Brixi, H; Bourrier, A; Allez, M; Duclos, B; Serrero, M; Buisson, A; Amiot, A; Fumery, M; Roblin, X; Peyrin-Biroulet, L; Filippi, J; Bouguen, G; Abitbol, V; Coffin, B; Simon, M; Laharie, D; Pariente, B	Aliment Pharmacol Ther. 2018 Mar;47(5):588-595. doi: 10.1111/apt.14487. Epub 2018 Jan 8.
100.	Park 2018	METODYKA	Opis trzech pojedynczych przypadków	Ustekinumab IV 6 mg/kg Loading Dose Re-induction Improves Clinical and Endoscopic Response in Crohn's disease: A Case Series.	Park, Sunhee; Evans, Elisabeth; Sandborn, William J; Boland, Brigid	Am J Gastroenterol. 2018 Apr;113(4):627-629. doi: 10.1038/ajg.2018.22.
101.	Rutgeerts 2018	PUNKTY KONCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Efficacy of Ustekinumab in Inducing Endoscopic Healing in Patients with Crohn's Disease.	Rutgeerts, Paul; Gasink, Christopher; Chan, Daphne; Lang, Yinghua; Pollack, Paul; Colombel, Jean-Frederic; Wolf, Douglas C; Jacobstein, Douglas; Johanns, Jewel; Szapary, Philippe; Adedokun, Omoniyi J; Feagan, Brian G; Sandborn, William J	Gastroenterology. 2018 Jun 14. pii: S0016-5085(18)34655-9. doi: 10.1053/j.gastro.2018.06.035.
102.	Rowan 2018	INTERWENCJA	Schemat dawkowania oraz metoda podania niezgodne z uwzględnionymi w AK	Subcutaneous rather than intravenous ustekinumab induction is associated with comparable circulating drug levels and early clinical response: a pilot study.	Rowan, C R; Keegan, D; Byrne, K; Cullen, G; Mulcahy, H E; Sheridan, J; Ryan, E J; de Vries, A; D'Haens, G; Doherty, G A	Aliment Pharmacol Ther. 2018 Aug;48(3):333-339. doi: 10.1111/apt.14834. Epub 2018 Jun 19.

Lp.	Autor i rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Czasopismo
103.	de Risi-Pugliese 2018	POPULACJA	Populacja (7 pacjentów) z dermatozami neutrofilowymi związanymi z ChLC	Ustekinumab treatment for neutrophilic dermatoses associated with Crohn's disease: a multicenter-retrospective study.	de Risi-Pugliese, Tullia; Seksik, Philippe; Bouaziz, Jean-David; Chasset, Francois; Moguelet, Philippe; Gornet, Jean-Marc; Bourrier, Anne; Amiot, Aurelien; Beaugerie, Laurent; Frances, Camille; Guegan, Sarah	J Am Acad Dermatol. 2018 Jul 9. pii: S0190-9622(18)32225-4. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.065.
104.	Loftus 2017	PUNKTY KOŃCOWE	Brak nowych/innych wyników niż ujęte w publikacji głównej	Tolerability of ustekinumab in induction and maintenance for the treatment of Crohn's disease	Loftus EV; Sattin B; Jacobstein D; Gasink C; Sloan S; Feagan BG; Colombel J-F	American journal of gastroenterology. Conference: 82nd annual scientific meeting of the american college of gastroenterology. United states. 2017;112:S364
105.	Hodgson 2018	METODYKA	Praca poglądowa	Ustekinumab for Treating Moderately to Severely Active Crohn's Disease after Prior Therapy: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal.	Hodgson, Robert; Walton, Matthew; Biswas, Mousumi; Mebrahtu, Teumzghi; Woolacott, Nerys	Pharmacoeconomics. 2018 Apr;36(4):387-398. doi: 10.1007/s40273-017-0593-2.

A.2.2. Badania wykluczone w procesie poszukiwania doniesień dla komparatora ADA

Tabela 36.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczeń

Lp.	Autor i rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Czasopismo
Przeszukanie podstawowe (październik 2017 roku)						
1.	Baima 2016	METODYKA	Porównanie uniemożliwiające dokonanie porównania pośredniego/niejasny status leczenia antyTNF α	Randomized clinical trial for clinical response evaluation in Crohn's disease: Infliximab versus adalimumab	Baima J; Lima T; Moreira A; Barros J; Dorna M; Silva R; Sibia C; Renosto F; Farinelli E; Saad-Hossne R; Sasaki L	Inflammatory Bowel Diseases. Conference: 2015 Advances in Inflammatory Bowel Diseases, Crohn's and Colitis Foundation's National Clinical and Research Conference, AIBD 2015 Orlando, FL United States. Conference Start: 20151210 Conference End: 20151212. Conference Publication: (var.pagings). 2016;22:S30
2.	Balzola 2012a	POPULACJA	Pacjenci odpowiadający na wcześniejszą terapię antyTNF α	Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: Prospective randomised SWITCH trial	Balzola F; Cullen G; Ho G-T; Russell RK; Wehkamp J	Inflammatory Bowel Disease Monitor. 2012;12:150
3.	Balzola 2012b	INNE	Komentarz do badania Rutgerts 2012	Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: Data from the EXTEND trial	Balzola F.; Cullen G.; Ho G.-T.; Russell R.K.; Wehkamp J.	Inflammatory Bowel Disease Monitor. 2012;12:151-152
4.	Bastida 2008	INNE	Publikacja w języku hiszpańskim	Clinic trials and clinical practice: CHARM - A critical analysis	Bastida G.; Aguas M.	Gastroenterologia y Hepatologia Continuada. 2008;7:241-243
5.	Colombel 2014a	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Adalimumab induces deep remission in patients with Crohn's disease	Colombel, Jean-Frederic; Rutgeerts, Paul J; Sandborn, William J; Yang, Mei; Camez, Anne; Pollack, Paul F; Thakkar, Roopal B; Robinson, Anne M; Chen, Naijun; Mulani, Parvez M; Chao, Jingdong	Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 Mar;12(3):414-22.e5

Lp.	Autor i rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Czasopismo
6.	Colombel 2014b	INTERWENCJA	Porównanie dwóch schematów dawkowania ADA	Clinical benefit of adalimumab dose adjustment for patients with moderately to severely active crohn's disease in extend	Colombel J.-F.; Rutgeerts P.; Sandborn W.; Wolf D.; Reinisch W.; Van Assche G.; Eichner S.; Zhou Q.; Petersson J.; Robinson A.; Thakkar R.	American Journal of Gastroenterology. 2014;109:S474
7.	Colombel 2014c	INTERWENCJA	Porównanie dwóch schematów dawkowania ADA	Clinical benefit of adalimumab dose adjustment for patients with moderately to severely active Crohn's disease in extend	Colombel J.-F.; Rutgeerts P.; Sandborn W.J.; Wolf D.; Reinisch W.; Van Assche G.; Eichner S.; Zhou Q.; Petersson J.; Robinson A.M.; Thakkar R.B.	United European Gastroenterology Journal. 2014;2:A375-A376
8.	Colombel 2013	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Quality of life for patients with deep remission vs. clinical remission and deep remission vs. absence of mucosal ulceration: 3-year data from CHARM/ADHERE	Colombel J.-F.; Panaccione R.; Louis E.; Yang M.; Skup M.; Pollack P.F.; Thakkar R.B.; Camez A.; Mulani P.M.; Chao J.; Sandborn W.J.	Journal of Crohn's and Colitis. 2013;7:S74
9.	Colombel 2012a	METODYKA	Analiza porównawcza schematów dawkowania	Impact of induction dosing on maintenance outcome with adalimumab in Crohn's disease	Colombel J-F; Rutgeerts PJ; Sandborn WJ; Reinisch W; Loftus Jr EV; Tang J; Pollack PF; Yang M; Patel SP; Huang B; Chao J; Mulani PM	Gut. 2012;61:A401
10.	Colombel 2012b	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej/brak wyników dla pacjentów stosujących wcześniej antyTNFα	Optimal C reactive protein cut-off point for predicting hospitalisation in patients with moderately active Crohn's disease	Colombel J-F; Sandborn WJ; Louis E; Panaccione R; Thakkar RB; Castillo MM; Yang M; Finney-Hayward T; Chao J; Mulani PM	Gut. 2012;61:A403-A404
11.	Colombel 2012c	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Baseline C reactive protein is associated with disease progression in patients with Crohn's disease	Colombel J-F; Sandborn WJ; Castillo MM; Huang B; Zhou Q; Thakkar RB	Gut. 2012;61:A230-A231
12.	Colombel 2011a	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Baseline C-reactive protein is associated with disease progression inpatients with Crohn's disease	Colombe J-F; Sandborn W; Castillo M; Huang B; Zhou Q; Thakkar R	Inflammatory bowel diseases. 2011;17:S22
13.	Colombel 2011b	METODYKA	Analiza ekonomiczna oparta na wynikach z badania EXTEND	Economic impact of deep remission in adalimumab-treated patients with Crohn's disease: Results from EXTEND	Colombel J.; Sandborn W.J.; Louis E.; Panaccione R.; Yang M.; Chao J.; Mulani P.M.	Journal of Crohn's and Colitis. 2011;5:S41-S42

Lp.	Autor i rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Czasopismo
14.	Colombel 2011c	METODYKA	Analiza w podgrupie niebędącej przedmiotem analizy klinicznej	Baseline C-reactive protein is associated with disease progression in patients with crohn's disease	Colombel J.-F.; Sandborn W.; Castillo M.; Huang B.; Zhou Q.; Thakkar R.	American Journal of Gastroenterology. 2011;106:S435
15.	Colombel 2011d	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Identification of subgroups of adalimumab-treated patients with Crohn's disease who experience high rates of deep remission	Colombel J.; Sandborn W.J.; Louis E.; Panaccione R.; Yang M.; Chao J.; Mulani P.M.	Journal of Crohn's and Colitis. 2011;5:S41
16.	Colombel 2011e	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej/analizy podgrupy niebędącej przedmiotem analizy klinicznej	Effect of disease duration on 'deep remission': Results from the EXTEND trial	Colombel J.; Schreiber S.; Rutgeerts P.; Sandborn W.; Yang M.; Lomax K.; Pollack P.; Thakkar R.; Camez A.; Huang B.; Zhou Q.; Mulani P.; Chao J.	Inflammatory Bowel Diseases. 2011;17:S44
17.	Colombel 2010a	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej/analiza dla podgrupy nieuwzględnionej w analizie klinicznej	Effect of disease duration on "deep remission": Results from the extend trial	Colombel J-F; Schreiber S; Rutgeerts P; Sandborn W; Yang M; Lomax K; Pollack P; Th akkar R; Camez A; Huang B; Zhou Q; Mulani P; Chao J	American journal of gastroenterology. 2010;105:S428
18.	Colombel 2010b	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Achievement of early deep remission predicts better long-term outcomes for adalimumab-treated patients with crohn's disease: Data from extend	Colombel J-F; Rutgeerts P; Sandborn W; Yang M; Lomax K; Pollack P; Th akkar R; Camez A; Chen N; Chao J; Mulani P	American journal of gastroenterology. 2010;105:S434-S435
19.	Colombel 2010c	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Adalimumab treatment results in deep remission for patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease: Results from EXTEND	Colombel J.-F.; Rutgeerts P.J.; Sandborn W.J.; Camez A.A.; Pollack P.F.; Chen N.; Yang M.; Mulani P.; Chao J.	Gastroenterology. 2010;138:S518
20.	Colombel 2010d	METODYKA	Dane dla chorych z ki ku badań RCT	Safety of adalimumab in global clinical trials of patients with crohn's disease	Colombel J.-F.; Panaccione R.; Sandborn W.; Rutgeerts P.; Hanauer S.; Reinisch W.; Robinson A.; Lau W.; Cardoso A.; Pollack P.	American Journal of Gastroenterology. 2010;105:S413-S414
21.	Colombel 2009b	POPULACJA	Pacjenci z przetokami	Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease	Colombel, J-F; Schwartz, D A; Sandborn, W J; Kamm, M A; D'Haens, G; Rutgeerts, P; Enns, R; Panaccione, R; Schreiber, S; Li, J; Kent, J D; Lomax, K G; Pollack, P F	Gut. 2009 Jul;58(7):940-8

Lp.	Autor i rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Czasopismo
22.	Colombel 2009c	METODYKA	Badanie bazujące na kilku badaniach klinicznych	Safety of adalimumab in global clinical trials of patients with Crohn's disease	Colombel J.-F.; Rutgeerts P.; Sandborn W.J.; Rutgeerts P.J.; Hanauer S.B.; Reinisch W.; Pollack P.F.; Kent J.D.; Cardoso A.T.; Lau W.	Gastroenterology. 2009;136:A651
23.	Colombel 2009d	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów po leczeniu anyTNFα	Comparison of two adalimumab treatment schedule strategies for moderate-to-severe Crohn's disease: results from the CHARM trial	Colombel, Jean-Frederic; Sandborn, William J; Rutgeerts, Paul; Kamm, Michael A; Yu, Andrew P; Wu, Eric Q; Pollack, Paul F; Lomax, Kathleen G; Chao, Jingdong; Mulani, Parvez M	Am J Gastroenterol. 2009 May;104(5):1170-9
24.	Colombel 2006	METODYKA/INNE	Praca poglądowa/ wywiad prasowy	The CHARM trial of adalimumab in Crohn's disease	Colombel J.-F.	Gastroenterology and Hepatology. 2006;2:486-488
25.	Cottone 2006	INNE	List do autorów badania CLASSIC -1	Adalimumab induction for Crohn's disease	Cottone, Mario; Mocchiari, Filippo; Scimeca, Daniela	Gastroenterology. 2006 May;130(6):1929.
26.	Danese 2012	METODYKA	Praca poglądowa	IBD: Mucosal healing--EXTENDING our knowledge in Crohn's disease	Danese, Silvio; Peyrin-Biroulet, Laurent	Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012 Apr 24;9(6):309-11
27.	Dewint 2014	METODYKA	Porównanie ADA w monoterapii z ADA w skojarzeniu z AZA/Niejasny status pacjentów po leczeniu antyTNFα	Adalimumab combined with ciprofloxacin is superior to adalimumab monotherapy in perianal fistula closure in Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo controlled trial (ADAFI) Alternate Journal: Gut	Dewint P Hansen B E Verhey E Oldenburg B Hommes D W Pierik M Ponsioen C I van Dullemen H M Russel M van Bodegraven A A; Woude C J	Gut 2014; 63:292-299
28.	Dewint 2012	METODYKA/POPULACJA	Porównanie ADA w monoterapii z ADA w skojarzeniu z AZA/Niejasny status pacjentów po leczeniu antyTNFα	Adding ciprofloxacin to adalimumab results in a higher fistula closure rate in perianal fistulizing crohn's disease	Dewint P; Hansen BE; Verhey E; Oldenburg B; Hommes DW; Pierik MJ; Ponsioen C; Dullemen HM; Russel MG; Bodegraven AA; Woude CJ	Gastroenterology. 2012;142:S212
29.	Feagan 2015	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Operating properties of different patientreported outcome endpoints combined with endoscopic evaluation: Data from extend	Feagan B.; Sandborn W.; Rutgeerts P.; Levesque B.G.; Khanna R.; Robinson A.M.; Huang B.; Zhou Q.; Read H.; Wallace K.; Lacerda A.; Thakkar R.	United European Gastroenterology Journal. 2015;3:A248-A249

Lp.	Autor i rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Czasopismo
30.	Feagan 2008	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study	Feagan, Brian G; Panaccione, Remo; Sandborn, William J; D'Haens, Geert R; Schreiber, Stefan; Rutgeerts, Paul J; Loftus, Edward V Jr; Lomax, Kathleen G; Yu, Andrew P; Wu, Eric Q; Chao, Jingdong; Mulani, Parvez	Gastroenterology. 2008 Nov;135(5):1493-9
31.	Hanauer 2006	POPULACJA	Pacjenci nie stosujący wcześniej antyTNFα	Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial	Hanauer, Stephen B; Sandborn, William J; Rutgeerts, Paul; Fedorak, Richard N; Lukas, Milan; MacIntosh, Donald; Panaccione, Remo; Wolf, Douglas; Pollack, Paul	Gastroenterology. 2006 Feb;130(2):323-33; quiz 591.
32.	Isaacs 2006	INNE	Komentarz do badania Classic I	Adalimumab induction therapy in Crohn disease	Isaacs K.L.	Evidence-Based Gastroenterology. 2006;7:67-68
33.	Kamm 2009a	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Results from an open-label extension of CHARM: Steroid-free remission in patients with Crohn's disease who received Adalimumab therapy for at least 3 years	Kamm M.A.; Hanauer S.B.; Rutgeerts P.; Colombel J.-F.; Sandborn W.J.; Lomax K.G.; Pollack P.F.	Gastroenterology. 2009;136:A653
34.	Kamm 2009b	POPULACJA	Chorzy z odpowiedzią na terapię podtrzymującą z zastosowaniem antyTNFα (INF)	Adalimumab therapy maintains meaningful rates of steroid-free remission in patients with Crohn's disease for up to 3 years of therapy: Results from an open-label extension of CHARM	Kamm M.; Hanauer S.; Panaccione R.; Colombel J.; Sandborn W.; Lomax K.; Pollack P.	Inflammatory Bowel Diseases. 2009;15:S41-S42
35.	Lichtiger 2010	METODYKA	Badanie bez randomizacji	The CHOICE trial: Adalimumab demonstrates safety, fistula healing, improved quality of life and increased work productivity in patients with Crohns disease who failed prior infliximab therapy	Lichtiger S.; Binion D.G.; Wolf D.C.; Present D.H.; Bensimon A.G.; Wu E.; Yu A.P.; Cardoso A.T.; Chao J.; Mulani P.M.; Lomax K.G.; Kent J.D.	Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2010;32:1228-1239
36.	Loftus 2009a	POPULACJA	Pacjenci nie stosujący wcześniej antyTNFα	Remission and quality-of-life improvements sustained with adalimumab in anti-TNF-naive patients with Crohn's disease: 3-year data from CHARM	Loftus E.V.; Rubin D.T.; Chen N.; Mulani P.; Chao J.	Gastroenterology. 2009;136:A180

Lp.	Autor i rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Czasopismo
37.	Loftus 2011	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Adalimumab maintenance therapy improves patient-reported outcomes in patients with moderate crohn's disease: Subanalysis of CHARM	Loftus E; Yang M; Mulani P; Chao J	American journal of gastroenterology. 2011;106:S449-S450
38.	Lopez Palacios 2008	METODYKA	Badanie obserwacyjne	Adalimumab induction and maintenance therapy from Crohn's diseases: An open-label study	Palacios N.L.; Mendoza J.L.; Taxonera C.; Lana R.; Ferrer M.F.; Díaz-Rubio M.	Revista Espanola de Enfermedades Digestivas. 2008;100:676-681
39.	Lopez-Sanroman 2015	INTERWENCJA	ADA stosowane jako leczenie profilaktyczne po zabiegu operacyjnym	Apprecia: Adalimumab vs azathioprine in the prevention of crohn's disease recurrence after surgical resection. A geteccu multicenter randomized trial	Lopez-Sanroman A.; Vera-Mendoza I.; Domenech E.; Taxonera C.; Vega V.; Marín-Jiménez I.; Guardiola J.; Castro L.; Esteve M.; García V.; Ceballos D.; Martínez-Montiel P.; Gisbert J.P.; Mínguez M.; Echarri A.; Calvet X.; Barrio J.; Hinojosa J.; Martín-Arranz M.D.; Andreu M.; Bermejo F.; Rimola J.; Pons V.; Nos P.	United European Gastroenterology Journal. 2015;3:A3
40.	Mannon 2007	INNE	Komentarz do badania GAIN	GAIN for loss: Adalimumab for infliximab-refractory Crohn disease	Mannon P.	Annals of Internal Medicine. 2007;146:888-890
41.	Matsui 2008	INNE	Publikacja w języku japońskim	Maintenance treatment by anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody in Crohn's disease - Long-term effects and safety	Matsui T.	Japanese Journal of Gastroenterology. 2008;105:649-658
42.	Matsumoto 2016	POPULACJA/INTERWENCJA	Pacjenci nie stosujący wcześniej antyTNF α /Porównanie ADA w monoterapii z ADA w skojarzeniu z AZA	Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial	Matsumoto, Takayuki; Motoya, Satoshi; Watanabe, Kenji; Hisamatsu, Tadakazu; Nakase, Hiroshi; Yoshimura, Naoki; Ishida, Tetsuya; Kato, Shingo; Nakagawa, Tomoo; Esaki, Motohiro; Nagahori, Masakazu; Matsui, Toshiyuki; Naito, Yuji; Kanai, Takanori; Suzuki, Yasuo; Nojima, Masanori; Watanabe, Mamoru; Hibi, Toshifumi	J Crohns Colitis. 2016 Nov;10(11):1259-1266. Epub 2016 Aug 26.
43.	Panaccione 2010b	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Long-term maintenance of clinical remission with reduced dosing frequency of adalimumab in patients with moderate to severe Crohn's disease	Panaccione R.; Colombel J.-F.; Sandborn W.J.; Robinson A.; Chao J.; Mulani P.; Pollack P.F.	Gastroenterology. 2010;138:S468-S469

Lp.	Autor i rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Czasopismo
44.	Panaccione 2011	METODYKA	Badanie bez randomizacji	Efficacy and safety of adalimumab in Canadian patients with moderate to severe Crohn's disease: Results of the adalimumab in Canadian subjects with moderate to severe Crohn's disease (ACCESS) trial	Panaccione R.; Loftus Jr. E.V.; Binion D.; McHugh K.; Alam S.; Chen N.; Guefette B.; Mulani P.; Chao J.	Canadian Journal of Gastroenterology. 2011;25:419-425
45.	Reinisch 2017	METODYKA	Analiza w podgrupie niebędącej przedmiotem analizy klinicznej	Characterisation of Mucosal Healing with Adalimumab Treatment in Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results from the EXTEND Trial	Reinisch, Walter; Colombel, Jean-Frederic; D'Haens, Geert; Sandborn, William J; Rutgeerts, Paul; Geboes, Karel; Petersson, Joel; Eichner, Samantha; Zhou, Qian; Robinson, Anne M; Read, Holly A; Thakkar, Roopal	J Crohns Colitis. 2017 Apr 1;11(4):425-434
46.	Reinisch 2014a	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Characterization of mucosal healing with adalimumab treatment in patients with moderately to severely active crohn's disease from extend	Reinisch W.; Colombel J.-F.; D'Haens G.; Sandborn W.; Rutgeerts P.; Petersson J.; Eichner S.; Zhou Q.; lezzi A.; Thakkar R.	American Journal of Gastroenterology. 2014;109:S475
47.	Reinisch 2014b	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Characterization of mucosal healing with adalimumab treatment in patients with moderately to severely active Crohn's disease from extend	Reinisch W.; Colombel J.-F.; D'Haens G.; Sandborn W.J.; Rutgeerts P.; Petersson J.; Eichner S.; Zhou Q.; lezzi A.; Thakkar R.B.	United European Gastroenterology Journal. 2014;2:A537
48.	Reinisch 2010	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Prediction of long-term clinical remission for adalimumab-treated patients with Crohn's disease by identification of appropriate dichotomizing points for SES-CD	Reinisch W.; Rutgeerts P.J.; Panaccione R.; D'Haens G.R.; Thakkar R.; Yu A.P.; Li Z.; Camez A.A.; Pollack P.F.; Yang M.; Chao J.; Mulani P.	Gastroenterology. 2010;138:S8
49.	Rubin 2012	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Effect of adalimumab on clinical laboratory parameters in patients with Crohn's disease: results from the CHARM trial	Rubin, David T; Mulani, Parvez; Chao, Jingdong; Pollack, Paul F; Bensimon, Arielle G; Yu, Andrew P; Ghosh, Subrata	Inflamm Bowel Dis. 2012 May;18(5):818-25
50.	Rubin 2009	METODYKA	Ocena związku nawrotu ChLC z czasem trwania choroby	Increased risk of clinical relapse is associated with longer disease duration in Crohn's disease	Rubin D.T.; Bensimon A.G.; Yu A.P.; Wu E.; Chao J.; Mulani P.	Gastroenterology. 2009;136:A197
51.	Rutgeerts 2010a	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Early mucosal healing status predicts long-term clinical benefits for adalimumab-treated patients with moderate to severe Crohn's disease	Rutgeerts P.J.; Reinisch W.; Thakkar R.; Wu E.Q.; Kaltenboeck A.; Yang M.; Mulani P.; Chao J.	Gastroenterology. 2010;138:S85

Lp.	Autor i rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Czasopismo
52.	Rutgeerts 2010b	METODYKA	Analiza w podgrupie niebędącej przedmiotem analizy klinicznej	Quality-of-life benefits for adalimumab-treated patients with moderate to severe Crohn's disease are predicted by early mucosal healing status	Rutgeerts P.J.; Thakkar R.; Wu E.Q.; Kaltenboeck A.; Yang M.; Mulani P.; Chao J.	Gastroenterology. 2010;138:S320
53.	Rutgeerts 2009b	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej/brak wyników dla pacjentów stosujących wcześniej antyTNF α	Sustained mucosal healing in Adalimumab-Treated patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease: Results of the EXTEND trial	Rutgeerts P.; D'Haens G.; Van Assche G.; Sandborn W.; Wolf D.; Colombel J.; Reinisch W.; Geboes K.; Khan M.; Lazar A.; Camez A.; Pollack P.	Inflammatory Bowel Diseases. 2009;15:S13
54.	Rutgeerts 2009c	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease - First results of the extend trial	Rutgeerts P.; D'Haens G.R.; Van Assche G.A.; Sandborn W.J.; Wolf D.C.; Colombel J.-F.; Reinisch W.; Geboes K.; Khan M.; Lazar A.; Camez A.; Pollack P.F.	Gastroenterology. 2009;136:A116
55.	Sandborn 2014a	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Adalimumab achieves efficacy in mucosal healing regardless of baseline disease severity in patients with Crohn's disease: Data from EXTEND	Sandborn W.J.; Wolf D.; Colombel J.-F.; Panes J.; Eichner S.; Iezzi A.; Zhou Q.; Robinson A.M.; Castillo M.; Thakkar R.	Journal of Crohn's and Colitis. 2014;8:S306-S307
56.	Sandborn 2013a	METODYKA	Analiza w podgrupie niebędącej przedmiotem analizy klinicznej	Association of baseline C-reactive protein and prior anti-tumor necrosis factor therapy with need for weekly dosing during maintenance therapy with adalimumab in patients with moderate to severe Crohn's disease	Sandborn, W J; Colombel, J-F; D'Haens, G; Plevy, S E; Panes, J; Robinson, A M; Pollack, P F; Zhou, Q; Castillo, M; Thakkar, R B	Curr Med Res Opin. 2013 May;29(5):483-93
57.	Sandborn 2012a	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Adalimumab sustains deep remission for 3 years: Data from charm and adhere	Sandborn W; Colombel J-F; Louis E; Panaccione R; Yang M; Chao J; Thakkar R; Robinson A; Pollack P; Mulani P	Inflammatory bowel diseases. 2012;18:S38
58.	Sandborn 2012b	POPULACJA	Pacjenci nie stosujący wcześniej antyTNF α	Elevated C reactive protein in anti-TNF-naive patients is associated with higher remission rates	Sandborn WJ; Colombel JF; Castillo MM; Zhou Q; Thakkar RB	Gut. 2012;61:A229-A230

Lp.	Autor i rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Czasopismo
59.	Sandborn 2012c	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Association of baseline c-reactive protein with maintenance of remission in anti-tnf-experienced patients with moderate to severe crohn's disease treated with adalimumab	Sandborn W; Colombel J-F; Louis E; Panaccione R; Yang M; Chao J; Thakkar R; Robinson A; Pollack P; Mulani P	Gastroenterology. 2012;142:S565-S566
60.	Sandborn 2012d	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Importance of deep remission compared with mucosal healing only: Results from EXTEND	Sandborn W; Colombel J-F; Panaccione R; Louis E; Yang M; Pollack P; Thakkar R; Camez A; Mulani P; Chao J	Journal of Crohn's & colitis. 2012;6:S112
61.	Sandborn 2012e	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Adalimumab sustains deep remission for 3 years: Data from CHARM and ADHERE	Sandborn W.; Colombel J.-F.; Louis E.; Panaccione R.; Yang M.; Chao J.; Thakkar R.; Robinson A.; Pollack P.; Mulani P.	Journal of Crohn's and Colitis. 2012;6:S169-S170
62.	Sandborn 2012f	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Development of three practical indices for mucosal healing among patients with moderate to severe Crohn's disease	Sandborn W.; Panaccione R.; Colombel J.-F.; Louis E.; Yang M.; Thakkar R.; Chao J.; Mulani P.	Journal of Crohn's and Colitis. 2012;6:S3
63.	Sandborn 2011a	POPULACJA	Pacjenci nie stosujący wcześniej antyTNF α	Elevated C-reactive Protein in Anti-TNF-Naive patients is associated with higher remission rates	Sandborn W; Colombel J-F; Castillo M; Zhou Q; Thakkar R	American journal of gastroenterology. 2011;106:S437
64.	Sandborn 2011b	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Association of baseline C-reactive protein with maintenance of remission in patients with moderate to severe crohn's disease treated with adalimumab	Sandborn W; Colombel J-F; Robinson A; Pollack P; Zhou Q; Thakkar R	American journal of gastroenterology. 2011;106:S436
65.	Sandborn 2011c	METODYKA	Analiza ekonomiczna oparta na danych z badania EXTEND	Economic impact of deep remission in adalimumab-treated patients with Crohn's disease: Results from extend	Sandborn W.J.; Colombel J.-F.; Louis E.; Panaccione R.; Yang M.; Chao J.; Mulani P.	Gastroenterology. 2011;140:S205
66.	Sandborn 2011d	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Achievement of early deep remission predicts better long-term outcomes for adalimumab-treated patients with Crohn's disease: Data from EXTEND	Sandborn W.; Colombel J.; Rutgeerts P.; Yang M.; Lomax K.; Pollack P.; Thakkar R.; Camez A.; Chen N.; Chao J.; Mulani P.	Inflammatory Bowel Diseases. 2011;17:S60

Lp.	Autor i rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Czasopismo
67.	Sandborn 2011e	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Achievement of early deep remission is associated with lower rates of weekly dosing for adalimumab-treated patients with crohn's disease: Data from extend	Sandborn W.J.; Colombel J.F.; Lomax K.G.; Pollack P.F.; Thakkar R.; Camez A.; Chen N.; Yang M.; Chao J.; Mulani P.M.	Gut. 2011;60:A136-A137
68.	Sandborn 2011f	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Identification of subgroups of adalimumab-treated patients with Crohn's disease who experience high rates of deep remission	Sandborn W.J.; Colombel J.-F.; Louis E.; Panaccione R.; Yang M.; Chao J.; Mulani P.	Gastroenterology. 2011;140:S214
69.	Sandborn 2011g	INTERWENCJA	Badanie dotyczące porównania dwóch schematów dawkowania ADA	Adalimumab 160-/80-mg induction regimen is associated with better outcomes compared with the 80-/40-mg regimen during maintenance therapy in patients with Crohn's disease	Sandborn W.J.; Rutgeerts P.J.; Colombel J.-F.; Reinisch W.; Loftus E.V.; Tang J.; Pollack P.F.; Yang M.; Huang B.; Chao J.; Mulani P.	Gastroenterology. 2011;140:S263
70.	Sandborn 2011h	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Dosage adjustment during long-term adalimumab treatment for Crohn's disease: clinical efficacy and pharmacoeconomics	Sandborn, William J; Colombel, Jean-Frederic; Schreiber, Stefan; Plevy, Scott E; Pollack, Paul F; Robinson, Anne M; Chao, Jingdong; Mulani, Parvez	Inflamm Bowel Dis. 2011 Jan;17(1):141-51
71.	Sandborn 2010a	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Achievement of early deep remission is associated with lower rates of weekly dosing for adalimumab-treated patients with crohn's disease: Data from EXTEND	Sandborn W; Colombel J-F; Lomax K; Pollack P; Thakkar R; Camez A; Chen N; Yang M; Chao J; Mulani P	American journal of gastroenterology. 2010;105:S442-S443
72.	Sandborn 2010b	METODYKA	Analiza w podgrupie niebędącej przedmiotem analizy klinicznej	Crohn's disease mucosal healing in adalimumab-treated patients is affected by disease duration: Results from extend	Sandborn W.J.; Panaccione R.; Thakkar R.; Lomax K.G.; Chen N.; Chao J.; Mulani P.; Yang M.	Gastroenterology. 2010;138:S164
73.	Sandborn 2010c	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Achievement of early deep remission is associated with lower rates of weekly dosing for adalimumab-treated patients with Crohn's disease: Data from EXTEND	Sandborn W.; Colombel J.; Lomax K.; Pollack P.; Thakkar R.; Camez A.; Chen N.; Yang M.; Chao J.; Mulani P.	Inflammatory Bowel Diseases. 2011;17:S61

Lp.	Autor i rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Czasopismo
74.	Sandborn 2007a	POPULACJA	Pacjenci nie stosujący wcześniej antyTNF α	Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial	Sandborn, W J; Hanauer, S B; Rutgeerts, P; Fedorak, R N; Lukas, M; MacIntosh, D G; Panaccione, R; Wolf, D; Kent, J D; Bittle, B; Li, J; Pollack, P F	Gut. 2007 Sep;56(9):1232-9. Epub 2007 Feb 13.
75.	Sandner 2007	INNE	Publikacja w języku niemieckim	Adalimumab produces clinical remission in patients with Crohn's disease in treatment failure or intolerance of infliximab	Sandner F.	Journal fur Pharmakologie und Therapie. 2007;16:15-16
76.	Savarino 2013a	INTERWENCJA	ADA stosowane jako leczenie profilaktyczne po zabiegu operacyjnym	Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease - a randomized trial	Savarino E; Bodini G; Dulbecco P; Marabotto E; Assandri L; Bruzzone L; Mazza F; Fazio V; Giambruno E; Gemignani L; Savarino V	Gastroenterology. 2017;144:S21
77.	Savarino 2013b	INTERWENCJA	ADA stosowane jako leczenie profilaktyczne po zabiegu operacyjnym	Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease - a randomized trial	Savarino E; Bodini G; Dulbecco P; Assandri L; Bruzzone L; Mazza F	Digestive and liver disease. 2017;45:S94-5
78.	Schreiber 2013	METODYKA	Analiza w podgrupie niebędącej przedmiotem analizy klinicznej	Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial: increased remission rates through 3 years for adalimumab-treated patients with early Crohn's disease	Schreiber, S; Reinisch, W; Colombel, J F; Sandborn, W J; Hommes, D W; Robinson, A M; Huang, B; Lomax, K G; Pollack, P F	J Crohns Colitis. 2013 Apr;7(3):213-21
79.	Schreiber 2012	METODYKA	Analiza w podgrupie niebędącej przedmiotem analizy klinicznej	Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial: Increased remission rates for adalimumab-treated patients with early Crohn's disease	Schreiber S; Reinisch W; Colombel J-F; Sandborn W; Robinson A; Huang B; Lomax K; Pollack P	Journal of Crohn's & colitis. 2012;6:S106
80.	Schwartz 2011	POPULACJA/PUNKTY KOŃCOWE	Pacjenci z przetokami okołodbytniczymi/Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	A randomized prospective trial of endoscopic ultrasound (EUS) to guide treatment with adalimumab (ADA) for crohn's perianal fistulas	Schwartz D; Beaulieu D; Slaughter J; Horst S; Wiese D; Wagnon J; Duley C; Herline A; Muldoon R; Geiger T; Wise P	American journal of gastroenterology. 2011;106:S446
81.	Schwartz 2009	POPULACJA	Pacjenci z przetokami okołodbytowymi (subpopulacja)	Sustained improvement in quality of life for patients with fistulizing Crohn's disease treated with adalimumab: 3-year data from CHARM	Schwartz D.; Colombel J.-F.; Rutgeerts P.; Feagan B.G.; Kamm M.A.; Chen N.; Mulani P.; Chao J.	Gastroenterology. 2009;136:A180-A181

Lp.	Autor i rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Czasopismo
82.	Sharma 2013	POPULACJA	Populacja obejmująca dzieci	Relationship between adalimumab concentration and efficacy for the maintenance of clinical remission in pediatric patients with moderate to severe Crohn's disease	Sharma S.; Pradhan R.; Thakkar R.; Robinson A.; Hyams J.; Rosh J.; Ruemmele F.M.; Awni W.	Journal of Crohn's and Colitis. 2013;7:S163
83.	Steenholdt 2015	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów leczonych ADA	Individualized therapy is long-term cost-effective compared to dose intensification in Crohn's disease patients failing infliximab	Steenholdt C; Brynskov J; Thomsen OO; Munck LK; Fallingborg J; Christensen LA; Pedersen G; Kjeldsen J; Jacobsen BA; Oxholm AS; Kjeldberg J; Ainsworth MA	Journal of Crohn's & colitis. 2015;9:S328-S329
84.	Taxonera 2016	INTERWENCJA	ADA stosowane jako leczenie profilaktyczne po zabiegu operacyjnym	Health-related quality of life improves during 1-year of postoperative prophylactic drug therapy after ileocecal intestinal resection in Crohn's disease patients: Results of the APPRECIATION randomised trial	Taxonera C.; Lopez-Sanroman A.; Vera M.I.; Nos P.	Journal of Crohn's and Colitis. 2016;10:S406
85.	Van Assche 2010	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab. The prospective randomized switch study	Van Assche G.A.; Vermeire S.; Ballet V.; Noman M.; D'Haens G.R.; Humblet E.H.; Claessens C.; Rutgeerts P.J.	Gastroenterology. 2010;138:S85
86.	Van Assche 2012	POPULACJA	Pacjenci z odpowiedzią na antyTNF α	Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial	Van Assche, Gert; Vermeire, Severine; Ballet, Vera; Gabriels, Frederik; Noman, Maja; D'Haens, Geert; Claessens, Christophe; Humblet, Evelien; Vande Casteele, Niels; Gils, Ann; Rutgeerts, Paul	Gut. 2012 Feb;61(2):229-34
87.	Vermeire 2011	METODYKA	Dane dla chorych z 2 badań RCT	Effect of concomitant immunomodulator use on the efficacy of adalimumab in Crohn's disease patients stratified by prior anti-TNF use	Vermeire S.; Colombel J.; Robinson A.M.; Huang B.; Thakkar R.B.; Pollack P.F.	Journal of Crohn's and Colitis. 2011;5:S68-S69
88.	Wallace 2015	INNE	Abstrakt do badania wykluczonego (Wu 2016)	Adalimumab therapy achieves clinical remission and response at week 26 in Chinese patients with Crohn's disease	Wallace K; Wu K-C; Hua Ran Z; Gao X; Chen M; Zhong J; Sheng J-Q; Kamm M; Travis S; Robinson A; Shapiro M; Li Y; Thakkar R	American journal of gastroenterology. 2015;110:S796

Lp.	Autor i rok	Przyczyna wykluczenia	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Czasopismo
89.	Wasvary 2007	POPULACJA/INNE	Brak informacji statusie stosowania leków antyTNF α /komentarz do badania CHARM	Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: The CHARM trial	Wasvary H.J.	Diseases of the Colon and Rectum. 2007;50:1291
90.	Wu 2016	INTERWENCJA	Porównanie dwóch schematów dawkowania ADA	Adalimumab induction and maintenance therapy achieve clinical remission and response in Chinese patients with Crohn's disease	Wu, Kai-Chun; Ran, Zhi Hua; Gao, Xiang; Chen, Minhu; Zhong, Jie; Sheng, Jian-Qiu; Kamm, Michael A; Travis, Simon; Wallace, Kori; Mostafa, Nael M; Shapiro, Marisa; Li, Yao; Thakkar, Roopal B; Robinson, Anne M	Intest Res. 2016 Apr;14(2):152-63
91.	Wu 2015a	INNE	Abstrakt do badania wykluczonego (Wu 2016)	Adalimumab therapy achieves clinical remission and response at week 26 in chinese patients with crohn's disease.	Wu K-C; Ran ZH; Gao X; Chen M; Zhong J; Sheng J-Q; Kamm MA; Travis S; Robinson AM; Wallace K; Shapiro M; Li Y; Thakkar RB	Inflammatory Bowel Diseases. Conference: 2015 Advances in Inflammatory Bowel Diseases, Crohn's and Colitis Foundation's National Clinical and Research Conference, AIBD 2015 Orlando, FL United States. Conference Start: 20151210 Conference End: 20151212. Conference Publication: (var.pagings). 2016;22:S43
92.	Wu 2015b	INNE	Abstrakt do badania wykluczonego (Wu 2016)	Adalimumab induction therapy achieves clinical remission and response in chinese patients with Crohn's Disease.	Wu K-C; Ran ZH; Gao X; Chen M; Zhong J; Sheng J-Q; Kamm MA; Travis S; Robinson AM; Wallace K; Shapiro M; Li Y; Thakkar RB	Journal of Crohn's & colitis. 2015;9:S277
Aktualizacja przeszukania z dnia 29 sierpnia 2018 roku						
93.	Feagan 2018	POPULACJA	Analiza post-hoc obejmująca podgrupę pacjentów z ChLC w obrębie jelita krętego i średni wynik SF ≥ 4 lub średni wynik odczuwalnego bólu brzucha ≥ 2	Performance of Crohn's disease Clinical Trial Endpoints based upon Different Cutoffs for Patient Reported Outcomes or Endoscopic Activity: Analysis of EXTEND Data.	Feagan, Brian; Sandborn, William J; Rutgeerts, Paul; Levesque, Barrett G; Khanna, Reena; Huang, Bidan; Zhou, Qian; Maa, Jen-Fue; Wallace, Kori; Lacerda, Ana; Thakkar, Roopal B; Robinson, Anne M	Inflamm Bowel Dis. 2018 Apr 23;24(5):932-942. doi: 10.1093/ibd/izx082.

ANEKS B. PRZESZUKANIE STRON TOWARZYSTW NAUKOWYCH ORAZ STRON PRODUCENTÓW LEKÓW

Tabela 37.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych

Towarzystwo naukowe (link do strony)	Słowo kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik	Wynik aktualizacji	Data przeszukania/ aktualizacji
Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (http://www.ptg-e.org.pl/)		Brak możliwości przeszukania strony		
Polskie Towarzystwo Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita (http://j-elita.org.pl/)	Ustekinumab	1 (0)	5 (0)	9.10.2017/
	Adalimumab	11 (0)	16 (0)	20.09.2018
World Gastroenterology Organization (http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/inflammatory-bowel-disease-ibd/inflammatory-bowel-disease-ibd-english)	Ustekinumab	1 (0)	2 (0)	9.10.2017/
	Adalimumab	26 (0)	61 (0)	20.09.2018
Crohn&Colitis Foundation (http://www.crohnscolitisfoundation.org/)	Ustekinumab	75 (0)	232 (0)	9.10.2017/
	Adalimumab	232 (0)	698 (0)	20.09.2018
European Crohn's and Colitis Organization (https://www.ecco-ibd.eu/index.php/publications/congress-abstracts.html)	Ustekinumab	47 (0)	60 (0)	9.10.2017/
	Adalimumab	603 (0)	320 (0)	20.09.2018
The European Federation of Crohn's & Ulcerative Colitis Associations (http://www.efcca.org/)	Ustekinumab	1 (0)	1 (0)	9.10.2017/
	Adalimumab	0 (0)	0 (0)	20.09.2018

Tabela 38.
Wyniki przeszukania stron internetowych producentów leków

Producent (link do strony rejestru)	Słowo kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik	Wynik aktualizacji	Data przeszukania/ aktualizacji
Janssen (http://yoda.yale.edu/browsetrials/product-name)*	Ustekinumab	8 (0)	16 (0)	9.10.2017/
	Adalimumab	0 (0)	0 (0)	20.09.2018
Abbvie (https://www.abbvie.com/our-science/clinical-trials/clinical-trials-data-and-information-sharing/clinical-study-report-csr-synopses.html)	Ustekinumab	5 (0)	62 (0)	9.10.2017/
	Adalimumab	156 (0)	646 (0)	20.09.2018
Celltrion Healthcare (http://www.celltrionhealthcare.com/en/index.do#)		Brak strony z rejestrem badań		
Hospira (https://www.hospira.com/en)		Brak strony z rejestrem badań		

* Janssen Research and Development, LLC zawarł umowę z Yoda School of Medicine o otwartym dostępie do danych (YODA)

ANEKS C. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Charakterystyki badań zostały podane w podziale na fazy indukcji oraz podtrzymania terapii.

C.1. Badania dla UST

UNITI-1 – faza indukcji
<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo UST w leczeniu pacjentów z ChLC o aktywności od umiarkowanej do ciężkiej. Analiza obejmująca okres indukcji (8 tyg. terapii). Badanie zakończone. Ponadto osobno opisano okres leczenia podtrzymującego (44 tyg. terapii w fazie podtrzymania) – badanie IM-UNITI.</p>

- Pacjenci włączeni do badania UNITI-1 oraz UNITI-2^a w fazie indukcji w procesie randomizacji zostali przydzieleni w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących pojedynczą infuzję dożylną UST w dawce 130 mg^b, UST w dawce opartej na masie ciała tj. 6 mg/kg mc. lub BSC.
- Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie UST w fazie indukcji zostali włączeni do fazy podtrzymującej (badanie IM-UNITI), gdzie w procesie randomizacji zostali przydzieleni w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących podskórną iniekcję UST w dawce 90 mg co 8 tyg., UST w dawce 90 mg co 12 tyg. lub BSC.
- Pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie UST w fazie indukcji zostali włączeni do fazy podtrzymującej (nierandomizowana część badania IM-UNITI), w której w 0. tyg. otrzymali podskórną iniekcję UST w dawce 90 mg. Następnie pacjenci z odpowiedzią na leczenie w 8. tyg. fazy podtrzymania rozpoczynali leczenie UST w dawce 90 mg podskórną co 8 tyg., natomiast pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie zostali wykluczeni z dalszej części badania.
- Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie BSC w fazie indukcji zostali włączeni do fazy podtrzymującej (nierandomizowana część badania IM-UNITI), w której w dalszym ciągu byli leczeni BSC.
- Pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie BSC w fazie indukcji zostali włączeni do fazy podtrzymującej (nierandomizowana część badania IM-UNITI), w której w 0. tyg. otrzymali infuzję dożylną UST w dawce 130 mg. Następnie pacjenci z odpowiedzią na leczenie w 8. tyg. fazy podtrzymania rozpoczynali leczenie UST w dawce 90 mg podskórną co 12 tyg., natomiast pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie zostali wykluczeni z dalszej części badania.
- Pacjenci leczeni UST, którzy ukończyli 44 tyg. terapii zostali włączeni do długoterminowego przedłużenia badania IM-UNITI obejmującego 5 lat leczenia.^c

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Choroba Leśniowskiego-Crohna trwająca ≥ 3 mies.; 3) CDAI 220–450 pkt; 4) Uprzednie leczenie ≥ 1 anty-TNFα; 5) Pierwotny lub wtórny brak odpowiedzi (brak odpowiedzi na leczenie lub brak utrzymania odpowiedzi na leczenie) lub nietolerancja (wystąpienie niedopuszczalnych zdarzeń niepożądanych) związana z uprzednim leczeniem ≥ 1 anty-TNFα; 6) Poziom CRP >3 mg/l, stężenie kalprotektyny w kale >250 mg/kg mc. lub owrzodzenie w jelicie krętym lub okrężnicy (lub w obu częściach jelita); 7) Brak uprzedniego leczenia antagonistami interleukiny-12 lub interleukiny-23.</p>	<p>1) Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które mogłyby wymagać operacji lub wykluczać użycie wskaźnika CDAI w celu oceny odpowiedzi na leczenie; 3) Zakażenia (w tym aktywna gruźlica); 4) Nowotwór w wywiadzie.</p>

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:

Odpowiedź na leczenie (spadek CDAI o ≥ 100 pkt względem wartości wyjściowej lub wartość CDAI <150 pkt; u chorych z CDAI ≤ 248 pkt wartość CDAI <150 pkt) w 6. tyg. terapii

Pozostałe PK:

Głównie: remisja choroby (CDAI <150 pkt) w 8. tyg. terapii, odpowiedź na leczenie w 8. tyg. terapii, spadek CDAI o ≥ 70 pkt względem wartości wyjściowej w 3. i 6. tyg. terapii

Ponadto: odpowiedź na leczenie w 3. tyg. terapii, remisja choroby w 3. i 6. tyg. terapii, spadek CDAI o ≥ 70 pkt względem wartości wyjściowej w 8. tyg. terapii, zmiany w wyn. ku CDAI w 3., 6. i 8. tyg. terapii, zmiany poziomu CRP oraz normalizacja poziomu CRP (<3 mg/l) w 3., 6. i 8. tyg. terapii, zmiany w stężeniu kalprotektyny w kale oraz normalizacja stężenia kalprotektyny w kale (≤ 250 lub ≤ 100 mg/kg) w 6. tyg. terapii; stopień wyleczenia błony śluzowej, inne stosowane leki, analiza endoskopowa; ocena ekonomiczna; zdarzenia niepożądane, jakość życia

Charakterystyka populacji ^b		
Cecha populacji	UST 6 mg/kg	BSC
Liczba pacjentów	249	247
Wiek w latach, średnia (SD)	37,3 (12,5)	37,3 (11,8)

UNITI-1 – faza indukcji			
Odsetek mężczyzn	41%	48%	
Okres trwania choroby w latach, średnia (SD)	12,7 (9,2)	12,1 (8,4) ^d	
Masa ciała [kg], średnia (SD)	69,5 (19,5)	71,5 (17,7)	
Wynik CDAI, średnia (SD)	327,6 (62,0)	319,0 (59,7)	
Mediana CRP [mg/l]	9,9	8,5	
Leki stosowane podczas wejścia do badania, odsetek pacjentów	≥1 lek	70%	75%
	Immunosupresanty	31%	33%
	ASA	20%	22%
	GKS	43%	45%
Przebyte leczenie anty-TNFα, odsetek pacjentów	Ogółem	99%	100%
	1 lek	48%	45%
	2 lub 3 leki	51%	54%
Rodzaj niepowodzenia anty-TNFα, odsetek pacjentów	Pierwotny brak odpowiedzi	29%	30%
	Wtórny brak odpowiedzi	69%	69%
	Nietolerancja	42%	35%
Interwencja i komparator			
Schemat leczenia	UST 6 mg/kg	BSC	
Dawkowanie i schemat dawkowania	Pojedyncza infuzja dożylna UST w 0. tyg. terapii w dawce opartej na masie ciała tj. 6 mg/kg mc. (pacjenci ważący ≤55 kg otrzymali 260 mg UST, ważący >55 kg i ≤85 kg otrzymali 390 mg UST, a ważący >85 kg otrzymali 520 mg UST) oraz opisane poniżej koninterwencje	Placebo oraz opisane poniżej koninterwencje	
Okres leczenia	8 tyg.		
Okres obserwacji	8 tyg. u pacjentów, którzy następnie zostali włączeni do fazy podtrzymania (badanie IM-UNITI) lub 20 tyg. u pacjentów, którzy nie zostali włączeni do fazy podtrzymania (obserwacja w celu oceny bezpieczeństwa)		
Kointerwencje	Stałe dawki leków immunosupresyjnych, mesalaminy, antybiotyków lub GKS (≤40 mg prednizonu dziennie lub ≤9 mg budezonidu dziennie) lub kombinacji tych leków		
Uwagi	Brak		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA		
Metoda randomizacji	Randomizacja komputerowa z użyciem permutowanych bloków ze stratyfikacją ze względu na region (Azja, Europa Wschodnia lub reszta świata), wynik CDAI (≤300 lub >300) oraz wstępną odpowiedź na leczenie anty-TNFα (obecna lub brak)		
Zaślepienie	Prawidłowe (podwójne zaślepienie, identyczny wygląd i sposób podania leków, pomiary wykonywane przez centralne laboratorium)		
Utrata z badania n (%)	Utrata z badania ogółem: 14/249 (6%) Utrata z badania przed 8. tyg.: 9/249 (4%), w tym z powodu wycofania zgody 8/249 (3%) oraz inne powody 1/249 (<1%)	Utrata z badania ogółem: 10/247 (4%) Utrata z badania przed 8. tyg.: 7/247 (3%), w tym z powodu wycofania zgody 4/247 (2%), utrata z	

UNITI-1 – faza indukcji		
	Utrata z badania przed 20. tyg. ^e : 5/249 (2%), w tym z powodu wycofania zgody 2/249 (1%), utrata z <i>follow-up</i> 2/249 (1%) oraz inne powody 1/249 (<1%) Utrata z analizy skuteczności: 0/249 (0%) Utrata z analizy bezpieczeństwa: 1/249 (<1%) ^f	<i>follow-up</i> 1/247 (<1%) oraz inne powody 2/247 (1%) Utrata z badania przed 20. tyg. ^e : 3/247 (1%), w tym z powodu wycofania zgody 2/247 (1%) oraz utrata z <i>follow-up</i> 1/247 (<1%) Utrata z analizy skuteczności: 0/247 (0%) Utrata z analizy bezpieczeństwa: 2/247 (1%) ^g
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	TAK
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	
Metoda analizy wyników	Sk: ITT Bp: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku)	
Ukrycie kodu randomizacji	Randomizacja centralna z użyciem systemu IVRS/IWRS	
Ocena w skali Jadad	5/5 pkt	
Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego wg Cochrane	Proces randomizacji	Niskie
	Ukrycie kodu alokacji	Niskie
	Zaślepienie pacjentów i personelu	Niskie
	Zaślepienie oceny wyników	Niskie
	Kompletność danych	Niejasne
	Selektywne raportowanie wyników	Niskie
	Inne	Niskie
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (178 ośrodków w 23 krajach)	
Sponsor badania	Janssen Research and Development	
Metody oceny PK stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność: wskaźn k aktywności choroby CDAI • Jakość życia: kwestionariusz IBDQ (ang. <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>) oraz kwestionariusz SF-36 (ang. <i>Short-Form 36 Health Questionnaire</i>) • Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane (MedDRA) 	

a) W analizie nie uwzględniono pacjentów włączonych w ramach badania UNITI-2, ponieważ w kryteriach włączenia do tego badania nie wymagano od pacjentów uprzedniego leczenia ≥ 1 anty-TNF α (pacjenci mieli być uprzednio leczeni lekami immunosupresyjnymi lub GKS).

b) W analizie klinicznej nie ujęto grupy leczonej w fazie indukcji UST w dawce 130 mg, ponieważ schemat ten nie jest zarejestrowany przez EMA.

c) Badanie w toku, dostępne dane dla okresu obserwacji 96 tyg. (Sandborn 2017a oraz Sandborn 2017b).

d) Okres trwania choroby dostępny dla 246 pacjentów.

e) U pacjentów, którzy nie zostali włączeni do fazy podtrzymania obserwacja w celu oceny bezpieczeństwa trwała 20 tyg.

f) Jeden pacjent zrandomizowany do grupy UST 6 mg/kg otrzymał UST w dawce zbliżonej do 130 mg (analizowany w grupie UST 130 mg wykluczonej z niniejszej analizy), natomiast inny pacjent zrandomizowany do grupy UST 130 mg był analizowany w grupie UST 6 mg/kg, zatem w analizie bezpieczeństwa dla grupy UST 6 mg/kg uwzględniono taką samą liczbę pacjentów jak zrandomizowano (249 pacjentów).

g) Jeden pacjent zrandomizowany do grupy BSC nie otrzymał zaplanowanego leczenia oraz jeden pacjent zrandomizowany do grupy BSC otrzymał UST (analizowany w grupie UST 130 mg wykluczonej z niniejszej analizy), zatem w analizie bezpieczeństwa dla grupy UST 6 mg/kg uwzględniono 245 na 247 zrandomizowanych pacjentów.

IM-UNITI – faza podtrzymania
Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo UST w leczeniu pacjentów z ChLC o aktywności od umiarkowanej do ciężkiej. Analiza obejmująca randomizowaną część badania, okres leczenia podtrzymującego (44 tyg. terapii w fazie podtrzymania). Badanie w toku (zakończona rekrutacja). Ponadto osobno opisano okres indukcji (8 tyg. terapii) – badanie UNITI-1.
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci włączeni do badania UNITI-1 oraz UNITI-2^a w fazie indukcji w procesie randomizacji zostali przydzieleni w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących pojedynczą infuzję dożylną UST w dawce 130 mg^b, UST w dawce opartej na masie ciała tj. 6 mg/kg mc. lub BSC.

IM-UNITI – faza podtrzymania

- Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie UST w fazie indukcji zostali włączeni do fazy podtrzymującej (badanie IM-UNITI), gdzie w procesie randomizacji zostali przydzieleni w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących podskórną iniekcję UST w dawce 90 mg co 8 tyg., UST w dawce 90 mg co 12 tyg. lub BSC.
- Pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie UST w fazie indukcji zostali włączeni do fazy podtrzymującej (nierandomizowana część badania IM-UNITI), w której w 0. tyg. otrzymali UST w dawce 90 mg. Następnie pacjenci z odpowiedzią na leczenie w 8. tyg. fazy podtrzymania rozpoczęli leczenie UST w dawce 90 mg co 8 tyg., natomiast pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie zostali wykluczeni z dalszej części badania.
- Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie BSC w fazie indukcji zostali włączeni do fazy podtrzymującej (nierandomizowana część badania IM-UNITI), w której w dalszym ciągu byli leczeni BSC.
- Pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie BSC w fazie indukcji zostali włączeni do fazy podtrzymującej (nierandomizowana część badania IM-UNITI), w której w 0. tyg. otrzymali UST w dawce 130 mg. Następnie pacjenci z odpowiedzią na leczenie w 8. tyg. fazy podtrzymania rozpoczęli leczenie UST w dawce 90 mg co 12 tyg., natomiast pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie zostali wykluczeni z dalszej części badania.
- Pacjenci leczeni UST, którzy ukończyli 44 tyg. terapii zostali włączeni do długoterminowego przedłużenia badania IM-UNITI obejmującego 5 lat leczenia.^c

Kryteria włączenia*	Kryteria wykluczenia
1) Odpowiedź na leczenie UST w fazie indukcji (pacjenci z badań UNITI-1 oraz UNITI-2 ^a)	1) Brak odpowiedzi na leczenie UST w fazie indukcji; 2) Leczenie BSC w fazie indukcji

Oceniane punkty końcowe***I-rzędowy PK:**

Remisja choroby (CDAI <150 pkt) w 44. tyg. terapii

Pozostałe PK:

Głównie: odpowiedź na leczenie (spadek CDAI o ≥ 100 pkt względem wartości w 0. tyg. terapii podtrzymującej lub remisja choroby) w 44. tyg. terapii, utrzymanie remisji choroby w 44. tyg. terapii u chorych z remisją w 0. tyg. terapii podtrzymującej, remisja choroby – brak konieczności stosowania GKS w 44. tyg. terapii, remisja w 44. tyg. terapii u pacjentów z pierwotnym lub wtórnym brakiem odpowiedzi lub nietolerancją związaną z poprzednim leczeniem anty-TNF α

Ponadto: zmiany w wyniku CDAI w 44. tyg. terapii, zmiany poziomu CRP w 44. tyg. terapii, zmiany w stężeniu kalprotektyny w kale w 44. tyg. terapii; stopień wyleczenia błony śluzowej, inne stosowane leki, analiza endoskopowa; ocena ekonomiczna; zdarzenia niepożądane, jakość życia

Charakterystyka populacji*

Cecha populacji	UST 90 mg co 12 tyg.	UST 90 mg co 8 tyg.	BSC	
Liczba pacjentów	132	132	133	
Wiek w latach, średnia (SD)	37,9 (13,2)	38,6 (13,7)	39,5 (12,7)	
Odsetek mężczyzn	42%	44%	44%	
Okres trwania choroby w latach, średnia (SD)	10,3 (8,7)	9,5 (8,7)	10,6 (9,5)	
Masa ciała [kg], średnia (SD)	70,6 (16,9)	70,0 (19,6)	72,3 (17,3)	
Wynik CDAI, średnia (SD)	320,4 (66,7)	313,1 (58,0)	319,1 (60,8)	
Mediana CRP [mg/l]	8,8	9,1	9,6	
Leki stosowane podczas wejścia do badania, odsetek pacjentów	≥ 1 lek	80%	82%	76%
	Immunosupresanty	39%	33%	35%
	ASA	36%	37%	35%
	GKS	44%	48%	44%
Przebyte leczenie anty-TNFα, odsetek pacjentów	Ogółem	45%	44%	46%
	1 lek	bd	bd	bd
	2 lub 3 leki	bd	bd	bd
Brak poprzedniego leczenia anty-TNFα	40%	39%	39%	

IM-UNITI – faza podtrzymania				
Rodzaj niepowodzenia anty-TNF α , odsetek pacjentów	Pierwotny brak odpowiedzi	bd	bd	bd
	Wtórny brak odpowiedzi	bd	bd	bd
	Nietolerancja	bd	bd	bd
Interwencja i komparator*				
Schemat leczenia	UST 90 mg co 12 tyg.		UST 90 mg co 8 tyg.	BSC
Dawkowanie i schemat dawkowania	Podskórna iniekcja UST w dawce 90 mg co 12 tyg. oraz opisane poniżej koninterwencje	Podskórna iniekcja UST w dawce 90 mg co 8 tyg. oraz opisane poniżej koninterwencje	Placebo oraz opisane poniżej koninterwencje	
Okres leczenia	92 tyg. ^d			
Okres obserwacji	92 tyg. ^d (okres obserwacji dla samej fazy podtrzymania: 84 tyg.)			
Kointerwencje	Stałe dawki leków immunosupresyjnych, mesalaminy, antybiotyków lub GKS (≤ 40 mg prednizynu dziennie lub ≤ 9 mg budezonidu dziennie) lub kombinacji tych leków			
Uwagi	U pacjentów z grup UST q12w oraz BSC, którzy utracili odpowiedź na leczenie w 8–32. tyg. (CDAI ≥ 220 pkt oraz wzrost CDAI o ≥ 100 pkt względem wartości wyjściowej) rozpoczynano stosowanie UST q8w (zwiększenie częstości dawkowania leku w grupie UST q12w lub rozpoczęcie leczenia UST w grupie BSC); u pacjentów z grupy UST q8w nie zmieniano schematu dawkowania UST niezależnie od obecności odpowiedzi na leczenie; Aby utrzymać zaślepienie wszyscy pacjenci otrzymywali UST lub PLC co 4 tyg.			
Metodyka*				
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA ^e			
Metoda randomizacji	Randomizacja komputerowa z użyciem permutowanych bloków ze stratyfikacją ze względu na dawkę UST stosowanego w fazie indukcji oraz obecność remisji choroby w 0. tyg. terapii podtrzymującej			
Zaślepienie	Prawidłowe (podwójne zaślepienie, identyczny wygląd i sposób podania leków, pomiary wykonywane przez centralne laboratorium)			
Utrata z badania n (%)	Utrata z badania ogółem: 9/132 (7%)	Utrata z badania ogółem: 14/132 (11%)	Utrata z badania ogółem: 13/133 (10%)	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	NIE	NIE	NIE	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority			
Metoda analizy wyników	Sk: ITT Bp: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej j1 dawkę leku)			
Ukrycie kodu randomizacji	Randomizacja centralna z użyciem systemu IVRS/IWRS			
Ocena w skali Jadad	5/5 pkt			
Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego wg Cochrane	Proces randomizacji	Niskie		
	Ukrycie kodu alokacji	Niskie		
	Zaślepienie pacjentów i personelu	Niskie		
	Zaślepienie oceny wyników	Niskie		
	Kompletność danych	Niejasne		
	Selektywne raportowanie wyników	Niskie		
Inne	Niskie			

IM-UNITI – faza podtrzymania	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (260 ośrodków w 27 krajach)
Sponsor badania	Janssen Research and Development
Metody oceny PK stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność: wskaźnik aktywności choroby CDAI • Jakość życia: kwestionariusz IBDQ (ang. <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>) oraz kwestionariusz SF-36 (ang. <i>Short-Form 36 Health Questionnaire</i>) • Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane (MedDRA)

ND – nie dotyczy (ang. *not applicable*)

* Charakterystyka obejmuje randomizowaną część badania. Do nierandomizowanej części badania IM-UNITI włączono 123 pacjentów leczonych BSC, którzy odpowiedzieli na leczenie BSC w fazie indukcji (z czego 18 chorych przerwało terapię), 285 pacjentów leczonych UST, którzy nie odpowiedzieli na leczenie BSC w fazie indukcji (z czego 45 chorych przerwało terapię) oraz 476 pacjentów leczonych UST, którzy nie odpowiedzieli na leczenie UST w fazie indukcji (z czego 98 chorych przerwało terapię). Nie raportowano szczegółowej charakterystyki tych pacjentów.

a) Badanie M-UNITI obejmuje pacjentów włączonych do badania UNITI-1 (uwzględnionego w analizie), a także pacjentów włączonych do badania UNITI-2 (wykluczonego z analizy, ponieważ w kryteriach włączenia nie wymagano od pacjentów poprzedniego leczenia ≥ 1 anty-TNF α).

b) W analizie klinicznej nie ujęto grupy leczonej w fazie indukcji UST w dawce 130 mg, ponieważ schemat ten nie jest zarejestrowany przez EMA.

c) Badanie w toku, dostępne dane dla okresu obserwacji 96 tyg. (Sandborn 2017a oraz Sandborn 2017b).

d) Faza podtrzymania trwała 40 tyg. + badanie zostało przedłużone o długoterminową analizę mającą obejmować 5 lat terapii UST (w toku, dostępne dane dla 92 tyg.).

e) Grupa pacjentów, która w okresie indukcji była leczona UST przeszła ponowną randomizację (typ badania IIA), natomiast grupa pacjentów, która w okresie indukcji była leczona BSC, w fazie podtrzymania została bez randomizacji przydzielona do grup leczonych UST lub BSC w zależności od obecności odpowiedzi na leczenie. Charakterystyka obejmuje tylko randomizowaną część badania.

CERTIFI – faza indukcji
<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo UST w leczeniu pacjentów z ChLC o aktywności od umiarkowanej do ciężkiej opornych na leczenie anty-TNFα. Analiza obejmująca okres indukcji (8 tyg. terapii). Badanie zakończone. Ponadto osobno opisano okres leczenia podtrzymującego (28 tyg. terapii w fazie podtrzymania).</p>

- Pacjenci włączeni do badania CERTIFI w fazie indukcji w procesie randomizacji zostali przydzieleni w stosunku 1:1:1:1 do grup otrzymujących UST w 3 różnych dawkach opartych na masie ciała tj. 1 mg/kg mc, 3 mg/kg mc lub 6 mg/kg mc.^a lub BSC.
- Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie UST w fazie indukcji oraz pacjenci, którzy w fazie indukcji nie otrzymali odpowiedzi na leczenie UST zostali włączeni do fazy podtrzymującej, gdzie w procesie randomizacji (dwie oddzielne randomizacje dla pacjentów z obecnością i brakiem odpowiedzi) zostali przydzieleni w stosunku 1:1 do grup otrzymujących podskórną iniekcję UST w dawce 90 mg lub BSC w 8. oraz 16 tyg. terapii (0. oraz 8. tyg. fazy podtrzymania).
- Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie BSC w fazie indukcji otrzymali podskórną iniekcję PLC w 8. oraz 16 tyg. (0. oraz 8. tyg. fazy podtrzymania; brak ponownej randomizacji). Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie BSC w fazie indukcji otrzymali podskórną iniekcję UST w dawce 270 mg w 8. tyg. terapii oraz w dawce 90 mg w 16 tyg. terapii (0. oraz 8. tyg. fazy podtrzymania; brak ponownej randomizacji).

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Choroba Leśniowskiego-Crohna trwająca ≥ 3 mies.; 3) CDAI 220–450 pkt; 4) Upřednie leczenie ≥ 1 anty-TNF α ; 5) Pierwotny lub wtórny brak odpowiedzi (brak odpowiedzi na leczenie lub brak utrzymania odpowiedzi na leczenie) lub nietolerancja (wystąpienie niedopuszczalnych zdarzeń niepożądanych) związana z upřednim leczeniem ≥ 1 anty-TNF α ; 6) Brak upředniego leczenia antagonistami interleukiny-12 lub interleukiny-23.	1) Resekcja jelit w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem badania; 2) Zespół krótkiego jelita; 3) Kliniczne zaburzenia, które mogłyby wymagać operacji lub wykluczać użycie wskaźn ka CDAI w celu oceny odpowiedzi na leczenie; 4) Ropień; 5) Zakażenia (w tym aktywna gruźlica, wcześniejsze lub obecne zakażenia oportunistyczne); 6) Nowotwór w wywiadzie.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:

Odpowiedź na leczenie (spadek CDAI o ≥ 100 pkt względem wartości wyjściowej lub wartość CDAI < 150 pkt u pacjentów, u których wartość wyjściowa CDAI wynosiła ≤ 248 pkt) w 6. tyg. terapii

Pozostałe PK:

Głównie: remisja choroby (CDAI < 150 pkt) w 6. tyg. terapii, odpowiedź na leczenie w 4. tyg. terapii

Ponadto: zmiany poziomu CRP, stopień wyleczenia błony śluzowej; zdarzenia niepożądane, jakość życia

Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	UST 6 mg/kg	BSC
Liczba pacjentów	131	132
Wiek w latach, średnia (SD)	39,4 (13,2)	39,5 (13,1)

CERTIFI – faza indukcji			
Odsetek mężczyzn	37%	48%	
Okres trwania choroby w latach, średnia (SD)	12,7 (8,9)	12,4 (9,1)	
Masa ciała [kg], średnia (SD)	74,1 (21,4)	74,4 (20,5)	
Wynik CDAI, średnia (SD)	338,0 (67,3)	312,4 (64,2)	
Mediana CRP [mg/l]	12,6	9,3	
Leki stosowane podczas wejścia do badania, odsetek pacjentów	≥1 lek	70%	77%
	Immunosupresanty	27%	23%
	ASA	19%	18%
	GKS	45%	55%
Przebyte leczenie anty-TNF α , odsetek pacjentów	Ogółem	100%	100%
	1 lek	50%	54%
	2 lub 3 leki	49%	45%
Rodzaj niepowodzenia anty-TNF α , odsetek pacjentów	Pierwotny brak odpowiedzi	27%	33%
	Wtórny brak odpowiedzi	73%	69%
	Nietolerancja	36%	31%
Interwencja i komparator			
Schemat leczenia	UST 6 mg/kg	BSC	
Dawkowanie i schemat dawkowania	Pojedyncza infuzja dożylna UST w 0. tyg. terapii w dawce opartej na masie ciała tj. 6 mg/kg mc. oraz opisane poniżej koninterwencje	Placebo oraz opisane poniżej koninterwencje	
Okres leczenia	8 tyg.		
Okres obserwacji	8 tyg., następnie włączenie do fazy podtrzymania		
Kointerwencje	Stałe dawki prednizolonu (≤ 40 mg dziennie) lub budezonidu (≤ 9 mg dziennie), leków immunosupresyjnych (np. azatiopryny, merkaptopuryny lub metotreksatu), mesalaminy i antybiotyków, jeśli pacjenci przyjmowali te leki przez określony czas przed rozpoczęciem badania (odpowiednio 3 tyg., 4 tyg., 3 tyg. i 3 tyg. wcześniej)		
Uwagi	Brak		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA		
Metoda randomizacji	Randomizacja ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy oraz odpowiedź na uprzednią terapię anty-TNF α (lub jeśli stosowano >1 anty-TNF α , odpowiedź na pierwszą terapię)		
Zaślepienie	Prawidłowe (podwójne zaślepienie, identyczny wygląd i sposób podania leków, zaślepienie badaczy przez cały czas trwania badania)		
Utrata z badania n (%)	Zaprzestanie terapii oraz zakończenie udziału w badaniu ogółem: 8/131 (6%), w tym z powodu AE 1/131 (1%), niezadowolających efektów terapii	Zaprzestanie terapii oraz zakończenie udziału w badaniu ogółem: 19/132 (14%), w tym z powodu AE 5/132 (4%), z czego u 4/132 (3%) nastąpiło	

CERTIFI – faza indukcji		
	3/131 (2%) oraz inne powody 4/131 (3%) Utrata z analizy skuteczności: 0/131 (0%) Utrata z analizy bezpieczeństwa: bd ^b	pogorszenie choroby w związku z AE, z powodu niezadowolających efektów terapii 9/132 (7%), utrata z <i>follow-up</i> 1/132 (1%) oraz inne powody 4/132 (3%) Utrata z analizy skuteczności: 0/132 (0%) Utrata z analizy bezpieczeństwa: bd ^b
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	TAK
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	
Metoda analizy wyników	Sk: ITT Bp: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali leczenie)	
Ukrycie kodu randomizacji	Randomizacja centralna z użyciem systemu IVRS	
Ocena w skali Jadad	5/5 pkt	
Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego wg Cochrane	Proces randomizacji	Niskie
	Ukrycie kodu alokacji	Niskie
	Zaślepienie pacjentów i personelu	Niskie
	Zaślepienie oceny wyników	Niskie
	Kompletność danych	Niejasne
	Selektywne raportowanie wyników	Niskie
	Inne	Niskie
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (153 ośrodki w 12 krajach)	
Sponsor badania	Janssen Research and Development	
Metody oceny PK stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność: wskaźnik aktywności choroby CDAI • Jakość życia: kwestionariusz IBDQ (ang. <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>)^c oraz kwestionariusz JSEQ (ang. <i>Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire</i>)^d • Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane 	

a) W analizie klinicznej uwzględniono jedynie pacjentów otrzymujących UST w dawce 6 mg/kg mc., pozostałe schematy nie są zarejestrowane przez EMA.

b) 30 pacjentów (6%) zaprzestano terapii, ale zostało włączonych do analizy bezpieczeństwa, natomiast 160 (30%) pacjentów utracono z analizy bezpieczeństwa – dotyczy całej populacji pacjentów łącznie z wszystkich grup biorących udział w badaniu (faza indukcji oraz podtrzymania).

c) Na podstawie publikacji Sands 2014 oraz Feagan 2017c.

d) Na podstawie publikacji Gasink 2014a.

CERTIFI – faza podtrzymania	
<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo UST w leczeniu pacjentów z ChLC o aktywności od umiarkowanej do ciężkiej opornych na leczenie anty-TNFα. Analiza obejmująca okres leczenia podtrzymującego (28 tyg. terapii w fazie podtrzymania). Badanie zakończone. Ponadto osobno opisano okres indukcji (8 tyg. terapii).</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci włączeni do badania CERTIFI w fazie indukcji w procesie randomizacji zostali przydzieleni w stosunku 1:1:1:1 do grup otrzymujących UST w 3 różnych dawkach opartych na masie ciała tj. 1 mg/kg mc, 3 mg/kg mc lub 6 mg/kg mc. a lub BSC. • Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie UST w fazie indukcji oraz pacjenci, którzy w fazie indukcji nie otrzymali odpowiedzi na leczenie UST zostali włączeni do fazy podtrzymującej, gdzie w procesie randomizacji (dwie oddzielne randomizacje dla pacjentów z obecnością i brakiem odpowiedzi) zostali przydzieleni w stosunku 1:1 do grup otrzymujących podskórną iniekcję UST w dawce 90 mg lub BSC w 8. oraz 16 tyg. terapii (0. oraz 8. tyg. fazy podtrzymania). • Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie BSC w fazie indukcji otrzymali podskórną iniekcję PLC w 8. oraz 16 tyg. (0. oraz 8. tyg. fazy podtrzymania; brak ponownej randomizacji). Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie BSC w fazie indukcji otrzymali podskórną iniekcję UST w dawce 270 mg w 8. tyg. terapii oraz w dawce 90 mg w 16 tyg. terapii (0. oraz 8. tyg. fazy podtrzymania; brak ponownej randomizacji). 	

CERTIFI – faza podtrzymania				
Kryteria włączenia*		Kryteria wykluczenia		
1) Leczenie UST w fazie indukcji (odpowieź lub brak odpowiedzi na leczenie).		bd		
Oceniane punkty końcowe*				
I-rzędowy PK: Brak				
Pozostałe PK: Głównie: remisja choroby (CDAI <150 pkt) w 22. tyg. terapii u pacjentów z odpowiedzią na leczenie UST w 6. tyg. terapii Ponadto: zmiany poziomu CRP, stopień wyleczenia błony śluzowej; zdarzenia niepożądane, jakość życia				
Charakterystyka populacji*				
Cecha populacji	UST 90 mg (pacjenci z odpowiezią na leczenie UST w fazie indukcji)	BSC (pacjenci z odpowiezią na leczenie UST w fazie indukcji)	UST 90 mg (pacjenci z brakiem odpowiezi na leczenie UST w fazie indukcji)	BSC (pacjenci z brakiem odpowiezi na leczenie UST w fazie indukcji)
Liczba pacjentów	72	73	109	110
Wiek w latach, średnia (SD)	38,2 (12,4)	39,9 (13,5)	37,8 (12,7)	39,5 (13,0)
Odsetek mężczyzn	33%	44%	34%	40%
Okres trwania choroby w latach, średnia (SD)	9,41 ^e	10,66 ^e	10,78 ^e	11,94 ^e
Masa ciała [kg], średnia (SD)	70,7 (17,9)	75,5 (20,5)	73,9 (21,2)	72,7 (19,8)
Wynik CDAI, średnia (SD)	332,3 (69,6)	327,8 (63,0)	327,2 (64,4)	323,5 (61,7)
Mediana CRP [mg/l]	19,1	10,2	9,2	10,0
Leki stosowane podczas wejścia do badania, odsetek pacjentów	≥1 lek	bd	bd	bd
	Immunosupresanty	bd	bd	bd
	ASA	bd	bd	bd
	GKS	bd	bd	bd
Przebyte leczenie anty-TNFα, odsetek pacjentów	Ogółem	100%	100%	100%
	1 lek	bd	bd	bd
	2 lub 3 leki	bd	bd	bd
Rodzaj niepowodzenia anty-TNFα, odsetek pacjentów	Pierwotny brak odpowiedzi	bd	bd	bd
	Wtórny brak odpowiedzi	bd	bd	bd
	Nietolerancja	bd	bd	bd
Interwencja i komparator*				
Schemat leczenia	UST 90 mg (pacjenci z odpowiezią na leczenie UST w fazie indukcji)	BSC (pacjenci z odpowiezią na leczenie UST w fazie indukcji)	UST 90 mg (pacjenci z brakiem odpowiezi na leczenie UST w fazie indukcji)	BSC (pacjenci z brakiem odpowiezi na leczenie UST w fazie indukcji)
Dawkowanie i schemat dawkowania	Podskórna iniekcja UST w dawce 90 mg w 8. oraz 16. tyg. terapii oraz	Placebo oraz opisane poniżej koninterwencje	Podskórna iniekcja UST w dawce 90 mg w 8. oraz 16. tyg. terapii oraz	Placebo oraz opisane poniżej koninterwencje

CERTIFI – faza podtrzymania				
	opisane poniżej koninterwencje		opisane poniżej koninterwencje	
Okres leczenia	16 tyg.			
Okres obserwacji	36 tyg. (okres obserwacji dla samej fazy podtrzymania: 28 tyg.)			
Kointerwencje	Stale dawki prednizolonu (≤ 40 mg dziennie) lub budezonidu (≤ 9 mg dziennie), leków immunosupresyjnych (np. azatiopryny, merkaptopuryny lub metotreksatu), mesalaminy i antybiotyków, jeśli pacjenci przyjmowali te leki przez określony czas przed rozpoczęciem badania (odpowiednio 3 tyg., 4 tyg., 3 tyg. i 3 tyg. wcześniej); u pacjentów z odpowiedzią na leczenie od 8. tyg. terapii rozpoczęto zmniejszenie dawek GKS, w przeciwnym razie dawki leków pozostawały niezmiennione do 22. tyg. terapii			
Uwagi	Brak			
Metodyka*				
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA ^b			
Metoda randomizacji	Randomizacja ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy, dawkę UST w fazie indukcji oraz obecność remisji w 6. tyg. (u pacjentów z odpowiedzią na leczenie w fazie indukcji)			
Zaślepienie	Prawidłowe (podwójne zaślepienie, identyczny wygląd i sposób podania leków, zaślepienie badaczy przez cały czas trwania badania)			
Utrata z badania n (%)	Utrata z badania ogółem: bd Zaprzestanie terapii ogółem: 5/72 (7%), w tym z powodu AE 1/72 (1%), z czego u 1/72 (1%) nastąpiło pogorszenie choroby w związku z AE, z powodu niezadowolających efektów terapii 2/72 (3%) oraz inne powody 2/72 (3%) Utrata z analizy skuteczności: 0/72 (0%) Utrata z analizy bezpieczeństwa: bd ^c	Utrata z badania ogółem: bd Zaprzestanie terapii ogółem: 10/73 (14%), w tym z powodu AE 5/73 (7%), z czego u 3/73 (4%) nastąpiło pogorszenie choroby w związku z AE, z powodu niezadowolających efektów terapii 3/73 (4%) oraz inne powody 2/73 (3%) Utrata z analizy skuteczności: 0/73 (0%) Utrata z analizy bezpieczeństwa: bd ^c	Utrata z badania ogółem: bd Zaprzestanie terapii ogółem: 17/109 (16%), w tym z powodu AE 7/109 (6%), z czego u 5/109 (5%) nastąpiło pogorszenie choroby w związku z AE, z powodu niezadowolających efektów terapii 7/109 (6%) oraz inne powody 3/109 (3%) Utrata z analizy skuteczności: 0/109 (0%) Utrata z analizy bezpieczeństwa: bd ^c	Utrata z badania ogółem: bd Zaprzestanie terapii ogółem: 22/110 (20%), w tym z powodu AE 8/110 (7%), z czego u 5/110 (5%) nastąpiło pogorszenie choroby w związku z AE, z powodu niezadowolających efektów terapii 11/110 (10%) oraz inne powody 3/110 (3%) Utrata z analizy skuteczności: 0/110 (0%) Utrata z analizy bezpieczeństwa: bd ^c
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	TAK	TAK	TAK
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>			
Metoda analizy wyników	Sk: ITT Bp: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali leczenie)			
Ukrycie kodu randomizacji	Randomizacja centralna z użyciem systemu IVRS			
Ocena w skali Jadad	5/5 pkt			
Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego wg Cochrane	Proces randomizacji	Niskie		
	Ukrycie kodu alokacji	Niskie		
	Zaślepienie pacjentów i personelu	Niskie		

CERTIFI – faza podtrzymania	
Zaślepienie oceny wyników	Niskie
Kompletność danych	Niejasne
Selektywne raportowanie wyników	Niskie
Inne	Niskie
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (153 ośrodki w 12 krajach)
Sponsor badania	Janssen Research and Development
Metody oceny PK stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność: wskaźnik aktywności choroby CDAI • Jakość życia: kwestionariusz IBDQ (ang. <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>)^d • Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane

* Charakterystyka obejmuje randomizowaną część badania. Do nierandomizowanej części badania włączono 28 pacjentów leczonych BSC, którzy odpowiedzieli na leczenie BSC w fazie indukcji (z czego 2 chorych przerwało terapię, w tym z powodu AE 1/28 (4%) oraz z powodu niezadowolających efektów terapii 1/28 (4%)) oraz 85 pacjentów leczonych UST w dawce 270 mg w 8. tyg. terapii oraz w dawce 90 mg w 16 tyg. terapii, którzy nie odpowiedzieli na leczenie BSC w fazie indukcji (z czego 7 chorych przerwało terapię, w tym z powodu AE 3/85 (4%), z powodu niezadowolających efektów terapii 3/85 (4%) oraz inne powody 1/85 (1%)). Nie raportowano szczegółowej charakterystyki tych pacjentów.

a) W analizie klinicznej uwzględniono jedynie pacjentów otrzymujących UST w dawce 6 mg/kg mc., pozostałe schematy nie są zarejestrowane przez EMA.

b) Grupa pacjentów, która w okresie indukcji była leczona UST przeszła ponowną randomizację (typ badania IIA), natomiast grupa pacjentów, która w okresie indukcji była leczona BSC, w fazie podtrzymania została bez randomizacji przydzielona do grup leczonych UST lub BSC w zależności od obecności odpowiedzi na leczenie. Charakterystyka obejmuje tylko randomizowaną część badania.

c) 30 pacjentów (6%) zaprzestało terapii, ale zostało włączonych do analizy bezpieczeństwa, natomiast 160 (30%) pacjentów utracono z analizy bezpieczeństwa – dotyczy całej populacji pacjentów łącznie z wszystkich grup biorących udział w badaniu (faza indukcji oraz podtrzymania).

d) Na podstawie publikacji Sands 2014 oraz Feagan 2017c.

e) Mediana.

C.2. Badania dla ADA

GAIN – faza indukcji	
Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ADA w leczeniu pacjentów z ChLC leczonych uprzednio INF.	
Badanie zakończone. Analiza obejmująca okres indukcji (4 tyg. terapii).	
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci włączeni do badania GAIN w fazie indukcji w procesie randomizacji zostali przydzieleni do grup otrzymujących podskórną iniekcję ADA (160 mg w 0. tyg. oraz 80 mg w 2. tyg.) lub BSC. • Pacjenci, którzy ukończyli 4 tyg. terapii zostali włączeni do otwartego przedłużenia badania, w którym analizowano bezpieczeństwo długoterminowego stosowania ADA. 	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1) Wiek 18–75 lat; 2) Choroba Leśniowskiego-Crohna potwierdzona radiologicznie lub endoskopowo o aktywności od umiarkowanej do ciężkiej trwająca ≥ 4 mies.; 3) CDAI 220–450 pkt; 4) Brak tolerancji lub utrata odpowiedzi na uprzednie leczenie INF.	1) Pierwotny brak odpowiedzi na leczenie INF (ocena badacza); 2) Przyjmowanie INF lub innego anti-TNF α do 8 tyg. przed rozpoczęciem badania; 3) Uprzednie leczenie ADA lub uczestnictwo w badaniu klinicznym, w którym testowano ADA. 4) Zmiana dawki lub zaprzestanie przyjmowania azatiopryny, 6-merkaptopuryny lub metotreksatu w ciągu 12 tyg. od rozpoczęcia badania; 5) Zmiana dawki lub zaprzestanie przyjmowania 5-aminosalicylanów, mesalaminy lub sulfazaliny w ciągu 4 tyg. od rozpoczęcia badania; 6) Brak ustabilizowania dawki prednizonu (do ≤ 40 mg dziennie) lub budezonidu (do ≤ 9 mg dziennie) do 2 tyg. do rozpoczęcia badania; 7) Zespół krótkiego jelita, objawowe zwężenie lub resekcja jelit w ciągu 6 mies.; 8) Obecność przetok jelitowych lub okołodbytniczych; 9) Całkowite żywienie pozajelitowe; 10) Antybiotykowa terapia przeciw zakażeniom nie związanym z ChLC w ciągu 3 tyg.; 10) Nieleczona gruźlica lub zakażenia demielinizacyjne; 11) Kobiety w ciąży lub karmiące piersią; 12) Klinicznie istotne nadużycie alkoholu lub narkomania w wywiadzie; 13) Nieprawidłowe wyniki elektrokardiografii, podwyższone stężenie aminotransferazy asparaginianowej lub alaninowej ($>1,75$ x górna granica normy), bilirubiny całkowitej ($\geq 51,3$ $\mu\text{mol/l}$) lub kreatyniny w surowicy ($>141,4$ $\mu\text{mol/l}$).
Oceniane punkty końcowe	
I-rzędowy PK: Remisja choroby (CDAI <150 pkt) w 4. tyg. terapii Pozostałe PK: CDAI70 (spadek CDAI o ≥ 70 pkt względem wartości wyjściowej) w 4. tyg. terapii, CDAI100 (spadek CDAI o ≥ 100 pkt względem wartości wyjściowej) w 4. tyg. terapii, zmiany w wyniku CDAI względem wartości wyjściowej, zmiany poziomu	

GAIN – faza indukcji

CRP, poprawa w liczbie przetok w 4. tyg. (spadek $\geq 50\%$ w liczbie przetok w 2. oraz 4. tyg. vs wartość wyjściowa), remisja choroby bez konieczności stosowania przetok (zamknięcie wszystkich przetok w 2. oraz 4. tyg., które zostały wydzielone w momencie rozpoczęcia badania lub w 0. tyg.), zdarzenia niepożądane, nieprawidłowości w wynkach laboratoryjnych, jakość życia

Charakterystyka populacji

Cecha populacji		ADA 160/80 mg	BSC
Liczba pacjentów		159	166
Wiek w latach, średnia (SD)		39 (12)	37 (12)
Odsetek mężczyzn		31%	39%
Okres trwania choroby w latach, średnia (SD)		bd	bd
Masa ciała [kg], średnia (SD)		72 (19)	72 (19)
Wynik CDAI, średnia (SD)		313 (58)	313 (66)
Mediana CRP [mg/l]		9	7
Leki stosowane podczas wejścia do badania, odsetek pacjentów	≥ 1 lek	100% ^a	100% ^a
	Immunosupresanty	46%	51%
	ASA	28%	36%
	GKS	35%	44%
Przebyte leczenie anty-TNF α , odsetek pacjentów	Ogółem	100% ^a	100% ^a
	1 lek	bd	bd
	2 lub 3 leki	bd	bd
Rodzaj niepowodzenia anty-TNF α , odsetek pacjentów	Pierwotny brak odpowiedzi	0%	0%
	Wtórny brak odpowiedzi	48%	52%
	Nietolerancja	60%	57%
	Wtórny brak odpowiedzi oraz nietolerancja	12%	13%
Interwencja i komparator			
Schemat leczenia	ADA 160/80 mg	BSC	
Dawkowanie i schemat dawkowania	Podskórna iniekcja ADA 160 mg w 0. tyg. oraz 80 mg w 2. tyg. oraz opisane poniżej kointerwencje	Placebo oraz opisane poniżej kointerwencje	
Okres leczenia	4 tyg.		
Okres obserwacji	4 tyg.		
Kointerwencje	Stałe dawki 5-aminosalicylanów, prednizonu (≤ 40 mg dziennie), budezonidu (≤ 9 mg dziennie), azatiopryny, 6-merkaptopuryny, metotreksatu i antybiotyków		
Uwagi	Brak		

GAIN – faza indukcji		
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA	
Metoda randomizacji	Randomizacja komputerowa blokowa ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy	
Zaślepienie	Prawidłowe (podwójne zaślepienie, identyczny schemat dawkowania leków, zaślepiiony analityk oceniający wyniki badania)	
Utrata z badania n (%)	Utrata z badania ogółem: 0/159 (0%) Utrata z okresu follow-up: 0/159 (0%) Zaprzeszczenie terapii ogółem: 4/159 (3%), w tym z powodu AE 2/159 (1%), wycofanie zgody 1/159 (1%) oraz naruszenie protokołu 1/159 (1%) Utrata z analizy skuteczności: 0/159 (0%) Utrata z analizy bezpieczeństwa: 0/159 (0%)	Utrata z badania ogółem: 0/166 (0%) Zaprzeszczenie terapii ogółem: 10/166 (6%), w tym z powodu AE 4/166 (2%), wycofanie zgody 1/166 (1%) oraz naruszenie protokołu 5/166 (3%) Utrata z analizy skuteczności: 0/166 (0%) Utrata z analizy bezpieczeństwa: 0/166 (0%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	TAK
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	
Metoda analizy wyników	Sk: ITT (I-rzędowy PK) lub mITT (analiza danych ciągłych u pacjentów, dla których były kompletne wszystkie wyniki) Bp: ITT	
Ukrycie kodu randomizacji	Randomizacja centralna z użyciem systemu IVRS	
Ocena w skali Jadad	5/5 pkt	
Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego wg Cochrane	Proces randomizacji	Niskie
	Ukrycie kodu alokacji	Niskie
	Zaślepienie pacjentów i personelu	Niskie
	Zaślepienie oceny wyników	Niskie
	Kompletność danych	Niejasne
	Selektywne raportowanie wyników	Niskie
	Inne	Niskie
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (52 ośrodki w USA, Kanadzie, Belgii i Francji)	
Sponsor badania	Abbott Laboratories	
Metody oceny PK stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność: wskaźnik aktywności choroby CDAI • Jakość życia: kwestionariusz IBDQ (ang. <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>) • Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane 	

a) Na podstawie kryteriów włączenia do badania, wszyscy pacjenci leczeni uprzednio INF.

*Charakterystyka łączna dla pacjentów, którzy rozpoczęli fazę podtrzymania badania GAIN.

a) W ramach fazy podtrzymania uczestniczyło 154 pacjentów zrandomizowanych pierwotnie do ADA i 156 pacjentów zrandomizowanych do grupy PLC.

Watanabe 2012 – faza indukcji

Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ADA w porównaniu z BSC w leczeniu japońskich pacjentów z ChLC o aktywności od umiarkowanej do ciężkiej. Badanie zakończone. Analiza obejmująca fazę indukcji (4 tyg. terapii). Ponadto osobno opisano okres leczenia podtrzymującego (52 tyg. terapii w fazie podtrzymania).

- W fazie indukcji pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 3:3:2 do grupy przyjmującej ADA w dawce 160/80 mg, 80/40 mg lub BSC.
- Pacjenci, którzy w 4. tyg. fazy indukcji uzyskali kliniczną odpowiedź na leczenie rozpoczęli fazę podtrzymania leczenia (z randomizacją i zaślepieniem), w której zostali zrandomizowani (1:1) do grupy przyjmującej ADA w dawce 40 mg EOW lub BSC (faza podtrzymania trwała do 52. tyg.).
- Pacjenci, którzy w 4. tyg. fazy indukcji nie uzyskali klinicznej odpowiedzi na leczenie ADA kontynuowali leczenie ADA w dawce 40 mg EOW do 8. tyg. terapii. Pacjenci, którzy w 4. tyg. fazy indukcji nie uzyskali klinicznej odpowiedzi na leczenie BSC, otrzymywali ADA w dawce 160/80 mg w 4.–8. tyg. terapii.
- Obie grupy pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie w fazie indukcji rozpoczęły otwartą część badania (bez zaślepienia). W otwartej części badania możliwe było stosowanie zwiększonej dawki ADA do 80 mg EOW (brak uzyskania odpowiedzi, potrzeba szybszej odpowiedzi).
- Po zakończeniu 52 tyg. fazy podtrzymania, pacjenci z części randomizowanej i otwartej mogli rozpocząć przedłużenie badania trwające do 148. tyg. (otrzymywali ADA w dawce 40 mg EOW lub w dawce zwiększonej tj. 80 mg EOW).

Kryteria włączenia

- 1) Wiek ≥ 15 –75 lat;
- 2) Choroba Leśniowskiego-Crohna potwierdzona radiologicznie lub endoskopowo trwająca ≥ 4 mies. (lokalizacja choroby w obrębie jelita krętego, jelita grubego i obszaru kątniczo-krętniczego);
- 3) CDAI 220–450 pkt;
- 4) Dopuszczano uprzednie leczenie ≥ 1 anty-TNF α (innym niż ADA).

Kryteria wykluczenia

- 1) Pierwotny brak odpowiedzi na leczenie anty-TNF α ;
- 2) Wrzodziejące zapalenie jelita;
- 3) Występowanie w przeszłości nowotworu, chłoniaka, białaczki lub choroby limfoproliferacyjnej;
- 4) Aktywna gruźlica (obraz rentgenowski sugerujący występowanie obecnie lub w przeszłości zakażenia gruźlicą, silnie pozytywny wynik próby tuberkulinowej, rumień ≥ 10 mm z towarzyszącą bullą, martwicą lub podwójnym zaczerwienieniem);
- 5) Zakażenie wirusem HIV;
- 6) przewlekłe zakażenie lub niedawno występujące zakażenie niezwiązane z ChLC, wymagające hospitalizacji lub leczenia lekami przeciwwirusowymi (podanie dożylnie w przebiegu 28 dni lub doustnie w przebiegu 14 dni);
- 7) Występowanie w przeszłości objawów neurologicznych sugerujących chorobę demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego;
- 8) Obecność lub podejrzenie ropnia;
- 9) Chirurgiczna resekcja jelita w ciągu ostatnich 6 mies.
- 10) Pozytywny wynik analizy stolca pod względem obecności *C. difficile* podczas (podczas wizyty kwalifikacyjnej do badania);
- 11) Masa ciała < 30 kg;
- 12) Istotne klinicznie zaburzenia w ocenie kardiogramu lub w ocenie parametrów laboratoryjnych podczas wizyty kwalifikacyjnej do badania;
- 13) Jakiegokolwiek warunki zdrowotne pacjenta, które w opinii badacza nie pozwalają na jego udział w badaniu;
- 14) Pacjenci otrzymujący całkowite odżywianie pozajelitowe w przebiegu 14 dni przed rozpoczęciem badania lub odżywianie dojelitowe > 1200 kcal/dzień;
- 15) Pacjenci stosujący INF lub jakkolwiek inny lek biologiczny w przebiegu 8 tygodni przed wizytą kwalifikacyjną do badania;
- 16) Wcześniejsze stosowanie ADA, natalizumabu lub otrzymywanie jakiegokolwiek leku w fazie badań w przebiegu 28 dni lub 5 okresów półtrwania przed wizytą kwalifikacyjną;
- 17) Ciąża i karmienie piersią.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:

Odsetek pacjentów z kliniczną remisją choroby (CDAI < 150 pkt) w 4. tyg. terapii

Pozostałe PK:

Odsetek pacjentów z remisją choroby w 2. tyg. terapii; odsetek pacjentów z kliniczną odpowiedzią na leczenie CR100 (spadek CDAI o ≥ 100 pkt względem wartości wyjściowej) lub CR70 (spadek CDAI o ≥ 70 pkt względem wartości wyjściowej) w 2. i 4. tyg. terapii; zmiana CDAI i wskaźnik IOIBD względem wartości wyjściowej w 2. i 4. tyg. terapii, zmiana w komponencie mentalnej (MCS) i fizycznej (PCS) kwestionariusza jakości życia SF-36 i w skali IBDQ względem wartości wyjściowej w 4. tyg. terapii; farmakokinetyka i immunogenność, zmiany poziomu CRP; zdarzenia niepożądane

Cecha populacji	Charakterystyka populacji		
	ADA 80/40 mg	ADA 160/80 mg	BSC
Liczba pacjentów	34	33	23
Wiek w latach, średnia (SD)	30,6 (9,3)	32,0 (9,6)	30,4 (6,9)
Odsetek mężczyzn	47%	61%	70%
Okres trwania choroby w latach, średnia (SD)	9,2 (6,6)	11,0 (7,1)	7,9 (4,7)
Masa ciała [kg], średnia (SD)	55,3 (10,4)	54,1 (10,5)	56,5 (8,4)
Wynik CDAI, średnia (SD)	302,7 (66,6)	300,5 (66,5)	308,1 (63,8)
Mediana CRP [mg/l]	3,0 (2,8) ^a	2,2 (2,0) ^a	2,5 (2,0) ^a
≥ 1 lek	bd	bd	bd

Watanabe 2012 – faza indukcji				
Leki stosowane podczas wejścia do badania, odsetek pacjentów	Immunosupresanty	32%	30%	35%
	ASA	79%	97%	100%
	GKS	18%	24%	22%
Przebyte leczenie anty-TNF α , odsetek pacjentów	Ogółem	59%	58%	57%
	1 lek	bd	bd	bd
	2 lub 3 leki	bd	bd	bd
Rodzaj niepowodzenia anty-TNF α , odsetek pacjentów	Pierwotny brak odpowiedzi	0%	0%	0%
	Wtórny brak odpowiedzi	bd	bd	bd
	Nietolerancja	bd	bd	bd
Interwencja i komparator				
Schemat leczenia	ADA 80/40mg	ADA 160/80mg	BSC	
Dawkowanie i schemat dawkowania	Podskórna iniekcja 80 mg w tygodniu 0., a następnie 40 mg w 2. tyg. terapii oraz opisane poniżej koninterwencje	Podskórna iniekcja 160 mg w tygodniu 0., a następnie 80 mg w 2. tyg. terapii oraz opisane poniżej koninterwencje	Placebo oraz opisane poniżej koninterwencje	
Okres leczenia	4 tyg.			
Okres obserwacji	4 tyg.			
Kointerwencje	Stałe dawki leków immunosupresyjnych (azatiopryna, 6-merakaptopuryna), antybiotyków lub GKS (≤ 40 mg prednizonu dziennie)			
Uwagi	Brak			
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA			
Metoda randomizacji	Niejasne (nie przedstawiono opisu metody randomizacji).Stratyfikacja ze względu na region, CDAI >300 i ≤ 300 oraz wcześniejsze leczenie INF			
Zaślepienie	Niejasne (podwójne zaślepienie, nie przedstawiono opisu metody zaślepienia)			
Utrata z badania n (%)	Utrata z badania ogółem: bd ^b Zaprzestanie terapii ogółem (w 0–4 tyg.): 2/34 (6%) oba przypadki z powodu AE Utrata z analizy skuteczności: 0/34 (0%) Utrata z analizy bezpieczeństwa: 0/34 (0%)	Utrata z badania ogółem: bd ^b Zaprzestanie terapii ogółem (w 0–4 tyg.): 1/33 (3%), przypadek z powodu AE Utrata z analizy skuteczności: 0/33 (0%) Utrata z analizy bezpieczeństwa: 0/33 (0%)	Utrata z badania ogółem: bd ^b Zaprzestanie terapii ogółem (w 0–4 tyg.): 0/23 (0%) Utrata z analizy skuteczności: 0/23 (0%) Utrata z analizy bezpieczeństwa: 0/23 (0%)	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	TAK	TAK	
Testowana hipoteza wyjściowa	Brak			
Metoda analizy wyników	Sk: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku) Bp: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku)			
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne (nie przedstawiono szczegółów dotyczących alokacji)			

Watanabe 2012 – faza indukcji		
Ocena w skali Jadad		3/5 pkt
Ocena ryzyka wystąpienia błędów systematycznego wg Cochrane	Proces randomizacji	Niskie
	Ukrycie kodu alokacji	Niejasne
	Zaślepienie pacjentów i personelu	Niejasne
	Zaślepienie oceny wyników	Niejasne
	Kompletność danych	Niejasne
	Selektywne raportowanie wyników	Niskie
	Inne	Niskie
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Japonia)	
Sponsor badania	Abbott Japan Co. Ltd oraz Eisai Co, Ltd.	
Metody oceny PK stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność: wskaźnik aktywności choroby CDAI • Jakość życia: kwestionariusz IBDQ (ang. <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>) oraz kwestionariusz SF-36 (ang. <i>Short-Form 36 Health Questionnaire</i>) – komponenta mentalna i fizyczna • Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane 	

IOIBD score– wskaźnik Międzynarodowej Organizacji Chorób Zapalnych Jelit (ang. *International Organization of Inflammatory Bowel Disease*)
a) Średnia (SD).

b) Podano informację o utracie z badania 6 pacjentów łącznie z wszystkich grup.

Watanabe 2012 – faza podtrzymania		
<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ADA w porównaniu z BSC w leczeniu populacji japońskich pacjentów z ChLC o aktywności od umiarkowanej do ciężkiej. Badanie zakończone. Analiza obejmująca okres leczenia podtrzymującego (52 tyg. terapii w fazie podtrzymania). Ponadto osobno opisano okres indukcji (4 tyg. terapii).</p>		
<ul style="list-style-type: none"> • W fazie indukcji pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 3:3:2 do grupy przyjmującej ADA w dawce 160/80 mg, 80/40 mg lub BSC. • Pacjenci, którzy w 4. tyg. fazy indukcji uzyskali kliniczną odpowiedź na leczenie rozpoczęli fazę podtrzymania leczenia (z randomizacją i zaślepieniem), w której zostali zrandomizowani (1:1) do grupy przyjmującej ADA w dawce 40 mg EOW lub BSC (faza podtrzymania trwała do 52. tyg.). • Pacjenci, którzy w 4. tyg. fazy indukcji nie uzyskali klinicznej odpowiedzi na leczenie ADA kontynuowali leczenie ADA w dawce 40 mg EOW do 8. tyg. terapii. Pacjenci, którzy w 4. tyg. fazy indukcji nie uzyskali klinicznej odpowiedzi na leczenie BSC, otrzymywali ADA w dawce 160/80 mg w 4.–8. tyg. terapii. • Obie grupy pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie w fazie indukcji rozpoczęły otwartą część badania (bez zaślepienia). W otwartej części badania możliwe było stosowanie zwiększonej dawki ADA do 80 mg EOW (brak uzyskania odpowiedzi, potrzeba szybszej odpowiedzi). • Po zakończeniu 52 tyg. fazy podtrzymania, pacjenci z części randomizowanej i otwartej mogli rozpocząć przedłużenie badania trwające do 148. tyg. (otrzymywali ADA w dawce 40 mg EOW lub w dawce zwiększonej tj. 80 mg EOW). 		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1) Odpowiedź na leczenie ADA lub BSC w fazie indukcji.	bd	
Oceniane punkty końcowe		

I-rzędowy PK:

Odsetek pacjentów z kliniczną remisją choroby (CDAI <150 pkt) – pomiary co 12 tyg.

Pozostałe PK:

CDAI70 (spadek CDAI o ≥ 70 pkt względem wartości wyjściowej), CDAI100 (spadek CDAI o ≥ 100 pkt względem wartości wyjściowej), zmiana CDAI i wskaźnika IOIBD względem wartości wyjściowej, zmiana w komponencie mentalnej (MCS) i fizycznej (PCS) kwestionariusza jakości życia SF-36 i w skali IBDQ względem wartości wyjściowej; farmakokinetyka i immunogenność, zmiany poziomu CRP; zdarzenia niepożądane

Watanabe 2012 – faza podtrzymania			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	ADA 40 mg EOW	BSC	
Liczba pacjentów	25	25	
Wiek w latach, średnia (SD)	31,6 (7,2)	30,8 (10,9)	
Odsetek mężczyzn	64%	60%	
Okres trwania choroby w latach, średnia (SD)	9,9 (5,3)	8,2 (7,4)	
Masa ciała [kg], średnia (SD)	58,0 (11,0)	56,5 (9,2)	
Wynik CDAI, średnia (SD)	325,5 (62,3)	296,7 (65,3)	
Mediana CRP [mg/l]	2,2 (1,8) ^a	2,6 (2,0) ^a	
Leki stosowane podczas wejścia do badania, odsetek pacjentów	≥1 lek	52%	56%
	Immunosupresanty	44%	28%
	ASA	100%	76%
	GKS	12%	20%
Przebyte leczenie anty-TNFα, odsetek pacjentów	Ogółem	52%	56%
	1 lek	bd	bd
	2 lub 3 leki	bd	bd
Rodzaj niepowodzenia anty-TNFα, odsetek pacjentów	Pierwotny brak odpowiedzi	0%	0%
	Wtórny brak odpowiedzi	bd	bd
	Nietolerancja	bd	bd
Interwencja i komparator			
Schemat leczenia	ADA 40 mg EOW	BSC	
Dawkowanie i schemat dawkowania	Podskórna iniekcja ADA w dawce 40 mg co drugi tydzień oraz opisane poniżej koninterwencje	Placebo oraz opisane poniżej koninterwencje	
Okres leczenia	52 tyg. (przedłużenie 148 tyg.)		
Okres obserwacji	56 tyg. (okres obserwacji dla samej fazy podtrzymania: 52 tyg.; przedłużenie 148 tyg.)		
Kointerwencje	Stałe dawki leków immunosupresyjnych (azatiopryna, 6 merakaptopuryna), antybiotyków lub GKS (≤40 mg prednizonu dziennie)		
Uwagi	Brak		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA		
Metoda randomizacji	Niejasne (nie przedstawiono opisu metody randomizacji)		
Zaślepienie	Niejasne (podwójne zaślepienie, nie przedstawiono opisu metody zaślepienia)		
Utrata z badania n (%)	Utrata z badania ogółem (0–52 tyg.): 1/25 (4%), w tym 1/25 (4%) z powodu AE Utrata z analizy skuteczności: 0/25 (0%) Utrata z analizy bezpieczeństwa:	Utrata z badania ogółem (0–52 tyg.): 3/25 (12%), w tym z powodu AE 2/25 (8%), inna przyczyna 1/25 (4%) Utrata z analizy skuteczności: 0/25 (0%)	

Watanabe 2012 – faza podtrzymania		
	0/25 (0%)	Utrata z analizy bezpieczeństwa: 0/25 (0%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	TAK
Testowana hipoteza wyjściowa	Brak	
Metoda analizy wyników	Sk: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku) Bp: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku)	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne (nie przedstawiono szczegółów dotyczących alokacji)	
Ocena w skali Jadad	3/5	
Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego wg Cochrane	Proces randomizacji	Niejasne
	Ukrycie kodu alokacji	Niejasne
	Zasłepienie pacjentów i personelu	Niejasne
	Zasłepienie oceny wyników	Niejasne
	Kompletność danych	Niejasne
	Selektywne raportowanie wyników	Niskie
	Inne	Niskie
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Japonia)	
Sponsor badania	Abbott Japan Co. Ltd oraz Eisai Co, Ltd.	
Metody oceny PK stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność: wskaźnik aktywności choroby CDAI • Jakość życia: kwestionariusz IBDQ (ang. <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>) oraz kwestionariusz SF-36 (ang. <i>Short-Form 36 Health Questionnaire</i>) – komponenta mentalna i fizyczna • Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane 	

a) Średnia (SD).

EXTEND – faza podtrzymania	
Randomizowane, podwójnie zasłepione, wieloośrodkowe badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ADA w leczeniu pacjentów z ChLC o aktywności od umiarkowanej do ciężkiej z obecnością owrzodzenia błony śluzowej. Badanie zakończone. Analiza obejmująca okres leczenia podtrzymującego (48 tyg. terapii w fazie podtrzymania). Okres indukcji był jednoramienną, wstępną częścią badania, wszyscy pacjenci otrzymywali ADA (4 tyg. terapii).	
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci włączeni do badania EXTEND w fazie indukcji przyjmowali ADA podskórną w dawce 160 mg w 0.–2. tyg. terapii oraz w dawce 80 mg w 2.–4. tyg. terapii. • W fazie podtrzymania w procesie randomizacji pacjenci zostali przydzieleni do grup otrzymujących podskórną iniekcję ADA w dawce 40 mg EOW lub BSC. • W 8. tyg. terapii (lub po 8. tyg.) pacjenci, u których nastąpiło zaostrzenie choroby (zwiększenie CDAI o ≥ 70 pkt względem 4. tyg. terapii oraz CDAI ≥ 220 pkt) lub pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie przechodzili do otwartej części badania, w której otrzymywali ADA w dawce 40 mg EOW. U pacjentów, u których w 10. tyg. terapii (lub po 10. tyg.) nie odnotowano zmian (dalszy brak odpowiedzi na leczenie lub zaostrzenie choroby) kontynuowano leczenie ADA w dawce 40 mg EOW. Pacjenci, u których zwiększono częstotliwość dawkowania ADA i nie wystąpiła u nich odpowiedź na leczenie przerywali terapię (ocena badacza). 	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1) Wiek 18–75 lat; 2) Choroba Leśniowskiego-Crohna (lokalizacja krętniczo-okrężnicza) trwająca ≥ 4 mies.; 3) CDAI 220–450 pkt; 4) Owrzodzenie błony śluzowej (potwierdzone ileokolonoskopowo); 5) Zgoda na przeprowadzenie do 4 badań endoskopowych; 6) Dopuszczano uprzednie leczenie ≥ 1 anty-TNF α (innym niż ADA).	1) Pierwotny brak odpowiedzi na leczenie anty-TNF α (ocena badacza); 2) Przyjmowanie anty-TNF α do 8 tyg. przed rozpoczęciem badania; 3) Uprzednie leczenie natalizumabem lub ADA.

EXTEND – faza podtrzymania**Oceniane punkty końcowe****I-rzędowy PK:**

Brak owrzodzenia błony śluzowej w 12. tyg. terapii

Pozostałe PK:

Brak owrzodzenia błony śluzowej w 52. tyg. terapii, remisja endoskopowa w skali CDEIS w 12. oraz 52. tyg. terapii, remisja choroby zgodnie ze wskaźnikiem CDAI w 12. oraz 52. tyg. terapii, CDAI70 (spadek CDAI o ≥ 70 pkt względem wartości wyjściowej) w 12. oraz 52. tyg. terapii, CDAI100 (spadek CDAI o ≥ 100 pkt względem wartości wyjściowej) w 12. oraz 52. tyg. terapii, zdarzenia niepożądane i nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	ADA 40 mg EOW	BSC ^a	
Liczba pacjentów	64 ^b	65 ^c	
Wiek w latach, średnia (SD)	37,1 (11,1)	37,2 (12,6)	
Odsetek mężczyzn	38%	37%	
Okres trwania choroby w latach, średnia (SD)	10,4 (8,0)	9,8 (8,4)	
Masa ciała [kg], średnia (SD)	70,6 (16,1)	71,4 (16,7)	
Wynik CDAI, średnia (SD)	318,7 (68,6)	321,1 (72,1)	
Mediana CRP [mg/l]	bd	bd	
Leki stosowane podczas wejścia do badania, odsetek pacjentów	≥ 1 lek	bd	bd
	Immunosupresanty	44%	38%
	ASA	14%	29%
	GKS	14%	38%
Przebyte leczenie anty-TNF α , odsetek pacjentów	Ogółem	47%	57%
	1 lek	bd	bd
	2 lub 3 leki	bd	bd
Rodzaj niepowodzenia anty-TNF α , odsetek pacjentów	Pierwotny brak odpowiedzi	0%	0%
	Wtórny brak odpowiedzi	bd	bd
	Nietolerancja	bd	bd

Interwencja i komparator

Schemat leczenia	ADA 40 mg EOW	BSC
Dawkowanie i schemat dawkowania	Faza indukcyjna: podskórna iniekcja ADA w dawce 160 mg w 0.–2. tyg. terapii oraz w dawce 80 mg w 2.–4. tyg. terapii. Faza podtrzymania: ADA w dawce 40 mg EOW oraz opisane poniżej koninterwencje	Faza podtrzymania: placebo oraz opisane poniżej koninterwencje
Okres leczenia	48 tyg.	
Okres obserwacji	52 tyg. (okres obserwacji dla samej fazy podtrzymania: 48 tyg.)	
Kointerwencje	Azatiopryna, 6-merkaptopuryna i metotreksat (pod warunkiem, że pacjenci otrzymywali te leki przez co najmniej 12 tyg. oraz ustabilizowano dawki co najmniej 4 tyg. przed rozpoczęciem badania), aminosalicylany oraz antybiotyki związane z ChLC (pod warunkiem, że ustabilizowano dawki leków co najmniej 4 tyg. przed rozpoczęciem badania), a także prednizon lub budezonid (odpowiednio ≤ 40 mg oraz ≤ 9 mg dziennie, pod warunkiem, że ustabilizowano dawki leków co najmniej 2 tyg. przed rozpoczęciem badania)	

EXTEND – faza podtrzymania			
Uwagi	W 8. tyg. terapii (lub po 8. tyg.) pacjenci, u których nastąpiło zaostrzenie choroby lub pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie przechodzili do otwartej części badania, w której otrzymywali ADA w dawce 40 mg EOW. U pacjentów, u których w 10. tyg. terapii (lub po 10. tyg.) nie odnotowano zmian (dalszy brak odpowiedzi na leczenie lub zaostrzenie choroby) kontynuowano leczenie ADA w dawce 40 mg EW (18 (28%) pacjentów z obu grup).		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA		
Metoda randomizacji	Niejasne (nie przedstawiono opisu metody randomizacji)		
Zaślepienie	Niejasne zaślepienie uczestników badania i personelu (podwójne zaślepienie, nie przedstawiono opisu metody zaślepienia) Prawidłowe zaślepienie oceny punktów końcowych (ocena wyników przez niezależnego centralnego analityka)		
Utrata z badania n (%)	<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> Utrata z badania ogółem: 10/64 (16%), w tym z powodu AE 5/64 (8%), wycofanie zgody 1/64 (2%), naruszenie protokołu 1/64 (2%), z powodu niezadowolających efektów terapii 2/64 (3%) oraz inne powody 1/64 (2%) Utrata z analizy skuteczności: 0/64 (0%) Utrata z analizy bezpieczeństwa: 0/64 (0%) </td> <td style="vertical-align: top; padding-left: 20px;"> Utrata z badania ogółem: 5/65 (8%), w tym z powodu AE 2/65 (3%), wycofanie zgody 1/65 (2%) oraz z powodu niezadowolających efektów terapii 2/65 (3%) Utrata z analizy skuteczności: 0/65 (0%) Utrata z analizy bezpieczeństwa: 0/65 (0%) </td> </tr> </table>	Utrata z badania ogółem: 10/64 (16%), w tym z powodu AE 5/64 (8%), wycofanie zgody 1/64 (2%), naruszenie protokołu 1/64 (2%), z powodu niezadowolających efektów terapii 2/64 (3%) oraz inne powody 1/64 (2%) Utrata z analizy skuteczności: 0/64 (0%) Utrata z analizy bezpieczeństwa: 0/64 (0%)	Utrata z badania ogółem: 5/65 (8%), w tym z powodu AE 2/65 (3%), wycofanie zgody 1/65 (2%) oraz z powodu niezadowolających efektów terapii 2/65 (3%) Utrata z analizy skuteczności: 0/65 (0%) Utrata z analizy bezpieczeństwa: 0/65 (0%)
Utrata z badania ogółem: 10/64 (16%), w tym z powodu AE 5/64 (8%), wycofanie zgody 1/64 (2%), naruszenie protokołu 1/64 (2%), z powodu niezadowolających efektów terapii 2/64 (3%) oraz inne powody 1/64 (2%) Utrata z analizy skuteczności: 0/64 (0%) Utrata z analizy bezpieczeństwa: 0/64 (0%)	Utrata z badania ogółem: 5/65 (8%), w tym z powodu AE 2/65 (3%), wycofanie zgody 1/65 (2%) oraz z powodu niezadowolających efektów terapii 2/65 (3%) Utrata z analizy skuteczności: 0/65 (0%) Utrata z analizy bezpieczeństwa: 0/65 (0%)		
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK TAK		
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>		
Metoda analizy wyników	Sk: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku) Bp: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku)		
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne (nie przedstawiono szczegółów dotyczących alokacji)		
Ocena w skali Jadad	3/5 pkt		
Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego wg Cochrane	Proces randomizacji	Niejasne	
	Ukrycie kodu alokacji	Niejasne	
	Zaślepienie pacjentów i personelu	Niejasne	
	Zaślepienie oceny wyników	Niskie	
	Kompletność danych	Niejasne	
	Selektywne raportowanie wyników	Niskie	
	Inne	Niskie	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (19 ośrodków w Europie, USA i Kanadzie)		
Sponsor badania	Abbott Laboratories		
Metody oceny PK stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność: ileokolonoskopia (ocena zmian owrzodzenia błony śluzowej), wskaźnik aktywności choroby CDAI, endoskopowa skala nasilenia choroby CDEIS • Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane 		

CDEIS – endoskopowa skala nasilenia choroby (ang. *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*)

a) Pacjenci w fazie indukcji przyjmowali ADA. W 8. tyg. terapii (lub po 8. tyg.) pacjenci, u których nastąpiło zaostrzenie choroby lub pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie przechodzili do otwartej części badania, w której otrzymywali ADA w dawce 40 mg EOW. U pacjentów, u których w 10. tyg. terapii (lub po 10. tyg.) nie odnotowano zmian nadal kontynuowali leczenie ADA w dawce 40 mg tygodniowo (18 (28%) pacjentów z obu grup).

b) W tym 27 pacjentów przeszło do otwartej części badania przed 52. tyg. terapii oraz 17 pacjentów przeszło do otwartej części badania w 52. tyg. terapii.

c) W tym 49 pacjentów przeszło do otwartej części badania przed 52. tyg. terapii oraz 7 pacjentów przeszło do otwartej części badania w 52. tyg. terapii.

CHARM/ADHERE – faza podtrzymania

ADHERE: Randomizowane, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe badanie oceniające długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo ADA w leczeniu pacjentów z ChLC o aktywności od umiarkowanej do ciężkiej. Badanie zakończone. Analiza obejmująca okres leczenia podtrzymującego (52 tyg. terapii w fazie podtrzymania).
CHARM: Okres indukcji był jednoramienną wstępną częścią badania, wszyscy pacjenci otrzymywali ADA (4 tyg. terapii).

- Pacjenci włączeni do badania CHARM w fazie indukcji przyjmowali ADA podskórnie w dawce 80 mg w 0. tyg. terapii oraz w dawce 40 mg w 2. tyg. terapii.
- W 4. tyg. terapii pacjenci zostali włączeni do fazy podtrzymania, gdzie w procesie randomizacji zostali przydzieleni do grup otrzymujących podskórną iniekcję ADA w dawce 40 mg EOW, ADA w dawce 40 mg EW lub BSC i kontynuowali terapię do 56. tyg.
- W 4. tyg. terapii pacjenci byli stratyfikowani ze względu na obecność/brak odpowiedzi na leczenie w fazie indukcji (spadek CDAI o ≥ 70 pkt w porównaniu do wartości wyjściowej) oraz wcześniejszą ekspozycję na leczenie anty-TNF α .
- W 12. tyg. terapii (lub po 12. tyg.) pacjenci, u których nastąpiło zaostrzenie choroby (zwiększenie CDAI o ≥ 70 pkt względem 4. tyg. terapii oraz CDAI > 220 pkt) lub pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie przechodzili do otwartej części badania, w której otrzymywali ADA w dawce 40 mg EOW. U pacjentów, u których nie odnotowano zmian (dalszy brak odpowiedzi na leczenie lub zaostrzenie choroby) kontynuowano leczenie ADA w dawce 40 mg EW. Pacjenci, u których zwiększono częstotliwość dawkowania ADA i nie wystąpiła u nich odpowiedź na leczenie przerywali terapię.
- Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli 56 tyg. terapii mogli rozpocząć otwarte badanie ADHERE, będące przedłużeniem badania CHARM, w którym otrzymywali ADA w dawce 40 mg EOW lub (u pacjentów z zaostrzeniem choroby lub brakiem odpowiedzi na leczenie) ADA w dawce 40 mg EW (najdłuższy okres ujęty w analizie 116 tyg.).

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1) Wiek 18–75 lat; 2) Choroba Leśniowskiego-Crohna potwierdzona radiologicznie lub endoskopowo trwająca ≥ 4 mies.; 3) CDAI 220–450 pkt; 4) Dopuszczano uprzednie leczenie anty-TNF α (innym niż ADA) do 12 tyg. przed rozpoczęciem badania (pod warunkiem, że nie wykazano pierwotnego braku odpowiedzi na to leczenie); 5) Stosowanie skutecznych metod antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym.	1) Pierwotny brak odpowiedzi na leczenie anty-TNF α (ocena badacza); 2) Wrzodziejące zapalenie jelita grubego, objawowa choroba obturacyjna, resekcja jelita w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem badania, stomia, rozległa resekcja jelita cienkiego (ocena badacza), zespół jelita drażliwego, całkowite żywienie pozajelitowe; 3) Nowotwór, <i>Listeria</i> , wirus HIV, choroba demielinizacyjna ośrodkowego układu nerwowego lub nieleczona gruźlica w wywiadzie; 4) Przyjmowanie badanych leków chemicznych w ciągu 30 dni lub leków immunologicznych w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania; 5) Antybiotykoterapia przeciwko zakażeniu nie związanym z ChLC w ciągu 3 tyg. przed rozpoczęciem badania; 6) Ciąża lub karmienie piersią; 7) Nadużycie a alkoholu lub narkomania w ciągu roku przed rozpoczęciem badania; 8) Niekontrolowany medycznie stan chorobowy; 9) Uprzednie leczenie ADA lub uczestnictwo w badaniu klinicznym, w którym testowano ADA; 10) Lewatywa w ciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem badania; 11) Przyjmowanie cyklosporyny, mykofenolanu mofetylu lub takrolimusu w ciągu 8 tyg. przed rozpoczęciem badania; 12) Pozytywny wyn k testu na obecność <i>Clostridium difficile</i> w kale; 13) Istotne klinicznie odchylenia we wcześniej określonych parametrach laboratoryjnych.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:

Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w fazie indukcji (w 4. tyg. terapii), którzy uzyskali remisję choroby (CDAI < 150 pkt) w 26. oraz 56. tyg. terapii

Pozostałe PK:

Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 4. tyg. terapii (CDAI $_{100}$ oraz CDAI $_{70}$) w 26. oraz 56. tyg. terapii, odsetek pacjentów z remisją choroby w 26. oraz 56. tyg. terapii, którzy mogli całkowicie przerwać terapię kortykosteroidami oraz przerwać terapię kortykosteroidami na ≥ 90 dni, czas trwania remisji choroby, odsetek pacjentów z zamkniętymi przetokami w 26. tyg. terapii, którzy nadal mieli zamknięte przetoki w 56. tyg. terapii, , jakość życia (kwestionariusz IBDQ) w 26. oraz 56. tyg. terapii; zdarzenia niepożądane, nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

Charakterystyka populacji z podziałem ze względu na stosowane leczenie*

Cecha populacji	ADA 40 mg EOW	ADA 40 mg EW	BSC ^a
Liczba pacjentów	260	257	261
Wiek w latach, średnia (SD)	36,8 (11,5)	37,8 (12,1)	36,9 (11,4)
Odsetek mężczyzn	37%	39%	38%
Okres trwania choroby w latach, średnia (SD)	7,9 ^f	7,9 ^f	8,4 ^f
Masa ciała [kg], średnia (SD)	70,5 (16,9)	71,0 (18,5)	71,1 (18,4)
Wynik CDAI, średnia (SD)	302 ^f	299 ^f	306 ^f
Mediana CRP [mg/l]	bd	bd	bd
≥ 1 lek	bd	bd	bd

CHARM/ADHERE – faza podtrzymania				
Leki stosowane podczas wejścia do badania, odsetek pacjentów	Immunosupresanty	43%	47%	51%
	ASA	37%	37%	44%
	GKS	42%	45%	44%
Przebyte leczenie anty-TNF α , odsetek pacjentów	Ogółem	51%	49%	50%
	1 lek	bd	bd	bd
	2 lub 3 leki	bd	bd	bd
Rodzaj niepowodzenia anty-TNF α , odsetek pacjentów	Pierwotny brak odpowiedzi	0%	0%	0%
	Wtórny brak odpowiedzi	bd	bd	bd
	Nietolerancja	bd	bd	bd

Charakterystyka populacji z podziałem ze względu na obecność/brak odpowiedzi na leczenie w fazie indukcji*

Cecha populacji	Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w fazie indukcji	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie w fazie indukcji	
Liczba pacjentów	499	279	
Wiek w latach, średnia (SD)	36,7 (11,6)	37,9 (11,8)	
Odsetek mężczyzn	38%	39%	
Okres trwania choroby w latach, średnia (SD)	bd	bd	
Masa ciała [kg], średnia (SD)	70,2 (17,8)	72,1 (18,0)	
Wynik CDAI, średnia (SD)	316,6 (62,5)	301,6 (56,4)	
Mediana CRP [mg/l]	9 ^a	9 ^a	
Leki stosowane podczas wejścia do badania, odsetek pacjentów	≥1 lek	bd	bd
	Immunosupresanty	48%	45%
	ASA	41%	36%
Przebyte leczenie anty-TNF α , odsetek pacjentów	≥1 lek	48%	54%
	2 lub 3 leki	bd	bd
	Pierwotny brak odpowiedzi	0%	0%
Rodzaj niepowodzenia anty-TNF α , odsetek pacjentów	Wtórny brak odpowiedzi	bd	bd
	Nietolerancja	bd	bd

Interwencja i komparator

Schemat leczenia	ADA 40 mg EOW	ADA 40 mg EW	BSC
Dawkowanie i schemat dawkowania	Faza indukcji: podskórna iniekcja ADA w dawce 80 mg w 0. tyg. terapii oraz w dawce 40 mg w 2. tyg. terapii.		
	Faza podtrzymania: ADA w dawce 40 mg EOW oraz opisane poniżej kointerwencje	Faza podtrzymania: ADA w dawce 40 mg EW oraz opisane poniżej kointerwencje	Faza podtrzymania: placebo oraz opisane poniżej kointerwencje
Okres leczenia	52 tyg. (przedłużenie – najdłuższy okres ujęty w analizie: 116 tyg.)		

CHARM/ADHERE – faza podtrzymania				
Okres obserwacji	56 tyg. (okres obserwacji dla samej fazy podtrzymania: 52 tyg.; przedłużenie – najdłuższy okres ujęty w analizie: 116 tyg.)			
Kointerwencje	Stale dawki azatiopryny, 6-merkaptopuryny, metotreksatu, 5-aminosalicylanów, sulfazalyny, mesalaminy doustnie oraz antybiotyków związanych z ChLC (pod warunkiem, że ustabilizowano dawki leków co najmniej 4 tyg. przed rozpoczęciem badania, a także prednizonu lub budezonidu (odpowiednio ≤30 mg oraz ≤9 mg dziennie, pod warunkiem, że ustabilizowano dawki leków co najmniej 2 tyg. przed rozpoczęciem badania)			
Uwagi	W 12. tyg. terapii (lub po 12. tyg.) pacjenci, u których nastąpiło zaostrzenie choroby lub pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie przechodzili do otwartej części badania, w której otrzymywali ADA w dawce 40 mg EOW (123 (16%) pacjentów z wszystkich grup). U pacjentów, u których nie odnotowano zmian (dalszy brak odpowiedzi na leczenie lub zaostrzenie choroby) kontynuowano leczenie ADA w dawce 40 mg EW (140 (18%) pacjentów z wszystkich grup).			
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA			
Metoda randomizacji	Randomizacja centralna ze stratyfikacją ze względu na obecność/brak odpowiedzi na leczenie w fazie indukcji (spadek CDAI o ≥70 pkt w porównaniu do wartości wyjściowej) oraz wcześniejszą ekspozycją na leczenie anty-TNFα			
Zaślepienie	Niejasne (podwójne zaślepienie, nie przedstawiono opisu metody zaślepienia)			
Utrata z badania n (%)	<table border="0"> <tr> <td>Utrata z badania ogółem: 94/260 (36%) Zaprzestanie terapii z powodu AE: 18/260 (7%)^c Utrata z badania ogółem u pacjentów z odpowiedzią na leczenie w fazie indukcji: 86/260 (33%) Utrata z analizy skuteczności: 0/260 (0%) Utrata z analizy bezpieczeństwa: 0/260 (0%)</td> <td>Utrata z badania ogółem: 64/257 (25%) Zaprzestanie terapii z powodu AE: 12/257 (5%)^d Utrata z badania ogółem u pacjentów z odpowiedzią na leczenie w fazie indukcji: 44/257 (17%) Utrata z analizy skuteczności: 0/257 (0%) Utrata z analizy bezpieczeństwa: 0/257 (0%)</td> <td>Utrata z badania ogółem: 115/261 (44%) Zaprzestanie terapii z powodu AE: 35/261 (13%)^e Utrata z badania ogółem u pacjentów z odpowiedzią na leczenie w fazie indukcji: 91/261 (35%) Utrata z analizy skuteczności: 0/261 (0%) Utrata z analizy bezpieczeństwa: 0/261 (0%)</td> </tr> </table>	Utrata z badania ogółem: 94/260 (36%) Zaprzestanie terapii z powodu AE: 18/260 (7%) ^c Utrata z badania ogółem u pacjentów z odpowiedzią na leczenie w fazie indukcji: 86/260 (33%) Utrata z analizy skuteczności: 0/260 (0%) Utrata z analizy bezpieczeństwa: 0/260 (0%)	Utrata z badania ogółem: 64/257 (25%) Zaprzestanie terapii z powodu AE: 12/257 (5%) ^d Utrata z badania ogółem u pacjentów z odpowiedzią na leczenie w fazie indukcji: 44/257 (17%) Utrata z analizy skuteczności: 0/257 (0%) Utrata z analizy bezpieczeństwa: 0/257 (0%)	Utrata z badania ogółem: 115/261 (44%) Zaprzestanie terapii z powodu AE: 35/261 (13%) ^e Utrata z badania ogółem u pacjentów z odpowiedzią na leczenie w fazie indukcji: 91/261 (35%) Utrata z analizy skuteczności: 0/261 (0%) Utrata z analizy bezpieczeństwa: 0/261 (0%)
Utrata z badania ogółem: 94/260 (36%) Zaprzestanie terapii z powodu AE: 18/260 (7%) ^c Utrata z badania ogółem u pacjentów z odpowiedzią na leczenie w fazie indukcji: 86/260 (33%) Utrata z analizy skuteczności: 0/260 (0%) Utrata z analizy bezpieczeństwa: 0/260 (0%)	Utrata z badania ogółem: 64/257 (25%) Zaprzestanie terapii z powodu AE: 12/257 (5%) ^d Utrata z badania ogółem u pacjentów z odpowiedzią na leczenie w fazie indukcji: 44/257 (17%) Utrata z analizy skuteczności: 0/257 (0%) Utrata z analizy bezpieczeństwa: 0/257 (0%)	Utrata z badania ogółem: 115/261 (44%) Zaprzestanie terapii z powodu AE: 35/261 (13%) ^e Utrata z badania ogółem u pacjentów z odpowiedzią na leczenie w fazie indukcji: 91/261 (35%) Utrata z analizy skuteczności: 0/261 (0%) Utrata z analizy bezpieczeństwa: 0/261 (0%)		
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	NIE NIE NIE			
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>			
Metoda analizy wyników	Sk: mITT (I-rzędowy PK: pacjenci leczeni w fazie indukcji, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie CDAI70 w 4. tyg. terapii; pozostałe PK: pacjenci, którzy otrzymali leczenie) Bp: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku)			
Ukrycie kodu randomizacji	Randomizacja centralna z użyciem systemu IVRS			
Ocena w skali Jadad	4/5 pkt			
Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego wg Cochrane	Proces randomizacji	Niskie		
	Ukrycie kodu alokacji	Niskie		
	Zaślepienie pacjentów i personelu	Niejasne		
	Zaślepienie oceny wyników	Niejasne		
	Kompletność danych	Niejasne		
	Selektywne raportowanie wyników	Niskie		
	Inne	Niskie		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (92 ośrodki w Europie, USA i Kanadzie)			

CHARM/ADHERE – faza podtrzymania**Sponsor badania**

Abbott Laboratories

Metody oceny PK stosowane w badaniu

- Skuteczność: wskaźnik aktywności choroby CDAI
- Jakość życia: kwestionariusz IBDQ (ang. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*)
- Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

* W charakterystyce badania CHARM/ADHERE przedstawiono 2 charakterystyki populacji, pierwsza z podziałem ze względu na stosowane leczenie, druga z podziałem ze względu na obecność/brak odpowiedzi na leczenie w fazie indukcji (ocena I-rzędowego PK była przeprowadzona wśród pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w fazie indukcji).

a) Pacjenci w fazie indukcji przyjmowali ADA. W 4. tyg. terapii pacjenci zostali włączeni do fazy podtrzymania, gdzie w procesie randomizacji zostali przydzieleni do grup otrzymujących podskórną iniekcję ADA lub BSC i kontynuowali terapię do 56. tyg.

b) Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli 56 tyg. terapii mogli rozpocząć otwarte badanie ADHERE, będące przedłużeniem badania CHARM, w którym otrzymywali ADA w dawce 40 mg EOW lub (u pacjentów z zaostrzeniem choroby lub brakiem odpowiedzi na leczenie) ADA w dawce 40 mg EW (najdłuższy okres ujęty w analizie 116 tyg.).

c) Spośród 260 pacjentów zrandomizowanych do grupy ADA 40 mg EOW w badaniu CHARM, 144 pacjentów zostało włączonych do badania ADHERE (przedłużenie). W badaniu ADHERE zaprzestanie terapii ogółem odnotowano u 29/144 (20%) chorych, w tym: AE 11/144 (8%), brak skuteczności 7/144 (5%), utrata z okresu follow-up 3/144 (2%), inne powody 8/144 (6%).

d) Spośród 257 pacjentów zrandomizowanych do grupy ADA 40 mg EW w badaniu CHARM, 184 pacjentów zostało włączonych do badania ADHERE (przedłużenie). W badaniu ADHERE zaprzestanie terapii ogółem odnotowano u 38/184 (21%) chorych, w tym: AE 15/184 (8%), brak skuteczności 8/184 (4%), utrata z okresu follow-up 4/184 (2%), inne powody 11/184 (6%).

e) Spośród 261 pacjentów zrandomizowanych do grupy BSC w badaniu CHARM, 139 pacjentów zostało włączonych do badania ADHERE (przedłużenie). W badaniu ADHERE zaprzestanie terapii ogółem odnotowano u 18/139 (13%) chorych, w tym: AE 11/139 (8%), brak skuteczności 0/139 (0%), utrata z okresu follow-up 0/139 (0%), inne powody 7/139 (5%).

f) Mediana.

g) Przeliczono, w publikacji podano informację o medianie CRP w innych jednostkach (0,9 mg/dl).

GAIN/ADHERE – faza podtrzymania

GAIN: Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ADA w porównaniu z BSC w leczeniu populacji pacjentów z ChLC leczonych uprzednio INF.

ADHERE: Nierandomizowane, wieloośrodkowe badanie otwarte. Analiza obejmująca okres leczenia podtrzymującego (96 tyg. terapii w fazie podtrzymania). Badanie zakończone.

- Pacjenci włączeni do badania GAIN w fazie indukcji w procesie randomizacji zostali przydzieleni do grup otrzymujących podskórną iniekcję ADA (160 mg w 0. tyg. oraz 80 mg w 2. tyg.) lub BSC.
- Pacjenci, którzy ukończyli 4 tyg. terapii w ramach badania GAIN zostali włączeni do otwartego przedłużenia badania (badania ADHERE), w którym analizowano bezpieczeństwo długoterminowego stosowania ADA.

Kryteria włączenia**Kryteria wykluczenia**

1) Odpowiedź na leczenie ADA lub BSC w fazie indukcji

bd

Oceniane punkty końcowe**I-rzędowy PK:**

Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (spadek CDAI o ≥ 100 pkt względem wartości wyjściowej)

Pozostałe PK:

CDAI70 (spadek CDAI o ≥ 70 pkt względem wartości wyjściowej); odsetek pacjentów remisja choroby (CDAI < 150 pkt), remisja choroby – brak konieczności stosowania GKS, remisja przetokowa, zdarzenia niepożądane

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	ADA 40 mg EOW*
Liczba pacjentów	310 ^a
Wiek w latach, średnia (SD)	38,3 (11,9)
Odsetek mężczyzn	35%
Okres trwania choroby w latach, mediana (zakres)	10,2 (0,6–46,7)
Masa ciała [kg], średnia (SD)	71,8 (19,1)
Wynik CDAI, średnia (SD)	bd
Mediana CRP [mg/l]	bd
≥ 1 lek	bd
Immunosupresanty	32%

GAIN/ADHERE – faza podtrzymania		
Leki stosowane podczas wejścia do badania, odsetek pacjentów	ASA	49%
	GKS	38%
Przebyte leczenie anty-TNFα, odsetek pacjentów	Ogółem	bd
	1 lek	bd
	2 lub 3 leki	bd
Rodzaj niepowodzenia anty-TNFα, odsetek pacjentów	Pierwotny brak odpowiedzi	bd
	Wtórny brak odpowiedzi	bd
	Nietolerancja	bd
Interwencja i komparator		
Schemat leczenia	ADA 40 mg EOW	
Dawkowanie i schemat dawkowania	Podskórna iniekcja ADA w dawce 40 mg co drugi tydzień	
Okres leczenia	96 tyg. (faza podtrzymania obejmowała 92 tyg.)	
Okres obserwacji	96 tyg. (faza podtrzymania obejmowała 92 tyg.)	
Kointerwencje	Dozwolone kontynuowanie wcześniejszego leczenia (leki immunosupresyjne, GKS, aminosalicylany)	
Uwagi	Brak	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA	
Metoda randomizacji	Randomizacja komputerowa blokowa ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy (badanie GAIN). W badaniu ADHERE nie było randomizacji.	
Zaślepienie	Badanie w fazie podtrzymania miało charakter otwarty	
Utrata z badania n (%)	Zaprzestanie terapii ogółem (faza podtrzymania .): 189/310 (61%) w tym 80/310(26%) z powodu AE wycofanie zgody na udział w badaniu 44/310 (14%), utrata w okresie obserwacji 12/310 (4%), naruszenie protokołu badania 9/310 (3%), brak skuteczności leczenia 69/310 (22%), powody administracyjne 1/310 (<1%), inne 2/310 (9%) Zmiana dawkowania ADA (40 mg EOW→40 mg EW): 164/310 (53%), w tym 89 chorych zrandomizowanych wcześniej do ADA i 75 chorych zrandomizowanych do PLC)	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Testowana hipoteza wyjściowa	ND	
Metoda analizy wyników	Sk: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku) Bp: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku)	
Ukrycie kodu randomizacji	Randomizacja centralna z użyciem systemu IVRS (w badaniu GAIN)	
Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg narzędzia NICE	Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK
	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK

GAIN/ADHERE – faza podtrzymania	
Czy badanie było prospektywne?	TAK
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny?	TAK*
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	TAK
Suma	9/9 pkt.
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	Abbvie Inc.
Metody oceny PK stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność: wskaźnik aktywności choroby CDAI • Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane

* Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli badanie GAIN, przeszli do badania ADHERE.

C.3. Ocena wiarygodności badań zgodnie z Cochrane

Tabela 39.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla UST na podstawie Cochrane Handbook

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
	Ryzyko	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niejasne	Niskie	Niskie
UNITI-1 indukcja	Uzasadnienie	Opisano w sposób wyczerpujący metodę randomizacji (randomizacja komputerowa z użyciem permutowanych bloków ze stratyfikacją)	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentów do grup (randomizacja centralna z użyciem systemu IVRS/IWRS)	Dokładnie opisano sposób zaślepienia (podwójne zaślepienie, identyczny wygląd i sposób podania leków)	Zaślepieno osoby oceniające wyniki badania (pomiar wykonywane przez centralne laboratorium)	Podobny odsetek utraty pacjentów z grup z podobnych przyczyn, brak wystarczającej ilości danych do oceny odpowiedzi klinicznej (dostępne <4 wyniki CDAI) traktowano jako brak odpowiedzi na leczenie (brak informacji o liczbie pacjentów z brakiem danych)	Dostępny protokół badania, wszystkie punkty końcowe określone w celach badania zostały zaraportowane w poprawny sposób	Badanie wolne od innych błędów systematycznych
	Ryzyko	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niejasne	Niskie	Niskie
IM-UNITI podtrzymanie	Uzasadnienie	Opisano w sposób wyczerpujący metodę randomizacji (randomizacja komputerowa z użyciem permutowanych bloków ze stratyfikacją)	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentów do grup (randomizacja centralna z użyciem systemu IVRS/IWRS)	Dokładnie opisano sposób zaślepienia (podwójne zaślepienie, identyczny wygląd i sposób podania leków, wszyscy pacjenci otrzymywali UST lub PLC co 4 tyg. (zaślepienie utrzymywane nawet u pacjentów, u których zmieniono dawkowanie z q12w na q8w))	Zaślepieno osoby oceniające wyniki badania (pomiar wykonywane przez centralne laboratorium)	Podobny odsetek utraty pacjentów z grup z podobnych przyczyn, brak wystarczającej ilości danych do oceny odpowiedzi klinicznej (dostępne <4 wyniki CDAI) traktowano jako brak odpowiedzi na leczenie (brak informacji o liczbie pacjentów z brakiem danych)	Dostępny protokół badania, wszystkie punkty końcowe określone w celach badania zostały zaraportowane w poprawny sposób	Badanie wolne od innych błędów systematycznych

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
Ryzyko	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niejasne	Niskie	Niskie	
CERTIFI indukcja	Uzasadnienie	Opisano metodę randomizacji (randomizacja ze stratyfikacją)	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentów do grup (randomizacja centralna z użyciem systemu IVRS)	Dokładnie opisano sposób zaślepienia (podwójne zaślepienie, identyczny wygląd i sposób podania leków)	Zaślepieno osoby oceniające wyniki badania	Podobny odsetek pacjentów, którzy przerwali terapię z podobnych przyczyn, brak wystarczającej ilości danych traktowano jako brak odpowiedzi na leczenie (brak informacji o liczbie pacjentów z brakiem danych)	Dostępny protokół badania, wszystkie punkty końcowe określone w celach badania zostały zaraportowane w poprawny sposób	Badanie wolne od innych błędów systematycznych
Ryzyko	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niejasne	Niskie	Niskie	
CERTIFI podtrzymanie	Uzasadnienie	Opisano metodę randomizacji (randomizacja ze stratyfikacją)	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentów do grup (randomizacja centralna z użyciem systemu IVRS)	Dokładnie opisano sposób zaślepienia (podwójne zaślepienie, identyczny wygląd i sposób podania leków)	Zaślepienie badaczy przez cały czas trwania badania	Podobny odsetek pacjentów, którzy przerwali terapię z podobnych przyczyn, brak wystarczającej ilości danych traktowano jako brak odpowiedzi na leczenie (brak informacji o liczbie pacjentów z brakiem danych)	Dostępny protokół badania, wszystkie punkty końcowe określone w celach badania zostały zaraportowane w poprawny sposób	Badanie wolne od innych błędów systematycznych

Tabela 40.
Ocena ryzyka błędów systematycznych badań RCT dla ADA na podstawie Cochrane Handbook

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
	Ryzyko	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niejasne	Niskie	Niskie
GAIN indukcja	Uzasadnienie	Opisano w sposób wyczerpujący metodę randomizacji (randomizacja komputerowa blokowa ze stratyfikacją)	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentów do grup (randomizacja centralna z użyciem systemu IVRS)	Poprawnie zaprojektowane podwójne zaślepienie (podkreślenie stosowania identycznego schematu dawkowania leków)	Zaślepienie osoby oceniającej wyniki badania	Podobny odsetek pacjentów, którzy przerwali terapię z podobnych przyczyn, analiza danych ciągłych tylko u pacjentów, dla których były kompletne wszystkie wyniki, niekompletne dane dla wskaźnika CDAI traktowano jako brak odpowiedzi na leczenie lub brak uzyskania remisji choroby (brak informacji o liczbie pacjentów z brakiem danych)	Wszystkie punkty końcowe określone w celach badania zostały zaraportowane w poprawny sposób	Badanie wolne od innych błędów systematycznych
	Ryzyko	Niskie	Niejasne	Niejasne	Niejasne	Niejasne	Niskie	Niskie
Watanabe 2012 indukcja	Uzasadnienie	Opisano metodę randomizacji (randomizacja ze stratyfikacją)	Nie przedstawiono szczegółów dotyczących alokacji	Podwójne zaślepienie, nie podano szczegółowych informacji odnośnie do zaślepienia	Podwójne zaślepienie, nie podano szczegółowych informacji odnośnie do zaślepienia	Podobny odsetek utraty pacjentów z grup z podobnych przyczyn, brak wystarczającej ilości danych traktowano jako brak odpowiedzi na leczenie lub brak uzyskania remisji choroby (brak informacji o liczbie pacjentów z brakiem danych)	Wszystkie punkty końcowe określone w celach badania zostały zaraportowane w poprawny sposób	Badanie wolne od innych błędów systematycznych
	Ryzyko	Niejasne	Niejasne	Niejasne	Niejasne	Niejasne	Niskie	Niskie
Watanabe 2012 podtrzymanie	Uzasadnienie	Badanie określono jako randomizowane, jednak nie podano informacji dotyczącej metody przeprowadzenia randomizacji	Nie przedstawiono szczegółów dotyczących alokacji	Podwójne zaślepienie, nie podano szczegółowych informacji odnośnie do zaślepienia	Podwójne zaślepienie, nie podano szczegółowych informacji odnośnie do zaślepienia	Podobny odsetek utraty pacjentów z grup z podobnych przyczyn, brak wystarczającej ilości danych traktowano jako brak odpowiedzi na leczenie lub brak uzyskania remisji choroby (brak informacji o liczbie pacjentów z brakiem danych)	Wszystkie punkty końcowe określone w celach badania zostały zaraportowane w poprawny sposób	Badanie wolne od innych błędów systematycznych

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
	Ryzyko	Niejasne	Niejasne	Niejasne	Niskie	Niejasne	Niskie	Niskie
EXTEND podtrzymanie	Uzasadnienie	Badanie określono jako randomizowane, jednak nie podano informacji dotyczącej metody przeprowadzenia randomizacji	Nie przedstawiono szczegółów dotyczących alokacji	Podwójne zaślepienie, nie podano szczegółowych informacji odnośnie do zaślepienia	Zaślepienie osoby oceniającej wyniki badania	Podobny odsetek utraty pacjentów z grup z podobnych przyczyn, brak wystarczającej ilości danych traktowano jako brak odpowiedzi na leczenie lub brak uzyskania remisji choroby (brak informacji o liczbie pacjentów z brakiem danych)	Wszystkie punkty końcowe określone w celach badania zostały zaraportowane w poprawny sposób	Badanie wolne od innych błędów systematycznych
	Ryzyko	Niskie	Niskie	Niejasne	Niejasne	Niejasne	Niskie	Niskie
CHARM/ADHERE podtrzymanie	Uzasadnienie	Opisano metodę randomizacji (randomizacja centralna ze stratyfikacją)	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentów do grup (randomizacja centralna z użyciem systemu IVRS)	Podwójne zaślepienie, nie podano szczegółowych informacji odnośnie do zaślepienia	Brak informacji odnośnie do zaślepienia osób dokonujących oceny wyników	Podobny odsetek utraty pacjentów z grup, niekompletne dane dla wskaźnika CDAI (brak oceny w 26. i 56. tyg.) traktowano jako brak uzyskania remisji choroby (brak informacji o liczbie pacjentów z brakiem danych)	Wszystkie punkty końcowe określone w celach badania zostały zaraportowane w poprawny sposób	Badanie wolne od innych błędów systematycznych

C.4. Analiza homogeniczności badań

Tabela 41.

Ocena homogeniczności odnośnie do analizy wyników ze względu na obecność/brak odpowiedzi na leczenie w fazie indukcji w badaniach włączonych do analizy klinicznej w fazie podtrzymania

Badanie	Porównanie	Skuteczność	Jakość życia	Bezpieczeństwo
CERTIFI	UST vs BSC	R	R	R + NR
IM-UNITI	UST vs BSC	R	R	R
Watanabe 2012	ADA vs BSC	R ^a	R ^a	R ^a
EXTEND	ADA vs BSC	R + NR	R + NR	R + NR
CHARM/ADHERE*	ADA vs BSC	R oraz R + NR	R oraz R + NR	R + NR
GAIN/ADHERE	ADA vs BSC	R + NR	x	R + NR

R – pacjenci z odpowiedzią na leczenie indukcyjne (ang. *responders*), NR – pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie indukcyjne (ang. *non-responders*)

* W czasie randomizacji pacjenci byli stratyfikowani ze względu na obecność/brak odpowiedzi na leczenie w fazie indukcji.

a) Pacjenci z odpowiedzią na leczenie ADA lub BSC w fazie indukcji, w pozostałych badaniach pacjenci leczeni w fazie indukcji BSC nie byli włączani do randomizowanych części badania w fazie podtrzymania.

Tabela 42.

Ocena homogeniczności odnośnie do leczenia pacjentów w fazie podtrzymania w zależności od uzyskanej odpowiedzi na leczenie indukcyjne

Badanie	Dalsze postępowanie z pacjentami w zależności od uzyskanej odpowiedzi na leczenie					
	Odpowiedź na UST	Brak odpowiedzi na UST	Odpowiedź na ADA	Brak odpowiedzi na ADA	Odpowiedź na BSC	Brak odpowiedzi na BSC
CERTIFI	Randomizacja (UST 90 mg s.c. lub BSC) ^a	Randomizacja (UST 90 mg s.c. lub BSC) ^a	x	x	Badanie otwarte (BSC)	Badanie otwarte (UST 270/90 mg s.c.)
IM-UNITI	Randomizacja (UST 90 mg s.c. q12w lub q8w lub BSC)	Badanie otwarte (UST 90 mg s.c.) ^b	x	x	Badanie otwarte (BSC)	Badanie otwarte (UST 130 mg i.v.) ^c
Watanabe 2012	x	x	Randomizacja (ADA 40 mg s.c. EOW lub BSC)	Badanie otwarte (ADA 40 mg s.c. EOW)	Randomizacja (ADA 40 mg s.c. EOW lub BSC)	Badanie otwarte (ADA 160/80 mg s.c. EOW, następnie 40 mg s.c. EOW)
EXTEND	x	x	Randomizacja (ADA 40 mg s.c. EOW lub BSC)	Randomizacja (ADA 40 mg s.c. EOW lub BSC)	x	x
CHARM/ADHERE	x	x	Randomizacja (ADA 40 mg s.c. EOW lub EW lub BSC) ^d	Randomizacja (ADA 40 mg s.c. EOW lub EW lub BSC) ^d	x	x
GAIN/ADHERE	x	x	Rozpoczęcie leczenia ADA 40 mg s.c. EOW	Rozpoczęcie leczenia ADA 40 mg s.c. EOW	x	x

a) Osobna randomizacja pacjentów z oraz bez odpowiedzi na indukcję UST. Analiza skuteczności jedynie dla chorych z odpowiedzią na indukcję UST, analiza bezpieczeństwa dla chorych z i bez odpowiedzi na indukcję UST.

b) Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź po 8 tyg. od dawki UST w 0. tyg. fazy podtrzymania otrzymywali UST 90 mg s.c. q8w.

c) Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź po 8 tyg. od dawki UST w 0. tyg. fazy podtrzymania otrzymywali UST 90 mg s.c. q12w.

d) Randomizacja ze stratyfikacją ze względu na obecność/brak odp. na leczenie ADA w fazie indukcji.

Tabela 43.
Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Porównanie	Metodyka		Liczba pacjentów	Czas trwania fazy indukcji [tyg.]	Czas trwania fazy podtrzymania [tyg.]	Testowana hipoteza	Analiza wyników (Sk)	Analiza wyników (Bp)
		RCT	DB						
CERTIFI	UST vs BSC	TAK	TAK	131 vs 132	8 ^R	28 ^R	<i>Superiority</i>	ITT	mITT
UNITI-1/IM-UNITI	UST vs BSC	TAK	TAK	249 vs 247	8 ^R	92 ^{Ra}	<i>Superiority</i>	ITT	mITT
GAIN/ADHERE	ADA vs BSC	TAK	TAK	159 vs 166	4 ^R	92 ^{NRPb}	<i>Superiority</i>	ITT/mITT ^c	ITT
Watanabe 2012	ADA vs BSC	TAK	TAK	67 vs 23	4 ^R	148 Rd	<i>Superiority</i>	mITT	mITT
EXTEND	ADA vs BSC	TAK	TAK	64 vs 65	4 ^{NRI}	48 ^R	<i>Superiority</i>	mITT	mITT
CHARM/ADHERE	ADA vs BSC	TAK	TAK	517 vs 261	4 ^{NRI}	116 ^{Re}	<i>Superiority</i>	mITT	mITT

R – przeprowadzona randomizacja do fazy indukcji/podtrzymania; NRI – brak randomizacji do fazy indukcji, wszyscy pacjenci leczeni tym samym schematem; NRP – brak randomizacji do fazy podtrzymania, wszyscy pacjenci leczeni tym samym schematem

a) Faza podtrzymania trwała 40 tyg. + badanie zostało przedłużone o długoterminową analizę mającą obejmować 5 lat terapii UST (w toku, dostępne dane dla 92 tyg.).

b) Brak randomizacji. Fazę podtrzymania rozpoczęli wszyscy pacjenci z badania GAIN niezależnie od uzyskania odpowiedzi na leczenie.

c) ITT (I-rzędowy PK, dane dychotomiczne) lub mITT (analiza danych ciągłych u pacjentów, dla których były kompletne wszystkie wyniki).

d) Faza podtrzymania trwała 52 tyg. + badanie zostało przedłużone do 148 tyg.

e) Faza podtrzymania trwała 52 tyg. + badanie zostało przedłużone o długoterminową analizę obejmującą 4 lata terapii ADA (najdłuższy okres uwzględniony w niniejszej analizie to 116 tyg. – jest to okres umożliwiający porównanie z UST).

Tabela 44.
Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Leczenie	N	Wiek w latach, średnia (SD)	Okres trwania choroby w latach, średnia (SD)	Masa ciała [kg], średnia (SD)	Wynik CDAI, średnia (SD)	Przebyte leczenie anti-TNFα (%)			Rodzaj niepowodzenia anti-TNFα (%)		
							Ogółem	1 lek	2 leki	Pierwotny brak odpowiedzi	Wtórny brak odpowiedzi	Nietolerancja
Faza indukcji												
CERTIFI	UST 6 mg/kg	131	39,4 (13,2)	12,7 (8,9)	74,1 (21,4)	338,0 (67,3)	100%	50%	49%	27%	73%	36%
UNITI-1	UST 6 mg/kg	249	37,3 (12,5)	12,7 (9,2)	69,5 (19,5)	327,6 (62,0)	99%	48%	51%	29%	69%	42%
GAIN	ADA 160/80 mg	159	39 (12)	bd	72 (19)	313 (58)	100%	bd	bd	0%	48%	60%
Watanabe 2012	ADA 80/40 mg	34	30,6 (9,3)	9,2 (6,6)	55,3 (10,4)	302,7 (66,6)	59%	bd	bd	0%	bd	bd
Watanabe 2012	ADA 160/80 mg	33	32,0 (9,6)	11,0 (7,1)	54,1 (10,5)	300,5 (66,5)	58%	bd	bd	0%	bd	bd
CERTIFI	BSC	132	39,5 (13,1)	12,4 (9,1)	74,4 (20,5)	312,4 (64,2)	100%	54%	45%	33%	69%	31%
UNITI-1	BSC	247	37,3 (11,8)	12,1 (8,4)	71,5 (17,7)	319,0 (59,7)	100%	45%	54%	30%	69%	35%
GAIN	BSC	166	37 (12)	bd	72 (19)	313 (66)	100%	bd	bd	0%	52%	57%
Watanabe 2012	BSC	23	30,4 (6,9)	7,9 (4,7)	56,5 (8,4)	308,1 (63,8)	57%	bd	bd	0%	bd	bd
Faza podtrzymania												
CERTIFI podtrzym.	UST 90 mg ^a q8w	72	38,2 (12,4)	bd	70,7 (17,9)	332,3 (69,6)	100%	bd	bd	bd	bd	bd
CERTIFI podtrzym.	UST 90 mg ^b q8w	109	37,8 (12,7)	bd	73,9 (21,2)	327,2 (64,4)	100%	bd	bd	bd	bd	bd
IM-UNITI	UST 90 mg q12w	132	37,9 (13,2)	10,3 (8,7)	70,6 (16,9)	320,4 (66,7)	45%	bd	bd	bd	bd	bd
IM-UNITI	UST 90 mg q8w	132	38,6 (13,7)	9,5 (8,7)	70,0 (19,6)	313,1 (58,0)	44%	bd	bd	bd	bd	bd

Badanie	Leczenie	N	Wiek w latach, średnia (SD)	Okres trwania choroby w latach, średnia (SD)	Masa ciała [kg], średnia (SD)	Wynik CDAI, średnia (SD)	Przebyte leczenie anti-TNFα (%)			Rodzaj niepowodzenia anti-TNFα (%)		
							Ogółem	1 lek	2 leki	Pierwotny brak odpowiedzi	Wtórny brak odpowiedzi	Nietolerancja
Watanabe 2012 podtrzym.	ADA 40 mg EOW	25	31,6 (7,2)	9,9 (5,3)	58,0 (11,0)	325,5 (62,3)	52%	bd	bd	0%	bd	bd
EXTEND	ADA 40 mg EOW	64	37,1 (11,1)	10,4 (8,0)	70,6 (16,1)	318,7 (68,6)	47%	bd	bd	0%	bd	bd
CHARM/ADHERE	ADA 40 mg EOW	260	36,8 (11,5)	7,9 ^c	70,5 (16,9)	bd	51%	bd	bd	0%	bd	bd
CHARM/ADHERE	ADA 40 mg EW	257	37,8 (12,1)	7,9 ^c	71,0 (18,5)	bd	49%	bd	bd	0%	bd	bd
GAIN/ADHERE	ADA 40 mg EOW	310	38,3 (11,9)	10,2 (zakres: 0,6–46,7)	71,8 (19,1)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
CERTIFI podtrzym.	BSC ^a	73	39,9 (13,5)	bd	75,5 (20,5)	327,8 (63,0)	100%	bd	bd	bd	bd	bd
CERTIFI podtrzym.	BSC ^b	110	39,5 (13,0)	bd	72,7 (19,8)	323,5 (61,7)	100%	bd	bd	bd	bd	bd
IM-UNITI	BSC	133	39,5 (12,7)	10,6 (9,5)	72,3 (17,3)	319,1 (60,8)	46%	bd	bd	bd	bd	bd
Watanabe 2012 podtrzym.	BSC	25	30,8 (10,9)	8,2 (7,4)	56,5 (9,2)	296,7 (65,3)	56%	bd	bd	0%	bd	bd
EXTEND	BSC	65	37,2 (12,6)	9,8 (8,4)	71,4 (16,7)	321,1 (72,1)	57%	bd	bd	0%	bd	bd
CHARM/ADHERE	BSC	261	36,9 (11,4)	8,4 ^c	71,1 (18,4)	bd	50%	bd	bd	0%	bd	bd

a) Pacjenci z odpowiedzią na leczenie UST w fazie indukcji.

b) Pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie UST w fazie indukcji.

c) Mediana.

Tabela 45.
Ocena homogeniczności odnośnie do kointerwencji stosowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Leczenie	N	GKS	Immunosupresanty	ASA
Faza indukcji					
CERTIFI	UST 6 mg/kg	131	45%	27%	19%
UNITI-1	UST 6 mg/kg	249	43%	31%	20%
GAIN	ADA 160/80 mg	159	35%	46%	28%
Watanabe 2012	ADA 80/40 mg	34	18%	32%	79%
Watanabe 2012	ADA 160/80 mg	33	24%	30%	97%
CERTIFI	BSC	132	55%	23%	18%
UNITI-1	BSC	247	45%	33%	22%
GAIN	BSC	166	44%	51%	36%
Watanabe 2012	BSC	23	22%	35%	100%
Faza podtrzymania					
CERTIFI podtrzym.	UST 90 mg ^a q8w	72	bd	bd	bd
CERTIFI podtrzym.	UST 90 mg ^b q8w	109	bd	bd	bd
IM-UNITI	UST 90 mg q12w	132	44%	39%	36%
IM-UNITI	UST 90 mg q8w	132	48%	33%	37%
Watanabe 2012 podtrzym.	ADA 40 mg EOW	25	12%	44%	100%
EXTEND	ADA 40 mg EOW	64	14%	44%	14%
CHARM/ADHERE	ADA 40 mg EOW	260	42%	43%	37%
CHARM/ADHERE	ADA 40 mg EW	257	45%	47%	37%
GAIN/ADHERE	ADA 40 mg EOW	310	38%	32%	49%
CERTIFI podtrzym.	BSC ^a	73	bd	bd	bd
CERTIFI podtrzym.	BSC ^b	110	bd	bd	bd
IM-UNITI	BSC	133	44%	35%	35%
Watanabe 2012 podtrzym.	BSC	25	20%	28%	76%
EXTEND	BSC	65	38%	38%	29%
CHARM/ADHERE	BSC	261	44%	51%	44%

a) Pacjenci z odpowiedzią na leczenie UST w fazie indukcji.

b) Pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie UST w fazie indukcji.

Tabela 46.
Ocena homogeniczności odnośnie do schematów dawkowania UST, ADA oraz BSC w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie	UST		BSC*		ADA	
	Dawka	Okres leczenia	Dawka	Okres leczenia	Dawka	Okres leczenia
Faza indukcji						
CERTIFI	6 mg/kg mc. i.v.	8 tyg. (pojedyncza infuzja dożylna w 0. tyg.)	<ul style="list-style-type: none"> • GKS (≤ 40 mg prednizonu dziennie lub ≤ 9 mg budezonidu dziennie), • Immunosupresanty (np. azatiopryna, merkaptopuryna lub metotreksat), • ASA (mesalamina), • Antybiotyki 	8 tyg.	x	x
UNITI-1	6 mg/kg mc. i.v. Pacjenci ważący ≤ 55 kg otrzymali 260 mg UST, ważący > 55 kg i ≤ 85 kg otrzymali 390 mg UST, a ważący > 85 kg otrzymali 520 mg UST	8 tyg. (pojedyncza infuzja dożylna w 0. tyg.)	<ul style="list-style-type: none"> • GKS (≤ 40 mg prednizonu dziennie lub ≤ 9 mg budezonidu dziennie), • Immunosupresanty, • ASA (mesalamina), • Antybiotyki 	8 tyg.	x	x
GAIN	x	x	<ul style="list-style-type: none"> • GKS (≤ 40 mg prednizonu dziennie lub ≤ 9 mg budezonidu dziennie), • Immunosupresanty (azatiopryna, 6-merkaptopuryna, metotreksat), • ASA, • Antybiotyki 	4 tyg.	160/80 mg s.c. (160 mg w 0. tyg. oraz 80 mg w 2. tyg.)	4 tyg. (dwie iniekcje podskórne w 0. oraz 2. tyg.)
Watanabe 2012	x	x	<ul style="list-style-type: none"> • GKS (≤ 40 mg prednizonu dziennie), • Immunosupresanty (azatiopryna, 6-merkaptopuryna), • Antybiotyki 	4 tyg.	80/40 mg s.c. (80 mg w 0. tyg. oraz 40 mg w 2. tyg.) 160/80 mg s.c. (160 mg w 0. tyg. oraz 80 mg w 2. tyg.)	4 tyg. (dwie iniekcje podskórne w 0. oraz 2. tyg.) 4 tyg. (dwie iniekcje podskórne w 0. oraz 2. tyg.)

Badanie	UST		BSC*		ADA	
	Dawka	Okres leczenia	Dawka	Okres leczenia	Dawka	Okres leczenia
Faza podtrzymania						
CERTIFI podtrzym.	UST 90 mg s.c. q8w	16 tyg. (dwie iniekcje podskórne w 8. oraz 16. tyg.)	<ul style="list-style-type: none"> • GKS (≤ 40 mg prednizonu dziennie lub ≤ 9 mg budezonidu dziennie)^a, • Immunosupresanty (azatiopryna, merkaptopuryna, metotreksat), • ASA (mesalamina), • Antybiotyki 	28 tyg.	x	x
IM-UNITI	UST 90 mg s.c. q12w U pacjentów, którzy utracili odpowiedź na leczenie w 8–32. tyg. (CDAI ≥ 220 pkt oraz wzrost CDAI o ≥ 100 pkt względem wartości wyjściowej) rozpoczynano stosowanie UST q8w	92 tyg. ^b	<ul style="list-style-type: none"> • GKS (≤ 40 mg prednizonu dziennie lub ≤ 9 mg budezonidu dziennie), • Immunosupresanty, • ASA (mesalamina), • Antybiotyki 	92 tyg. ^b	x	x
	UST 90 mg s.c. q8w	92 tyg. ^b	U pacjentów, którzy utracili odpowiedź na leczenie w 8–32. tyg. (CDAI ≥ 220 pkt oraz wzrost CDAI o ≥ 100 pkt względem wartości wyjściowej) rozpoczynano stosowanie UST q8w			
Watanabe 2012 podtrzym.	x	x	<ul style="list-style-type: none"> • GKS (≤ 40 mg prednizonu dziennie), • Immunosupresanty (azatiopryna, 6-merkaptopuryna), • Antybiotyki 	52 tyg.	40 mg s.c. EOW Pacjenci, u których nastąpiło zaostrzenie choroby przechodzili do otwartej części badania	148 tyg. ^c
EXTEND	x	x	<ul style="list-style-type: none"> • GKS (≤ 40 mg prednizonu dziennie lub ≤ 9 mg budezonidu dziennie), • Immunosupresanty (azatiopryna, 6-merkaptopuryna, metotreksat), • ASA, • Antybiotyki 	48 tyg.	40 mg s.c. EOW Pacjenci, u których nastąpiło zaostrzenie choroby lub pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie w 8. tyg. terapii (lub później) przechodzili do otwartej części badania	48 tyg.

Badanie	UST		BSC*		ADA	
	Dawka	Okres leczenia	Dawka	Okres leczenia	Dawka	Okres leczenia
CHARM/ADHER E	x	x	<ul style="list-style-type: none"> • GKS (≤ 30 mg prednizonu dziennie lub ≤ 9 mg budezonidu dziennie)^d, • Immunosupresanty (azatiopryna, 6-merkaptopuryna, metotreksat), • ASA (sulfazalyna, mesalamina) • Antybiotyki 	52 tyg. ^e	40 mg s.c. EOW Pacjenci, u których nastąpiło zaostrzenie choroby lub pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie w 12. tyg. terapii (lub później) przechodzili do otwartej części badania	116 tyg. ^e
					40 mg s.c. EW Pacjenci, u których nastąpiło zaostrzenie choroby lub pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie w 12. tyg. terapii (lub później) przechodzili do otwartej części badania	116 tyg. ^e
GAIN/ADHERE	x	x	x	x	40 mg s.c. EOW Pacjenci, którzy zakończyli udział w badaniu GAIN rozpoczynali otwarte badanie ADHERE (faza podtrzymania)	96 tyg.

* Kointerwencje stosowane zarówno w grupie UST, ADA, jak i grupie BSC (podawane łącznie z PLC).

a) U pacjentów z odpowiedzią na leczenie od 8. tyg. terapii rozpoczęto zmniejszenie dawek GKS, w przeciwnym razie dawki leków pozostawały niezmiennione do 22. tyg. terapii.

b) Faza podtrzymania trwała 40 tyg. + badanie zostało przedłużone o długoterminową analizę mającą obejmować 5 lat terapii UST (w toku, dostępne dane dla 92 tyg.).

c) Faza podtrzymania trwała 52 tyg. + badanie zostało przedłużone (dostępne dane dla 148. tyg. terapii).

d) W 8. tyg. terapii u pacjentów otrzymujących GKS, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie można było zredukować dawkę leków. Jeśli pacjenci tracili odpowiedź na leczenie (spadek CDAI o <70 pkt w porównaniu do wartości wyjściowej na 2 kolejnych wizytach), dawki prednizonu lub budezonidu wracały do poprzednich wartości.

e) Faza podtrzymania trwała 52 tyg. + badanie zostało przedłużone o długoterminową analizę obejmującą 4 lata terapii ADA (okres ujęty w analizie: 116 tyg.).

Tabela 47.

Ocena homogeniczności odnośnie do definicji odpowiedzi na leczenie oraz remisji, a także skal używanych do oceny jakości życia i bezpieczeństwa w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Odpowiedź na leczenie	Remisja choroby	QoL	Bezpieczeństwo
CERTIFI	<ul style="list-style-type: none"> • CDAI 100 (spadek CDAI o ≥ 100 pkt względem wartości wyjściowej) lub CDAI < 150 pkt u pacjentów, u których wartość wyjściowa CDAI wynosiła ≤ 248 pkt • CDAI 70 (spadek CDAI o ≥ 70 pkt względem wartości wyjściowej)^a 	CDAI < 150 pkt	IBDQ, JSEQ	bd
UNITI-1/IM-UNITI	<ul style="list-style-type: none"> • CDAI 100 (spadek CDAI o ≥ 100 pkt względem wartości wyjściowej) lub CDAI < 150 pkt u pacjentów, u których wartość wyjściowa CDAI wynosiła ≤ 248 pkt • CDAI 70 (spadek CDAI o ≥ 70 pkt względem wartości wyjściowej)^a 	CDAI < 150 pkt	IBDQ, SF-36	MedDRA
GAIN/ADHERE	<ul style="list-style-type: none"> • CDAI 100 (spadek CDAI o ≥ 100 pkt względem wartości wyjściowej) • CDAI 70 (spadek CDAI o ≥ 70 pkt względem wartości wyjściowej) 	CDAI < 150 pkt	IBDQ	bd
Watanabe 2012	<ul style="list-style-type: none"> • CDAI 100 (spadek CDAI o ≥ 100 pkt względem wartości wyjściowej) • CDAI 70 (spadek CDAI o ≥ 70 pkt względem wartości wyjściowej) 	CDAI < 150 pkt	IBDQ, SF-36	bd
EXTEND	<ul style="list-style-type: none"> • CDAI 100 (spadek CDAI o ≥ 100 pkt względem wartości wyjściowej) • CDAI 70 (spadek CDAI o ≥ 70 pkt względem wartości wyjściowej) 	<ul style="list-style-type: none"> • CDAI < 150 pkt • remisja endoskopowa w skali CDEIS 	x	bd
CHARM/ADHERE	<ul style="list-style-type: none"> • CDAI 100 (spadek CDAI o ≥ 100 pkt względem wartości wyjściowej) • CDAI 70 (spadek CDAI o ≥ 70 pkt względem wartości wyjściowej) 	CDAI < 150 pkt	IBDQ	bd

CDAI – wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. *Crohn's Disease Activity Index*); CDEIS – endoskopowa skala nasilenia choroby (ang. *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*); IBDQ – kwestionariusz dotyczący jakości życia dla osób z zapalnymi chorobami jelit (ang. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*); JSEQ – kwestionariusz dotyczący jakości snu (ang. *Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire*); MedDRA – międzynarodowy słownik terminologii medycznej (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*); SF-36 – kwestionariusz oceny jakości życia (ang. *Short-Form 36 Health Questionnaire*)

a) II-rzędowy punkt końcowy w badaniu, CDAI70 nie było nazywane odpowiedzią na leczenie, jednak w fazie indukcji dokonywano jego pomiaru.

Tabela 48.

Ocena homogeniczności odnośnie do wyników skuteczności dla grup leczonych BSC w ramach badań RCT włączonych do analizy klinicznej (n/N (%))

Badanie dla UST/ADA	OL [tyg.]	Badanie	Odpowiedź na indukcję	CDAI100	CDAI70	Remisja
Faza indukcji 4–8 tyg.						
UST	6	CERTIFI	x	31/132 (23%)	38/132 (29%)	14/132 (11%)
		UNITI-1	x	53/247 (21%)	75/247 (30%)	22/247 (9%)
	8	CERTIFI	x	23/132 (17%)	33/132 (25%)	14/132 (11%)
		UNITI-1	x	50/247 (20%)	75/247 (30%)	18/247 (7%)
ADA	4	GAIN 160/80	x	41/166 (25%)	56/166 (34%)	12/166 (7%)
		Watanabe 2012 ^a	x	2/13 (15%)	5/13 (39%)	1/13 (8%)
Faza podtrzymania 12–16 tyg.						
UST	16	CERTIFI	R	44/73 (60%)	bd	24/73 (33%)

Badanie dla UST/ADA	OL [tyg.]	Badanie	Odpowiedź na indukcję	CDAI100	CDAI70	Remisja
ADA	12	Watanabe 2012 ^b	R	5/22 (22%)	5/22 (23%)	4/22 (18%)
		EXTEND	R + NR	35/65 (54%)	42/65 (65%)	18/65 (28%)
		CHARM/ADHERE	R	bd	bd	46/170 (27%)
		GAIN/ADHERE	R + NR	94/154 (61%)	108/154 (70%)	50/154 (33%)
Faza podtrzymania 52–56 tyg.						
UST	52	IM-UNITI	R	58/131 (44%)	bd	47/131 (36%)
ADA	52–56	Watanabe 2012 ^b	R	2/22 (9%)	2/22 (9%)	2/22 (9%)
		EXTEND	R + NR	9/65 (14%)	9/65 (14%)	6/65 (9%)
		CHARM/ADHERE	R	28/170 (16%)	30/170 (18%)	20/170 (12%) ^c
			R + NR	145/261 (56%)	165/261 (63%)	93/261 (36%)
48	GAIN/ADHERE	R + NR	77/156 (42%)	76/156 (49%)	43/156 (28%)	
Faza podtrzymania 92–100 tyg.						
UST	100	IM-UNITI	R	Brak wyników dla grupy BSC		
ADA	92	CHARM/ADHERE	R + NR	146/261 (56%)	167/261 (64%)	94/261 (36%)
	116		R + NR	140/261 (54%)	162/261 (62%)	98/261 (38%)
	96	GAIN/ADHERE	R + NR	56/154 (36%)	61/154 (40%)	44/154 (29%)

Na zielono oznaczono badania, które zostaną uwzględnione w porównaniu pośrednim z dostosowaniem metodą Buchera.

R – pacjenci z odpowiedzią na leczenie indukcyjne (ang. *responders*), NR – pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie indukcyjne (ang. *non-responders*)

a) Wyniki analizy *post-hoc* dla podgrupy chorych leczonych uprzednio ≥ 1 . anty-TNF α ; populacja azjatycka (Japończycy).

b) Wynik dla populacji ogólnej obejmującej chorych nieleczonych, oraz leczonych uprzednio ≥ 1 . anty-TNF α (58%); populacja azjatycka (Japończycy).

c) Remisja choroby w podgrupie pacjentów leczonych uprzednio ≥ 1 . anty-TNF α : 8/81 (10%).

ANEKS D. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI PORÓWNIANIA UST VS BSC

D.1. Faza indukcji

D.1.1. Skuteczność terapii

Tabela 49.

Odsetek pacjentów uzyskujących remisję choroby oraz odpowiedź na leczenie w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania UST vs BSC

Badanie	OL [tyg.]	UST	BSC	UST vs BSC		
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	p*
CDAI100: ≥100 pkt spadek wyniku w CDAI lub wynik w CDAI <150 pkt**						
CERTIFI	6	52/131 (40%)	31/132 (23%)	2,14 [1,26; 3,66]	NNT = 7 [4; 20]	0,005
UNITI-1	6	84/249 (34%)	53/247 (21%)	1,86 [1,25; 2,78]	NNT = 9 [5; 23]	0,003
METAANALIZA	6	136/380 (36%)	84/379 (22%)	1,96 [1,42; 2,70]	NNT = 8 [5; 14]	0,68
CERTIFI	8	57/131 (44%)	23/132 (17%)	3,65 [2,07; 6,44]	NNT = 4 [3; 7]	<0,001
UNITI-1	8	94/249 (38%)	50/247 (20%)	2,39 [1,60; 3,57]	NNT = 6 [4; 11]	<0,001
METAANALIZA	8	151/380 (40%)	73/379 (19%)	2,76 [1,99; 3,83]	NNT = 5 [4; 8]	0,23
CDAI70: ≥70 pkt spadek wyniku w CDAI						
CERTIFI	6	62/131 (47%)	38/132 (29%)	2,22 [1,34; 3,70]	NNT = 6 [4; 15]	0,002
UNITI-1	6	109/249 (44%)	75/247 (30%)	1,79 [1,23; 2,58]	NNT = 8 [5; 21]	0,002
METAANALIZA	6	171/380 (45%)	113/379 (30%)	1,93 [1,43; 2,60]	NNT = 7 [5; 12]	0,50
CERTIFI	8	73/131 (56%)	33/132 (25%)	3,78 [2,24; 6,37]	NNT = 4 [3; 6]	<0,001
UNITI-1	8	119/249 (48%)	75/247 (30%)	2,10 [1,45; 3,03]	NNT = 6 [4; 12]	<0,001
METAANALIZA	8	192/380 (51%)	108/379 (28%)	2,73 [1,54; 4,84] ^R	NNT = 5 [3; 10] ^R	0,07
Remisja choroby: CDAI <150 pkt						
CERTIFI	6	16/131 (12%)	14/132 (11%)	1,17 [0,55; 2,51]	0,02 [-0,06; 0,09]	0,68
UNITI-1	6	46/249 (18%)	22/247 (9%)	2,32 [1,35; 3,99]	NNT = 11 [7; 28]	0,002
METAANALIZA	6	62/380 (16%)	36/379 (9%)	1,85 [1,20; 2,87]	NNT = 15 [9; 49]	0,15
CERTIFI	8	24/131 (18%)	14/132 (11%)	1,89 [0,93; 3,84]	0,08 [-0,01; 0,16]	0,07
UNITI-1	8	52/249 (21%)	18/247 (7%)	3,36 [1,90; 5,93]	NNT = 8 [6; 14]	<0,001
METAANALIZA	8	76/380 (20%)	32/379 (8%)	2,71 [1,74; 4,21]	NNT = 9 [7; 16]	0,22

^R Model losowy (der Simonian&Laird)

* Wartość p dla pojedynczych badań raportowana przez autorów badania; wartość p dla metaanalizy z testu dla heterogeniczności

** Chorzy z CDAI ≤248 pkt mieli odpowiedź na leczenie w przypadku, gdy wynik CDAI <150 pkt.

Tabela 50.
Zmiana wartości wskaźnika CDAI w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania UST vs BSC

Badanie	OL [tyg.]	UST		BSC		UST vs BSC	p*
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
CERTIFI	6	131	-75,1 (94,35)	132	-34,3 (83,56)	-40,80 [-62,35; -19,25]	0,002
UNITI-1	6	249	-59,0 ^a	247	-32,0 ^a	-27,0 ^b	bd
CERTIFI	8	131	-85,3 (100,51)	132	-31,7 (78,38)	-53,60 [-75,40; -31,80]	<0,001
UNITI-1	8	249	-69,0 ^a	247	-17,0 ^a	-52,0 ^b	bd

* Wartość p raportowana przez autorów badania

a) Mediana.

b) Różnica pomiędzy medianami. Obliczenia własne.

D.1.2. Jakość życia

Tabela 51.
Zmiana w jakości życia pacjentów ocenianej wg IBDQ i SF-36 w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania UST vs BSC

Badanie	OL [tyg.]	UST		BSC		UST vs BSC	p*
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
IBDQ							
CERTIFI	6	131	24,8 (bd) ^a	132	11,8 (bd) ^a	13 [bd]	<0,05
UNITI-1	8	248	22,1 (28,6) ^b	244	11,9 (26,5) ^b	10,20 [5,33; 15,07]	<0,001
SF-36, komponenta fizyczna (PCS)							
UNITI-1	8	232	3,57 (6,6) ^b	223	2,62 (6,5) ^b	0,95 [-0,25; 2,15]	bd
SF-36, komponenta psychiczna (MCS)							
UNITI-1	8	232	4,86 (9,3) ^b	223	2,19 (8,5) ^b	2,67 [1,03; 4,31]	<0,01

* Wartość p raportowana przez autorów badania

a) Na podstawie publikacji Feagan 2017c; założono że była to analiza ITT.

b) Na podstawie raportu NICE.

Tabela 52.
Zmiana jakości życia w poszczególnych domenach skali IBDQ w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania UST vs BSC

Badanie	OL [tyg.]	UST		BSC		UST vs BSC	p*
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Dolegliwości jelitowe							
UNITI-1	8	248	6,6 (8,56)	245	4,0 (8,81)	2,60 [1,07; 4,13]	<0,001
Funkcjonowanie emocjonalne							
UNITI-1	8	248	7,7 (11,82)	245	4,2 (10,52)	3,50 [1,53; 5,47]	<0,001
Funkcjonowanie organizmu							
UNITI-1	8	248	3,9 (5,57)	245	2,1 (5,10)	1,80 [0,86; 2,74]	<0,001
Funkcjonowanie społeczne							
UNITI-1	8	248	3,8 (6,63)	244	1,5 (6,03)	2,30 [1,18; 3,42]	<0,001

Na podstawie publikacji Sands 2018.

Tabela 53.

Zmiana jakości życia w poszczególnych domenach kwestionariusza SF-36 w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania UST vs BSC

Badanie	OL [tyg.]	UST		BSC		UST vs BSC	p*
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Funkcjonowanie fizyczne							
UNITI-1	8	234	2,4 (7,27)	224	1,7 (6,58)	0,70 [-0,57; 1,97]	bd
Ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego							
UNITI-1	8	234	3,9 (8,70)	223	5,0 (9,51)	-1,10 [-2,77; 0,57]	bd
Dolegliwości bólowe							
UNITI-1	8	233	5,4 (8,07)	224	2,5 (7,75)	2,90 [1,45; 4,35]	<0,001
Ogólne zdrowie							
UNITI-1	8	234	2,9 (6,54)	224	1,6 (6,30)	1,30 [0,12; 2,48]	bd
Witalność							
UNITI-1	8	232	5,0 (9,05)	224	3,3 (8,12)	1,70 [0,12; 3,28]	<0,050
Funkcjonowanie społeczne							
UNITI-1	8	234	5,9 (9,50)	224	3,0 (9,24)	2,90 [1,18; 4,62]	<0,010
Ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych							
UNITI-1	8	234	3,8 (11,30)	223	1,9 (10,27)	1,90 [-0,08; 3,88]	bd
Zdrowie psychiczne							
UNITI-1	8	232	4,5 (8,59)	224	1,9 (8,17)	2,60 [1,06; 4,14]	<0,01

Na podstawie publikacji Sands 2018.

Tabela 54.

Odsetek pacjentów uzyskujących istotną klinicznie poprawę w skali IBDQ i SF-36 w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania UST vs BSC

Badanie	OL [tyg.]	UST	BSC	UST vs BSC		p*
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	
≥16-punktowa zmiana w skali IBDQ						
CERTIFI	6	72/131 (55%) ^a	44/132 (33%) ^a	2,44 [1,48; 4,02]	NNT = 5 [3; 11]	<0,001
UNITI-1	8	136/248 (55%) ^b	89/244 (36%) ^b	2,11 [1,47; 3,03]	NNT = 6 [4; 11]	<0,001
≥5-punktowa zmiana w skali SF-36, komponenta fizyczna (PCS)						
UNITI-1	8	81/232 (35%) ^b	67/223 (30%) ^b	1,25 [0,84; 1,85]	0,05 [-0,04; 0,13]	NS
≥5-punktowa zmiana w skali SF-36, komponenta psychiczna (MCS)						
UNITI-1	8	98/232 (42%) ^b	67/223 (30%) ^b	1,70 [1,16; 2,51]	NNT = 9 [5; 30]	<0,01

* Wartość p raportowana przez autorów badania

a) Na podstawie publikacji Feagan 2017c; raportowano jedynie odsetki, założono że była to analiza ITT.

b) Na podstawie raportu NICE.

D.1.3. Bezpieczeństwo terapii

Tabela 55.
Bezpieczeństwo leczenia w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania UST vs BSC

Badanie	OL [tyg.]	UST	BSC	UST vs BSC		
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	p*
AE ogółem						
CERTIFI	8	80/131 (61%)	94/132 (71%)	0,63 [0,38; 1,06]	-0,10 [-0,22; 0,01]	bd
UNITI-1	8	164/249 (66%)	159/245 (65%)	1,04 [0,72; 1,51]	0,01 [-0,07; 0,09]	bd
METAANALIZA	8	244/380 (64%)	253/377 (67%)	0,88 [0,65; 1,19]	-0,03 [-0,10; 0,04]	0,12
SAE ogółem						
CERTIFI	8	9/131 (7%)	11/132 (8%)	0,81 [0,32; 2,03]	-0,01 [-0,08; 0,05]	bd
UNITI-1	8	18/249 (7%)	15/245 (6%)	1,19 [0,59; 2,43]	0,01 [-0,03; 0,06]	bd
METAANALIZA	8	27/380 (7%)	26/377 (7%)	1,03 [0,59; 1,81]	0,002 [-0,03; 0,04]	0,51
Zgony						
CERTIFI	8	0/131 (0%)	0/132 (0%)	ND	ND	ND
UNITI-1	8	0/249 (0%)	0/245 (0%)	ND	ND	ND
METAANALIZA	8	0/380 (0%)	0/377 (0%)	ND	ND	ND
Zaprzestanie terapii z powodu AE						
CERTIFI	8	1/131 (1%)	5/132 (4%)	0,20 [0,02; 1,70]	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd
UNITI-1	8	7/249 (3%) ^a	14/245 (6%) ^a	0,48 [0,19; 1,20]	-0,03 [-0,06; 0,01]	bd
METAANALIZA	8	8/380 (2%)	19/377 (5%)	0,40 [0,17; 0,93]	NNT = 34 [18; 322]	0,45
AE związane z infuzją leku/AE w miejscu podania leku						
CERTIFI	8	7/131 (5%)	6/132 (5%)	1,19 [0,39; 3,63]	0,01 [-0,04; 0,06]	bd
UNITI-1	8	9/249 (4%)	5/245 (2%)	1,80 [0,59; 5,45]	0,02 [-0,01; 0,04]	bd
METAANALIZA	8	16/380 (4%)	11/377 (3%)	1,47 [0,67; 3,21]	0,01 [-0,01; 0,04]	0,6
AE prowadzące do zgonu						
CERTIFI	8	0/131 (0%)	0/132 (0%)	ND	ND	bd
UNITI-1	8	0/249 (0%)	0/245 (0%)	ND	ND	ND
METAANALIZA	8	0/380 (0%)	0/377 (0%)	ND	ND	ND
Nowotwory złośliwe						
UNITI-1	8	0/249 (0%) ^b	1/245 (1%) ^b	0,33 [0,01; 8,06]	-0,004 [-0,02; 0,01]	bd
Zakażenia						
CERTIFI	8	29/131 (22%)	32/132 (24%)	0,89 [0,50; 1,58]	-0,02 [-0,12; 0,08]	bd
UNITI-1	8	64/249 (26%)	58/245 (24%)	1,12 [0,74; 1,68]	0,02 [-0,06; 0,10]	bd
METAANALIZA	8	93/380 (24%)	90/377 (24%)	1,03 [0,74; 1,44]	0,01 [-0,06; 0,07]	0,53
Ciężkie zakażenia						
CERTIFI	8	5/131 (4%)	1/132 (1%)	5,20 [0,60; 45,12]	0,03 [-0,01; 0,07]	bd
UNITI-1	8	7/249 (3%)	3/245 (1%)	2,33 [0,60; 9,13]	0,02 [-0,01; 0,04]	bd

Badanie	OL [tyg.]	UST		BSC		UST vs BSC	
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	p*	
METAANALIZA	8	12/380 (3%)	4/377 (1%)	3,04 [0,97; 9,50]	0,02 [0,001; 0,04]	0,54	
Gruźlica (tuberculosis)							
bd							
Zakażenia oportunistyczne							
UNITI-1	8	1/249 (<1%)	0/245 (0%)	2,96 [0,12; 73,11]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd	
Zaostrzenie choroby Crohn'a							
CERTIFI	8	5/131 (4%)	13/132 (10%)	0,36 [0,13; 1,05]	-0,06 [-0,12; 0,0002]	bd	
UNITI-1	8	6/249 (2%)	24/245 (10%)	0,23 [0,09; 0,57]	NNT = 14 [9; 32]	bd	
METAANALIZA	8	11/380 (3%)	37/377 (10%)	0,27 [0,14; 0,55]	NNT = 15 [10; 29]	0,51	
Ból w miejscu podania							
bd							
Ból brzucha							
CERTIFI	8	7/131 (5%)	9/132 (7%)	0,77 [0,28; 2,14]	-0,01 [-0,07; 0,04]	bd	
UNITI-1	8	13/249 (5%)	13/245 (5%)	0,98 [0,45; 2,17]	-0,001 [-0,04; 0,04]	bd	
METAANALIZA	8	20/380 (5%)	22/377 (6%)	0,90 [0,48; 1,67]	-0,01 [-0,04; 0,03]	0,71	
Ból stawów							
CERTIFI	8	6/131 (5%)	5/132 (4%)	1,22 [0,36; 4,10]	0,01 [-0,04; 0,06]	bd	
UNITI-1	8	15/249 (6%)	18/245 (7%)	0,81 [0,40; 1,64]	-0,01 [-0,06; 0,03]	bd	
METAANALIZA	8	21/380 (6%)	23/377 (6%)	0,90 [0,49; 1,65]	-0,01 [-0,04; 0,03]	0,57	
Ból głowy							
CERTIFI	8	13/131 (10%)	8/132 (6%)	1,71 [0,68; 4,27]	0,04 [-0,03; 0,10]	bd	
UNITI-1	8	20/249 (8%)	22/245 (9%)	0,89 [0,47; 1,67]	-0,01 [-0,06; 0,04]	bd	
METAANALIZA	8	33/380 (9%)	30/377 (8%)	1,10 [0,66; 1,84]	0,01 [-0,03; 0,05]	0,25	
Nudności							
CERTIFI	8	8/131 (6%)	11/132 (8%)	0,72 [0,28; 1,84]	-0,02 [-0,08; 0,04]	bd	
UNITI-1	8	13/249 (5%)	18/245 (7%)	0,69 [0,33; 1,45]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd	
METAANALIZA	8	21/380 (6%)	29/377 (8%)	0,70 [0,39; 1,26]	-0,02 [-0,06; 0,01]	0,96	
Wymioty							
bd							
Biegunka							
bd							
Zmęczenie							
UNITI-1	8	9/249 (4%)	13/245 (5%)	0,67 [0,28; 1,60]	-0,02 [-0,05; 0,02]	bd	
Zapalenie nosogardzieli							
CERTIFI	8	8/131 (6%)	6/132 (5%)	1,37 [0,46; 4,05]	0,02 [-0,04; 0,07]	bd	
UNITI-1	8	11/249 (4%)	13/245 (5%)	0,82 [0,36; 1,88]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd	

Badanie	OL [tyg.]	UST		BSC		UST vs BSC	
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	p*	
METAANALIZA	8	19/380 (5%)	19/377 (5%)	0,99 [0,52; 1,90]	-0,0004 [-0,03; 0,03]	0,47	
Gorączka							
UNITI-1	8	15/249 (6%)	15/245 (6%)	0,98 [0,47; 2,06]	-0,001 [-0,04; 0,04]	bd	

* Wartość p raportowana przez autorów badania; wartość p dla metaanalizy z testu dla heterogeniczności

a) Na podstawie raportu NICE; wyniki przedstawiono jako *withdrawal due adverse events*; niejasne czy to zaprzestanie terapii z powodu AE, czy też ca kowita utrata pacjentów z badania z powodu AE.

b) Na podstawie raportu NICE.

D.2. Faza podtrzymania

D.2.1. Skuteczność terapii

Tabela 56.

Odsetek pacjentów uzyskujących remisję choroby oraz odpowiedź na leczenie w fazie podtrzymującej terapii ChLC dla porównania UST vs BSC

Badanie	OL (OLP) [tyg.]	Odpowiedź na indukcję	UST		BSC		UST vs BSC	
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	p*	
CDAI100: ≥100 pkt spadek wyniku w CDAI lub wynik w CDAI <150 pkt								
CERTIFI q8w	16 (8)	R	54/72 (75%)	44/73 (60%)	1,98 [0,97; 4,02]	0,15 [-0,00; 0,30]	<0,05	
CERTIFI q8w	22 (14)	R	50/72 (69%)	31/73 (42%)	3,08 [1,55; 6,10]	NNT = 4 [3; 9]	<0,00 ₁	
IM-UNITI q8w	52 (44)	R	76/128 (59%)	58/131 (44%)	1,84 [1,12; 3,01]	NNT = 7 [4; 33]	0,018	
IM-UNITI q12w	52 (44)	R	75/129 (58%)	58/131 (44%)	1,75 [1,07; 2,86]	NNT = 8 [4; 55]	0,033	
IM-UNITI q8w	100 (92) ^a	R	66/82 (80%) ^b	bd	ND	ND	ND	
IM-UNITI q12w	100 (92) ^a	R	70/84 (83%) ^c	bd	ND	ND	ND	
Remisja choroby: CDAI <150 pkt								
CERTIFI q8w	16 (8)	R	34/72 (47%)	24/73 (33%)	1,83 [0,93; 3,58]	0,14 [-0,01; 0,30]	>0,05	
CERTIFI q8w	22 (14)	R	30/72 (42%)	20/73 (27%)	1,89 [0,94; 3,80]	0,14 [-0,01; 0,30]	0,03	
IM-UNITI q8w	52 (44)	R	68/128 (53%)	47/131 (36%)	2,03 [1,23; 3,33]	NNT = 6 [4; 19]	0,005	
IM-UNITI q12w	52 (44)	R	63/129 (49%)	47/131 (36%)	1,71 [1,04; 2,80]	NNT = 8 [5; 96]	0,04	
IM-UNITI q8w	100 (92) ^a	R	61/82 (74%) ^b	bd	ND	ND	ND	
IM-UNITI q12w	100 (92) ^a	R	61/84 (73%) ^c	bd	ND	ND	ND	
IM-UNITI q8w^d	52 (44)	R	23/56 (41%)	16/61 (26%)	1,96 [0,90; 4,28]	0,15 [-0,02; 0,32]	0,1	
IM-UNITI q12w^d	52 (44)	R	22/57 (39%)	16/61 (26%)	1,77 [0,81; 3,86]	0,12 [-0,04; 0,29]	0,14	

Badanie	OL (OLP) [tyg.]	Odpowiedź na indukcję	UST		BSC		UST vs BSC		
			n/N (%)		n/N (%)		OR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	p*
IM-UNITI q8w ^d	100 (92) ^a	R	19/27 (70%)		bd		ND	ND	ND
IM-UNITI q12w ^d	100 (92) ^a	R	19/32 (59%)		bd		ND	ND	ND

* Wartość p raportowana przez autorów badania; OLP – okres leczenia w fazie podtrzymania; R – responders

a) Na podstawie publikacji Sandborn 2018; dla okresu obserwacji 92 tyg, a więc po doliczeniu 8 tyg. terapii w fazie indukcji OB wynosi 100 tyg.

b) Pacjenci, którzy kontynuowali terapię UST q8w do 96 tyg. fazy podtrzymania: CDAI100 94%, remisja choroby 87%. Brak danych odnośnie do liczby pacjentów (N).

c) Pacjenci, którzy kontynuowali terapię UST q12w do 96 tyg. fazy podtrzymania: CDAI100 91%, remisja choroby 79%. Brak danych odnośnie do liczby pacjentów (N).

d) Wyniki dla podgrupy pacjentów z badania UNITI-1 (wszyscy pacjenci leczeni uprzednio ≥ 1 anty-TNF α). Badanie IM-UNITI obejmuje pacjentów włączonych do badania UNITI-1 (uwzględnionego w analizie), a także pacjentów włączonych do badania UNITI-2 (wykluczonego z analizy, ponieważ w kryteriach włączenia nie wymagano od pacjentów uprzedniego leczenia anty-TNF α).

Tabela 57.

Zmiana wartości wskaźnika CDAI w fazie podtrzymującej dla porównania UST vs BSC

Badanie	OL (OLP) [tyg.]	Odpowiedź na indukcję	UST		BSC		UST vs BSC		p*
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
CERTIFI q8w	16 (8)	R	72	WK: 179,1 (113,01) ^a	73	WK: 201,6 (112,16) ^b	-22,50 [-59,15; 14,05]	bd	
CERTIFI q8w	22 (14)	R	72	WK: 184,0 (116,73) ^a	73	WK: 233,6 (122,15) ^b	-49,60 [-77,98; -21,22]	0,001	
IM-UNITI q8w	52 (44)	R	128	-6,0 ^c	131	73,9 ^c	-79,9 ^d	bd	
IM-UNITI q12w	52 (44)	R	129	-10,8 ^c	131	73,9 ^c	-84,7 ^d	bd	
IM-UNITI q8w	100 (92) ^e	R	82	-40 ^c	bd	bd	ND	ND	
IM-UNITI q12w	100 (92) ^e	R	84	-34 ^c	bd	bd	ND	ND	

* Wartość p raportowana przez autorów badania; OLP – okres leczenia w fazie podtrzymania; WK – wartość końcowa; R – responders

a) Wartość końcowa (wartość wyjściowa fazy podtrzymania (w 8. tyg. terapii) wynosiła 176,6 (86,22)).

b) Wartość końcowa (wartość wyjściowa fazy podtrzymania (w 8. tyg. terapii) wynosiła 177,2 (89,10)).

c) Mediana.

d) Różnica pomiędzy medianami. Obliczenia własne.

e) Na podstawie publikacji Sandborn 2018; dla okresu obserwacji 92 tyg, a więc po doliczeniu 8 tyg. terapii w fazie indukcji OB wynosi 100 tyg.

Tabela 58.

Odpowiedź na leczenie oraz remisja choroby w fazie podtrzymania terapii ChLC dla porównania UST vs BSC

Lek	Badanie	OL [tyg.]	Odpowiedź na indukcję	UST vs BSC		
				n/N (%)	OR [95%CI]	
CDAI100: ≥ 100 pkt spadek wyniku w CDAI w podgrupie chorych po niepowodzeniu ≥ 1 anty-TNFα						
UST	IM-UNITI (UNITI-1) q8w i q12w	16 (8)	R	118/249 (47%)	bd	ND
Remisja choroby: CDAI <150 pkt w podgrupie chorych po niepowodzeniu ≥ 1 anty-TNFα						
UST	IM-UNITI (UNITI-1) q8w i q12w	16 (8)	R	60/249 (24%)	bd	ND

Na podstawie publikacji Colombel 2017a, b oraz 2018.

D.2.2. Jakość życia

Tabela 59.

Zmiana w jakości życia pacjentów ocenianej wg IBDQ i SF-36 w fazie podtrzymującej terapii ChLC dla porównania UST vs BSC

Badanie	OL (OLP) [tyg.]	Odpowiedź na indukcję	UST		BSC		UST vs BSC	p*
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
IBDQ								
CERTIFI q8w	22 (14)	R	69	WK: 158,8 (38,58) ^a	69	WK: 138,5 (39,71) ^a	20,30 [7,24; 33,36]	<0,001
IM-UNITI q8w	52 (44)	R	112	-9,9 (34,8) ^b	119	-21,5 (39,3) ^b	11,60 [2,04; 21,16]	<0,01
IM-UNITI q12w	52 (44)	R	119	-8,9 (43,1) ^b	119	-21,5 (39,3) ^b	12,60 [3,12; 22,08]	<0,001
IM-UNITI q8w	52 (44)	R	82	8,0 ^c	bd	bd	ND	bd
IM-UNITI q12w	52 (44)	R	84	5,0 ^c	bd	bd	ND	bd
IM-UNITI q8w	100 (92)	R	82	9,0 ^c	bd	bd	ND	bd
IM-UNITI q12w	100 (92)	R	84	3,5 ^c	bd	bd	ND	bd
SF-36, komponenta fizyczna (PCS)								
IM-UNITI q8w	52 (44)	R	121	-0,93 (7,1) ^b	121	-3,56 (9,3) ^b	2,63 [0,55; 4,71]	<0,01
IM-UNITI q12w	52 (44)	R	120	-2,3 (9,3)	121	-3,56 (9,3) ^b	1,26 [-1,09; 3,61]	bd
IM-UNITI q8w	52 (44)	R	75	0,88 ^c	bd	bd	ND	bd
IM-UNITI q12w	52 (44)	R	76	1,92 ^c	bd	bd	ND	bd
IM-UNITI q8w	100 (92)	R	75	2,93 ^c	bd	bd	ND	bd
IM-UNITI q12w	100 (92)	R	76	1,21 ^c	bd	bd	ND	bd
SF-36, komponenta psychiczna (MCS)								
IM-UNITI q8w	52 (44)	R	121	-1,7 (9,8) ^b	121	-4,4 (11,1) ^b	2,70 [0,06; 5,34]	<0,01
IM-UNITI q12w	52 (44)	R	120	-1,9 (12,7) ^b	121	-4,4 (11,1) ^b	2,50 [-0,51; 5,51]	<0,05
IM-UNITI q8w	52 (44)	R	75	2,00 ^c	bd	bd	ND	bd
IM-UNITI q12w	52 (44)	R	76	3,34 ^c	bd	bd	ND	bd
IM-UNITI q8w	100 (92)	R	75	2,51 ^c	bd	bd	ND	bd
IM-UNITI q12w	100 (92)	R	76	2,80 ^c	bd	bd	ND	bd

* Wartość p raportowana przez autorów badania; OLP – okres leczenia w fazie podtrzymania; WK – wartość końcowa; R – responders
a) Na podstawie publikacji Feagan 2017c; raportowano jedynie wynik w skali IBDQ w 22. tyg. – wartość końcowa; (wartość wyjściowa w 0. tyg. terapii wynosiła 115,5 (28,64) dla pacjentów zrandomizowanych do grupy UST oraz 119,5 (26,69) dla pacjentów zrandomizowanych do grupy BSC; nie odnaleziono danych dotyczących wartości wyjściowej fazy podtrzymania).
b) Na podstawie raportu NICE.
c) Dane pochodzące z publikacji Sandborn 2018, zmiana wyrażona medianą.

Tabela 60.

Zmiana jakości życia w poszczególnych domenach skali IBDQ w fazie podtrzymującej terapii ChLC dla porównania UST vs BSC

Badanie	OL [tyg.]	UST		BSC		UST vs BSC	p*
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Dolegliwości jelitowe							
IM-UNITI q8w	52 (44)	127	-3,0 (11,06)	131	-6,7 (11,62)	3,70 [0,93; 6,47]	<0,001

Badanie	OL [tyg.]	UST		BSC		UST vs BSC	p*
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
IM-UNITI q12w	52 (44)	128	-3,3 (12,26)	131	-6,7 (11,62)	3,40 [0,49; 6,31]	<0,010
Funkcjonowanie emocjonalne							
IM-UNITI q8w	44	127	-2,9 (13,42)	131	-6,6 (15,76)	3,70 [0,13; 7,27]	<0,010
IM-UNITI q12w	44	128	-2,6 (17,46)	131	-6,6 (15,76)	4,00 [-0,09; 8,09]	<0,010
Funkcjonowanie organizmu							
IM-UNITI q8w	44	128	-2,0 (6,19)	130	-4,2 (7,42)	2,20 [0,53; 3,87]	<0,010
IM-UNITI q12w	44	128	-2,3 (7,77)	130	-4,2 (7,42)	1,90 [0,05; 3,75]	<0,050
Funkcjonowanie społeczne							
IM-UNITI q8w	44	127	-1,8 (7,38)	131	-3,7 (7,67)	1,90 [0,06; 3,74]	<0,050
IM-UNITI q12w	44	128	-0,8 (8,49)	131	-3,7 (7,67)	2,90 [0,93; 4,87]	<0,001

Na podstawie publikacji Sands 2018.

Tabela 61.

Zmiana jakości życia w poszczególnych domenach kwestionariusza SF-36 w fazie podtrzymującej terapii ChLC dla porównania UST vs BSC

Badanie	OL [tyg.]	UST		BSC		UST vs BSC	p*
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Funkcjonowanie fizyczne							
IM-UNITI q8w	44	121	-0,4 (5,63)	122	-3,2 (8,42)	2,80 [1,00; 4,60]	<0,010
IM-UNITI q12w	44	121	-1,9 (7,94)	122	-3,2 (8,42)	1,30 [-0,76; 3,36]	bd
Ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego							
IM-UNITI q8w	44	121	-1,6 (8,79)	122	-4,8 (11,87)	3,10 [0,47; 5,73]	<0,010
IM-UNITI q12w	44	121	-2,9 (12,73)	122	-4,8 (11,87)	1,90 [-1,20; 5,00]	bd
Ból ciała							
IM-UNITI q8w	44	121	-1,7 (8,87)	122	-5,0 (10,61)	3,30 [0,84; 5,76]	<0,010
IM-UNITI q12w	44	121	-3,8 (11,73)	122	-5,0 (10,61)	1,20 [-1,61; 4,01]	bd
Ogólne zdrowie							
IM-UNITI q8w	44	121	-2,3 (10,18)	122	-0,6 (8,78)	-1,70 [-4,09; 0,69]	bd
IM-UNITI q12w	44	121	-0,1 (10,25)	122	-0,6 (8,78)	0,50 [-1,90; 2,90]	<0,050
Witalność							
IM-UNITI q8w	44	121	-2,9 (10,38)	122	-5,0 (11,77)	2,10 [-0,69; 4,89]	<0,050
IM-UNITI q12w	44	120	-2,4 (12,42)	122	-5,0 (11,77)	2,60 [-0,45; 5,65]	<0,050
Funkcjonowanie społeczne							
IM-UNITI q8w	44	121	-1,2 (10,06)	122	-4,2 (12,23)	3,00 [0,19; 5,81]	<0,050
IM-UNITI q12w	44	121	-2,3 (13,41)	122	-4,2 (12,23)	1,90 [-1,33; 5,13]	bd
Ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych							
IM-UNITI q8w	44	121	-1,4 (9,29)	122	-3,3 (11,59)	1,90 [-0,74; 4,54]	bd

Badanie	OL [tyg.]	UST		BSC		UST vs BSC	p*
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
IM-UNITI q12w	44	121	-1,8 (14,04)	122	-3,3 (11,59)	1,50 [-1,74; 4,74]	bd
Zdrowie psychiczne							
IM-UNITI q8w	44	121	-1,1 (9,85)	122	-4,9 (10,52)	3,80 [1,24; 6,36]	<0,001
IM-UNITI q12w	44	120	-2,3 (11,93)	122	-4,9 (10,52)	2,60 [-0,24; 5,44]	<0,010

Na podstawie publikacji Sands 2018.

Tabela 62.
Odsetek pacjentów uzyskujących istotną klinicznie poprawę w skali IBDQ i SF-36 w fazie podtrzymującej terapii ChLC dla porównania UST vs BSC

Badanie	OL (OLP) [tyg.]	Odpowiedź na indukcję	UST	BSC	UST vs BSC		p*
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	
≥16-punktowa zmiana w skali IBDQ							
CERTIFI q8w	22 (14)	R	47/69 (68%) ^a	31/69 (45%) ^a	2,62 [1,31; 5,24]	NNT = 5 [3; 15]	0,005
IM-UNITI q8w	52 (44)	R	76/112 (68%) ^b	60/119 (50%) ^b	2,08 [1,22; 3,55]	NNT = 6 [4; 21]	<0,05
IM-UNITI q12w	52 (44)	R	73/119 (61%) ^b	60/119 (50%) ^b	1,56 [0,93; 2,61]	0,11 [-0,02; 0,23]	bd
IM-UNITI q8w	100 (92)	R	63/82 (77%) ^c	bd	ND	ND	bd
IM-UNITI q12w	100 (92)	R	62/84 (74%) ^c	bd	ND	ND	bd
≥5-punktowa zmiana w skali SF-36, komponenta fizyczna (PCS)							
CERTIFI q8w	22 (14)	R	bd	bd	ND	ND	bd
IM-UNITI q8w	52 (44)	R	63/121 (52%) ^b	42/121 (35%) ^b	2,04 [1,22; 3,43]	NNT = 6 [4; 20]	<0,01
IM-UNITI q12w	52 (44)	R	50/120 (42%) ^b	42/121 (35%) ^b	1,34 [0,80; 2,26]	0,07 [-0,05; 0,19]	bd
IM-UNITI q8w	100 (92)	R	52/75 (69%) ^c	bd	ND	ND	bd
IM-UNITI q12w	100 (92)	R	45/76 (59%) ^c	bd	ND	ND	bd
≥5-punktowa zmiana w skali SF-36, komponenta psychiczna (MCS)							
CERTIFI q8w	22 (14)	R	bd	bd	ND	ND	bd
IM-UNITI q8w	52 (44)	R	58/121 (48%) ^b	35/121 (29%) ^b	2,26 [1,33; 3,85]	NNT = 6 [4; 15]	<0,01
IM-UNITI q12w	52 (44)	R	56/120 (47%) ^b	35/121 (29%) ^b	2,15 [1,26; 3,66]	NNT = 6 [4; 18]	<0,01
IM-UNITI q8w	100 (92)	R	47/75 (63%) ^c	bd	ND	ND	bd
IM-UNITI q12w	100 (92)	R	50/76 (66%) ^c	bd	ND	ND	bd

* Wartość p raportowana przez autorów badania; OLP – okres leczenia w fazie podtrzymania; R – responders

a) Na podstawie publikacji Feagan 2017c.

b) Na podstawie raportu NICE.

c) Na podstawie publikacji Sandborn 2018.

D.2.3. Bezpieczeństwo terapii

Tabela 63.
Bezpieczeństwo leczenia w fazie podtrzymania terapii ChLC dla porównania UST vs BSC

Badanie	OL (OLP) [tyg.]	UST	BSC	UST vs BSC		
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95%CI]	RD/NNH [95% CI]	p*
AE ogółem						
CERTIFI q8w	36 (28)	140/181 (77%)	151/183 (83%)	0,72 [0,43; 1,21]	-0,05 [-0,13; 0,03]	bd
IM-UNITI q8w	52 (44)	107/131 (82%)	111/133 (83%)	0,88 [0,47; 1,67]	-0,02 [-0,11; 0,07]	bd
IM-UNITI q12w	52 (44)	106/132 (80%)	111/133 (83%)	0,81 [0,43; 1,51]	-0,03 [-0,12; 0,06]	bd
SAE ogółem						
CERTIFI q8w	36 (28)	31/181 (17%)	33/183 (18%)	0,94 [0,55; 1,61]	-0,01 [-0,09; 0,07]	bd
IM-UNITI q8w	52 (44)	13/131 (10%)	20/133 (15%)	0,62 [0,30; 1,31]	-0,05 [-0,13; 0,03]	bd
IM-UNITI q12w	52 (44)	16/132 (12%)	20/133 (15%)	0,78 [0,38; 1,58]	-0,03 [-0,11; 0,05]	bd
Zgony						
CERTIFI q8w	36 (28)	0/181 (0%)	0/183 (0%)	ND	ND	ND
IM-UNITI q8w	52 (44)	0/131 (0%)	0/133 (0%)	ND	ND	ND
IM-UNITI q12w	52 (44)	0/132 (0%)	0/133 (0%)	ND	ND	ND
IM-UNITI q8w	52–104 (44–96)	2/354 (<1%) ^a	0/151 (0%) ^a	2,15 [0,10; 45,03]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
IM-UNITI q12w	52–104 (44–96)	1/213 (<1%) ^a	0/151 (0%) ^a	2,14 [0,09; 52,86]	0,005 [-0,01; 0,02]	bd
Zaprzestanie terapii z powodu AE						
CERTIFI q8w	36 (28)	8/181 (4%)	13/183 (7%)	0,60 [0,24; 1,50]	-0,03 [-0,07; 0,02]	bd
IM-UNITI q8w	52 (44)	4/131 (3%) ^d	8/133 (6%) ^d	0,49 [0,14; 1,68]	-0,03 [-0,08; 0,02]	bd
IM-UNITI q12w	52 (44)	10/132 (8%) ^d	8/133 (6%) ^d	1,28 [0,49; 3,35]	0,02 [-0,04; 0,08]	bd
AE związane z infuzją leku/AE w miejscu podania leku						
IM-UNITI q8w	52 (44)	9/131 (7%)	1/133 (1%)	9,74 [1,22; 77,99]	NNH = 16 [9; 64]	bd
IM-UNITI q12w	52 (44)	3/132 (2%)	1/133 (1%)	3,07 [0,32; 29,90]	0,02 [-0,01; 0,04]	bd
AE prowadzące do zgonu						
CERTIFI q8w	36 (28)	0/181 (0%)	0/183 (0%)	ND	ND	ND
IM-UNITI q8w	52 (44)	0/131 (0%)	0/133 (0%)	ND	ND	ND
IM-UNITI q12w	52 (44)	0/132 (0%)	0/133 (0%)	ND	ND	ND
Nowotwory złośliwe						
CERTIFI q8w	36 (28)	1/181 (1%) ^a	0/183 (0%)	3,05 [0,12; 75,36]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
IM-UNITI q8w	52 (44)	1/131 (1%)	1/133 (1%)	1,02 [0,06; 16,41]	0,0001 [-0,02; 0,02]	bd
IM-UNITI q12w	52 (44)	0/132 (0%)	1/133 (1%)	0,33 [0,01; 8,26]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Rak podstawnokomórkowy						
CERTIFI q8w	36 (28)	1/181 (1%)	0/183 (0%)	3,05 [0,12; 75,36]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
IM-UNITI q8w	52 (44)	1/131 (1%) ^c	1/133 (1%) ^c	1,02 [0,06; 16,41]	0,0001 [-0,02; 0,02]	bd
IM-UNITI q12w	52 (44)	0/132 (0%) ^c	1/133 (1%) ^c	0,33 [0,01; 8,26]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd

Badanie	OL (OLP) [tyg.]	UST	BSC	UST vs BSC		p*
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95%CI]	RD/NNH [95% CI]	
Zakażenia						
CERTIFI q8w	36 (28)	71/181 (39%)	73/183 (40%)	0,98 [0,76; 1,27]	-0,01 [-0,11; 0,09]	bd
IM-UNITI q8w	52 (44)	63/131 (48%)	66/133 (50%)	0,94 [0,58; 1,52]	-0,02 [-0,14; 0,11]	bd
IM-UNITI q12w	52 (44)	61/132 (46%)	66/133 (50%)	0,87 [0,54; 1,41]	-0,03 [-0,15; 0,09]	bd
Ciężkie zakażenia						
CERTIFI q8w	36 (28)	4/181 (2%)	7/183 (4%)	0,57 [0,16; 1,98]	-0,02 [-0,05; 0,02]	bd
IM-UNITI q8w	52 (44)	3/131 (2%)	3/133 (2%)	1,02 [0,20; 5,13]	0,0003 [-0,04; 0,04]	bd
IM-UNITI q12w	52 (44)	7/132 (5%)	3/133 (2%)	2,43 [0,61; 9,59]	0,03 [-0,02; 0,08]	bd
Gruźlica (tuberculosis)						
CERTIFI q8w	36 (28)	0/181 (0%)	0/183 (0%)	ND	ND	ND
IM-UNITI q8w	52 (44)	0/131 (0%)	1/133 (1%)	0,34 [0,01; 8,32]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
IM-UNITI q12w	52 (44)	0/132 (0%)	1/133 (1%)	0,33 [0,01; 8,26]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
IM-UNITI q8w	52–104 (44–96)	1/132 (<1%)	bd	ND	ND	ND
Zakażenia oportunistyczne						
IM-UNITI q8w	52 (44)	bd ^b	bd ^b	bd	bd	bd
IM-UNITI q12w	52 (44)	bd ^b	bd ^b	bd	bd	bd
IM-UNITI bd o dawkowaniu	52–104 (44–96)	1 ^b /263 (<1%) ^e	bd	ND	ND	ND
Zaostrzenie choroby Crohn'a						
CERTIFI q8w	36 (28)	28/181 (15%)	47/183 (26%)	0,53 [0,31; 0,89]	NNT = 10 [6; 51]	bd
IM-UNITI q8w	52 (44)	16/131 (12%)	19/133 (14%)	0,83 [0,41; 1,70]	-0,02 [-0,10; 0,06]	bd
IM-UNITI q12w	52 (44)	16/132 (12%)	19/133 (14%)	0,83 [0,41; 1,69]	-0,02 [-0,10; 0,06]	bd
Ból w miejscu podania						
bd						
Ból brzucha						
CERTIFI q8w	36 (28)	13/181 (7%)	19/183 (10%)	0,67 [0,32; 1,40]	-0,03 [-0,09; 0,03]	bd
IM-UNITI q8w	52 (44)	11/131 (8%)	16/133 (12%)	0,67 [0,30; 1,50]	-0,04 [-0,11; 0,04]	bd
IM-UNITI q12w	52 (44)	13/132 (10%)	16/133 (12%)	0,80 [0,37; 1,73]	-0,02 [-0,10; 0,05]	bd
Ból stawów						
CERTIFI q8w	36 (28)	10/181 (6%)	15/183 (8%)	0,65 [0,29; 1,50]	-0,03 [-0,08; 0,03]	bd
IM-UNITI q8w	52 (44)	18/131 (14%)	19/133 (14%)	0,96 [0,48; 1,92]	-0,01 [-0,09; 0,08]	bd
IM-UNITI q12w	52 (44)	22/132 (17%)	19/133 (14%)	1,20 [0,62; 2,34]	0,02 [-0,06; 0,11]	bd
Ból głowy						
IM-UNITI q8w	52 (44)	16/131 (12%)	15/133 (11%)	1,09 [0,52; 2,32]	0,01 [-0,07; 0,09]	bd
IM-UNITI q12w	52 (44)	15/132 (11%)	15/133 (11%)	1,01 [0,47; 2,16]	0,001 [-0,08; 0,08]	bd

Badanie	OL (OLP) [tyg.]	UST	BSC	UST vs BSC		p*
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95%CI]	RD/NNH [95% CI]	
Nudności						
CERTIFI q8w	36 (28)	11/181 (6%)	13/183 (7%)	0,85 [0,37; 1,94]	-0,01 [-0,06; 0,04]	bd
IM-UNITI q8w	52 (44)	4/131 (3%)	9/133 (7%)	0,43 [0,13; 1,45]	-0,04 [-0,09; 0,01]	bd
IM-UNITI q12w	52 (44)	10/132 (8%)	9/133 (7%)	1,13 [0,44; 2,88]	0,01 [-0,05; 0,07]	bd
Wymioty						
bd						
Biegunka						
bd						
Zmęczenie						
IM-UNITI q8w	52 (44)	6/131 (5%)	6/133 (5%)	1,02 [0,32; 3,24]	0,001 [-0,05; 0,05]	bd
IM-UNITI q12w	52 (44)	8/132 (6%)	6/133 (5%)	1,37 [0,46; 4,05]	0,02 [-0,04; 0,07]	bd
Zapalenie nosogardzieli						
CERTIFI q8w	36 (28)	11/181 (6%)	6/183 (3%)	1,91 [0,69; 5,28]	0,03 [-0,02; 0,07]	bd
IM-UNITI q8w	52 (44)	14/131 (11%)	10/133 (8%)	1,47 [0,63; 3,44]	0,03 [-0,04; 0,10]	bd
IM-UNITI q12w	52 (44)	17/132 (13%)	10/133 (8%)	1,82 [0,80; 4,13]	0,05 [-0,02; 0,13]	bd
Gorączka						
IM-UNITI q8w	52 (44)	8/131 (6%)	10/133 (8%)	0,80 [0,31; 2,10]	-0,01 [-0,07; 0,05]	bd
IM-UNITI q12w	52 (44)	11/132 (8%)	10/133 (8%)	1,12 [0,46; 2,73]	0,01 [-0,06; 0,07]	bd

Wyniki obejmują wyłącznie fazę podtrzymania (okres 8.–36. tyg. oraz 8.–52. tyg. odpowiednio w badaniach CERTIFI oraz IM-UNITI).

* Wartość p raportowana przez autorów badania; OLP – okres leczenia w fazie podtrzymania

a) Dane na podstawie Sandborn 2018 obejmujące wszystkich zrandomizowanych i niezrandomizowanych pacjentów (zarówno tych z odpowiedzią na leczenie indukcyjne jak i bez odpowiedzi na leczenie indukcyjne) którzy rozpoczęli leczenie w ramach długoterminowego przedłużenia badania. Dwa z trzech zgonów raportowanych u pacjentów przyjmujących UST były przypuszczalnie pochodzenia sercowo-naczyniowego, przyczyna trzeciego zgonu było samobójstwo. W grupie q12w wystąpił u pacjenta niezrandomizowanego po wycofaniu zgody na udział w badaniu.

b) Ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE).

c) Dodatkowo w populacji pacjentów, którzy zostali włączeni do nierandomizowanej części badania IM-UNITI (brak odpowiedzi na leczenie UST w fazie indukcji lub leczenie BSC w fazie indukcji) u 6 pacjentów odnotowano nieczerniakowego raka skóry (w tym raka podstawnokomórkowego oraz raka płaskonabłonkowego), a u 1 pacjenta odnotowano zakażenie oportunistyczne.

d) Na podstawie raportu NICE; wyniki przedstawiono jako *withdrawal due adverse events*; niejasne czy to zaprzestanie terapii z powodu AE, czy też ca kowita utrata pacjentów z badania z powodu AE.

e) Pacjent leczony UST w trakcie indukcji a następnie PLC w trakcie podtrzymania. Zakażenie oportunistyczne wystąpiło 440 dni po ekspozycji na UST.

Tabela 64.
Bezpieczeństwo stosowania długoterminowej terapii UST oraz BSC – przedłużenie badania IM-UNITI, 52.–104. tyg. terapii*

AE	UST		BSC	
	Okres obserwacji	Zdarzenie/100 pacjento-lat	Okres obserwacji	Zdarzenie/100 pacjento-lat
AE ogółem		82,9		91
SAE ogółem	536,8 pacjento-lat	14,16	115,4 pacjento-lat	18,2
Ciężkie zakażenia		3,73		4,33

* Dane dla pacjentów leczonych pomiędzy 44. a 96. tyg. terapii w przedłużeniu badania IM-UNITI, przyjęto założenie, że jest to 44. oraz 96. tydzień fazy podtrzymania, a więc są to wyniki raportowane pomiędzy 52. oraz 104. tyg. badania po uwzględnieniu także 8-tygodniowej fazy indukcji. Podczas terapii odnotowano 2 zgony (nagły zgon oraz uduszenie (asfiksja)) wśród pacjentów leczonych UST oraz 2 nowotwory (nowotwór jądra u pacjenta leczonego UST oraz tarczycy u pacjenta leczonego BSC).

Tabela 65.
Bezpieczeństwo stosowania długoterminowej terapii UST oraz BSC – przedłużenie badania IM-UNITI, 0–96. tyg. terapii

AE	UST			BSC
	UST8qw	UST12qw	UST razem	
Okres obserwacji (średnia)	93,8 tyg	93,4 tyg.	93,5 tyg.	84,1 tyg.
N	354	213	567	151
Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat [95%CI]				
AE ogółem	468,36 [451,68; 485,49]	413,70 [393,62; 434,55]	447,76 [434,87; 460,94]	484,39 [457,18; 512,80]
SAE ogółem	18,41 [15,22; 22,06]	19,51 [15,35; 24,46]	18,82 [16,26; 21,68]	19,24 [14,14; 25,59]
Zakażenia	120,51 [112,13; 129,36]	112,66 [102,30; 123,79]	117,55 [110,99; 124,40]	105 [93,14; 119,35]
Ciężkie zakażenia	2,99 [1,80; 4,67]	5,72 [3,59; 8,67]	4,02 [2,88; 5,45]	4,09 [1,96; 7,53]

Na podstawie publikacji Sandborn 2018.

Tabela 66.
Bezpieczeństwo stosowania długoterminowej terapii UST oraz BSC – przedłużenie badania IM-UNITI, 44–96. tyg. terapii

AE	UST			BSC
	UST8qw	UST12qw	UST razem	
Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat [95%CI]				
AE ogółem	bd	bd	401,27	371,84
SAE ogółem	bd	bd	24,27	19,56
Zakażenia	bd	bd	bd	bd
Ciężkie zakażenia	bd	bd	5,20	3,73
Nowotwory	bd	bd	0,37	2,60

Na podstawie publikacji Sandborn 2018.

Okres obserwacji: 536,8 pacjento-lata dla UST i 115,4 pacjento-lata dla PLC.

ANEKS E. SZCZEGÓLOWE WYNIKI PORÓWNIANIA ADA VS BSC

E.1. Faza indukcji

E.1.1. Skuteczność terapii

Tabela 67.
Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania ADA vs BSC

Badanie	OL [tyg.]	ADA	BSC	ADA vs BSC		
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	p*
CDAI100: ≥100 pkt. spadek wyniku w CDAI						
GAIN 160/80	2	58/159 (36%)	30/166 (18%)	2,60 [1,56; 4,34]	NNT = 6 [4; 12]	bd
GAIN 160/80	4	61/159 (38%)	41/166 (25%)	1,90 [1,18; 3,05]	NNT = 8 [5; 28]	bd
Watanabe 2012 160/80 ^a	4	8/19 (42%)	2/13 (15%)	4,00 [0,69; 23,26]	0,27 [-0,03; 0,56]	bd
Watanabe 2012 80/40 ^a	4	9/20 (45%)	2/13 (15%)	4,50 [0,79; 25,77]	NNT = 4 [2; 346]	bd
CDAI70: ≥70 pkt. spadek wyniku w CDAI						
GAIN 160/80	2	83/159 (52%)	54/166 (33%)	2,27 [1,44; 3,55]	NNT = 6 [4; 11]	bd
GAIN 160/80	4	82/159 (52%)	56/166 (34%)	2,09 [1,34; 3,27]	NNT = 6 [4; 14]	bd
Watanabe 2012 160/80 ^a	4	12/19 (63%)	5/13 (39%)	2,74 [0,64; 11,75]	0,25 [-0,10; 0,59]	bd
Watanabe 2012 80/40 ^a	4	10/20 (50%)	5/13 (39%)	1,60 [0,39; 6,62]	0,12 [-0,23; 0,46]	bd
Remisja choroby: CDAI <150						
GAIN 160/80	2	34/159 (21%)	10/166 (6%)	4,24 [2,02; 8,92]	NNT = 7 [5; 13]	bd
GAIN 160/80	4	34/159 (21%)	12/166 (7%)	3,49 [1,73; 7,02]	NNT = 8 [5; 16]	<0,001
Watanabe 2012 160/80 ^a	4	5/19 (26%)	1/13 (8%)	4,29 [0,44; 41,95]	0,19 [-0,06; 0,43]	bd
Watanabe 2012 80/40 ^a	4	2/20 (10%)	1/13 (8%)	1,33 [0,11; 16,39]	0,02 [-0,17; 0,22]	bd

* Wartość p raportowana przez autorów badania

a) Wyniki analizy *post-hoc* dla podgrupy chorych leczonych uprzednio ≥1. anty-TNFα; populacja azjatycka (Japończycy).

Tabela 68.
Zmiana wartości wskaźnika CDAI w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania ADA vs BSC

Badanie	OL [tyg.]	ADA		BSC		ADA vs BSC	p*
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
GAIN 160/80	2	159	WK: 232,0 (bd) ^a	166	WK: 281,0 (bd) ^b	-49 [bd]	bd
GAIN 160/80	4	159	WK: 226,0 (bd) ^c	166	WK: 264,0 (bd) ^d	-38 [bd]	bd

* Wartość p raportowana przez autorów badania; WK – wartość końcowa

a) Wartość końcowa (wartość wyjściowa wynosiła 313,0 (bd)), oprócz średniej z wykresu odczytano także wartości 216,34; 234,38, jednak w publikacji nie wskazano czy podane wartości to SE, SD czy 95%CI.

b) Wartość końcowa (wartość wyjściowa wynosiła 313,0 (bd)), oprócz średniej z wykresu odczytano także wartości 264,46; 293,26, jednak w publikacji nie wskazano czy podane wartości to SE, SD czy 95%CI.

c) Wartość końcowa (wartość wyjściowa wynosiła 313,0 (bd)), oprócz średniej z wykresu odczytano także wartości 210,66; 239,45, jednak w publikacji nie wskazano czy podane wartości to SE, SD czy 95%CI.

d) Wartość końcowa (wartość wyjściowa wynosiła 313,0 (bd)), oprócz średniej z wykresu odczytano także wartości 251,96; 278,10, jednak w publikacji nie wskazano czy podane wartości to SE, SD czy 95%CI.

E.1.2. Jakość życia

Tabela 69.

Zmiana w jakości życia pacjentów ocenianej wg IBDQ i SF-36 w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania ADA vs BSC

Badanie	OL [tyg.]	ADA		BSC		ADA vs BSC	p*
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
IBDQ							
GAIN 160/80	4	159	30,2 (30,75) ^b	166	15,1 (26,99) ^b	15,10 [8,80; 21,40]	≤0,05
Watanabe 2012 160/80 ^a	4	bd	bd	bd	bd	bd	NS
SF-36, komponenta fizyczna (PCS)							
GAIN 160/80	4	153	5,7 (8,15) ^b	159	3,5 (6,76) ^b	2,20 [0,54; 3,86]	bd
Watanabe 2012 160/80 ^a	4	bd	bd	bd	bd	bd	NS
SF-36, komponenta psychiczna (MCS)							
Watanabe 2012 160/80 ^a	4	33	6,2 (bd)	23	-1,6 (bd)	7,8 [bd]	0,0005
Watanabe 2012 80/40 ^a	4	34	5,5 (bd)	23	-1,6 (bd)	7,1 [bd]	0,0002

* Wartość p raportowana przez autorów badania

a) Wynik dla populacji ogólnej obejmującej chorych nieleczonych, oraz leczonych uprzednio ≥1. anty-TNFα (58%); populacja azjatycka (Japończycy).

b) Na podstawie podsumowania raportu CSR.

E.1.3. Bezpieczeństwo terapii

Tabela 70.

Bezpieczeństwo leczenia w fazie podtrzymania terapii ChLC dla porównania ADA vs BSC

Badanie	OL [tyg.]	ADA	BSC	ADA vs BSC		p*
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	
AE ogółem						
GAIN 160/80	4	91/159 (57%)	121/166 (73%)	0,50 [0,31; 0,79]	NNT = 7 [4; 19]	bd
Watanabe 2012 160/80 ^a	4	17/33 (52%)	12/23 (52%)	0,97 [0,34; 2,83]	-0,01 [-0,27; 0,26]	bd
Watanabe 2012 80/40 ^a	4	20/34 (59%)	12/23 (52%)	1,31 [0,45; 3,80]	0,07 [-0,20; 0,33]	bd
SAE ogółem						
GAIN 160/80	4	2/159 (1%)	8/166 (5%)	0,25 [0,05; 1,20]	-0,04 [-0,07; 0,001]	bd
Watanabe 2012 160/80 ^a	4	1/33 (3%)	2/23 (9%)	0,33 [0,03; 3,85]	-0,06 [-0,19; 0,07]	bd
Watanabe 2012 80/40 ^a	4	3/34 (9%)	2/23 (9%)	1,02 [0,16; 6,61]	0,001 [-0,15; 0,15]	bd
Zgony						
GAIN 160/80	4	0/159 (0%)	0/166 (0%)	ND	ND	ND
Watanabe 2012 160/80 ^a	4	0/33 (0%)	0/23 (0%)	ND	ND	ND
Watanabe 2012 80/40 ^a	4	0/34 (0%)	0/23 (0%)	ND	ND	ND
Zaprzestanie terapii z powodu AE						
GAIN 160/80	4	2/159 (1%)	4/166 (2%)	0,52 [0,09; 2,86]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
Watanabe 2012 160/80 ^a	4	1/33 (3%)	1/23 (4%)	0,69 [0,04; 11,59]	-0,01 [-0,11; 0,09]	bd

Badanie	OL [tyg.]	ADA	BSC	ADA vs BSC		p*
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	
Watanabe 2012 80/40^a	4	2/34 (6%)	1/23 (4%)	1,38 [0,12; 16,11]	0,02 [-0,10; 0,13]	bd
AE związane z infuzją leku/AE w miejscu podania leku						
GAIN 160/80	4	17/159 (11%)	17/166 (10%)	1,05 [0,52; 2,14]	0,005 [-0,06; 0,07]	bd
AE prowadzące do zgonu						
GAIN 160/80	4	0/159 (0%)	0/166 (0%)	ND	ND	ND
Watanabe 2012 160/80^a	4	0/33 (0%)	0/23 (0%)	ND	ND	ND
Watanabe 2012 80/40^a	4	0/34 (0%)	0/23 (0%)	ND	ND	ND
Nowotwory złośliwe						
GAIN 160/80	4	0/159 (0%) ^p	0/166 (0%) ^p	ND	ND	ND
Watanabe 2012 160/80^a	4	0/33 (0%)	0/23 (0%)	ND	ND	ND
Watanabe 2012 80/40^a	4	1/34 (3%)	0/23 (0%)	2,10 [0,08; 53,94]	0,03 [-0,06; 0,12]	bd
Zakażenia						
GAIN 160/80	4	26/159 (16%)	39/166 (24%)	0,64 [0,37; 1,11]	-0,07 [-0,16; 0,01]	bd
Watanabe 2012 160/80^a	4	4/33 (12%)	2/23 (9%)	1,45 [0,24; 8,66]	0,03 [-0,13; 0,19]	bd
Watanabe 2012 80/40^a	4	5/34 (15%)	2/23 (9%)	1,81 [0,32; 10,25]	0,06 [-0,11; 0,23]	bd
Ciężkie zakażenia						
GAIN 160/80	4	0/159 (0%)	4/166 (2%)	0,11 [0,01; 2,12]	-0,02 [-0,05; 0,002]	bd
Watanabe 2012 160/80^a	4	0/33 (0%)	0/23 (0%)	ND	ND	ND
Watanabe 2012 80/40^a	4	1/34 (3%)	0/23 (0%)	2,10 [0,08; 53,94]	0,03 [-0,06; 0,12]	bd
Gruźlica (tuberculosis)						
GAIN 160/80	4	0/159 (0%)	0/166 (0%)	ND	ND	ND
Watanabe 2012 160/80^a	4	0/33 (0%)	0/23 (0%)	ND	ND	ND
Watanabe 2012 80/40^a	4	0/34 (0%)	0/23 (0%)	ND	ND	ND
Zakażenia oportunistyczne						
GAIN 160/80	4	0/159 (0%)	0/166 (0%)	ND	ND	ND
Watanabe 2012 160/80^a	4	1/33 (3%)	0/23 (0%)	2,17 [0,08; 55,63]	0,03 [-0,06; 0,12]	bd
Watanabe 2012 80/40^a	4	0/34 (0%)	0/23 (0%)	ND	ND	ND
Zaostrzenie choroby Crohn'a						
GAIN 160/80	4	2/159 (1%)	15/166 (9%)	0,13 [0,03; 0,57]	NNT = 13 [9; 33]	bd
Ból w miejscu podania						
GAIN 160/80	4	1/159 (1%)	4/166 (2%)	0,26 [0,03; 2,32]	-0,02 [-0,04; 0,01]	bd
Watanabe 2012 160/80^a	4	4/33 (12%)	2/23 (9%)	1,45 [0,24; 8,66]	0,03 [-0,13; 0,19]	bd
Watanabe 2012 80/40^a	4	5/34 (15%)	2/23 (9%)	1,81 [0,32; 10,25]	0,06 [-0,11; 0,23]	bd
Ból brzucha						
GAIN 160/80	4	9/159 (6%)	12/166 (7%)	0,77 [0,32; 1,88]	-0,02 [-0,07; 0,04]	bd

Badanie	OL [tyg.]	ADA	BSC	ADA vs BSC		p*
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	
Ból stawów						
GAIN 160/80	4	9/159 (6%)	3/166 (2%)	3,26 [0,87; 12,27]	0,04 [-0,00; 0,08]	bd
Ból głowy						
GAIN 160/80	4	8/159 (5%)	12/166 (7%)	0,68 [0,27; 1,71]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd
Nudności						
bd						
Wymioty						
bd						
Biegunka						
bd						
Zmęczenie						
GAIN 160/80	4	7/159 (4%)	9/166 (5%)	0,80 [0,29; 2,21]	-0,01 [-0,06; 0,04]	bd
Zapalenie nosogardzieli						
bd						
Gorączka						
bd						

* Wartość p raportowana przez autorów badania

a) Wynik dla populacji ogólnej obejmującej chorych nieleczonych, oraz leczonych uprzednio ≥ 1 . anty-TNF α (58%); populacja azjatycka (Japończycy). Raportowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE).

b) Brak guzów litych oraz nowotworów hematologicznych.

E.2. Faza podtrzymania

E.2.1. Skuteczność terapii

Tabela 71.

Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w fazie podtrzymania terapii ChLC dla porównania ADA vs BSC

Badanie	OL (OLP) [tyg.]	Odpowiedź na indukcję	ADA	BSC	ADA vs BSC		p*
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	
CDAI100: ≥ 100 pkt. spadek wyniku w CDAI							
EXTEND EOW	12 (8)	R + NR	38/64 (59%)	35/65 (54%)	1,25 [0,62; 2,52]	0,06 [-0,12; 0,23]	bd
GAIN/ADHERE	12 (8)	R + NR	94/154 (61%)	77/156 (49%)	1,61 [1,02; 2,52]	NNT = 9 [5; 146]	bd
Watanabe 2012 EOW^a	12 (8)	R	14/21 (66%)	5/22 (22%)	6,80 [1,77; 26,18]	NNT = 3 [2; 6]	<0,01
GAIN/ADHERE	48 (44)	R + NR	74/154 (48%)	66/156 (42%)	1,26 [0,81; 1,97]	0,06 [-0,05; 0,17]	bd
CHARM/ADHERE EOW	56 (52)	R	71/172 (41%)	28/170 (16%)	3,57 [2,15; 5,92]	NNT = 5 [3; 7]	<0,001

Badanie	OL (OLP) [tyg.]	Odpowiedź na indukcję	ADA	BSC	ADA vs BSC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	p*
CHARM/ADHERE EOW	56 (52)	R + NR	155/260 (60%) ^b	145/261 (56%) ^b	1,18 [0,83; 1,67]	0,04 [-0,04; 0,13]	bd
CHARM/ADHERE EW	56 (52)	R	75/157 (48%)	28/170 (16%)	4,64 [2,78; 7,74]	NNT = 4 [3; 5]	<0,001
CHARM/ADHERE EW	56 (52)	R + NR	162/257 (63%) ^b	145/261 (56%) ^b	1,36 [0,96; 1,94]	0,07 [-0,01; 0,16]	bd
EXTEND EOW	52 (48)	R + NR	23/64 (36%)	9/65 (14%)	3,49 [1,46; 8,33]	NNT = 5 [3; 14]	0,004
Watanabe 2012 EOW ^a	56 (52)	R	8/21 (38%)	2/22 (9%)	6,15 [1,12; 33,67]	NNT = 4 [2; 20]	<0,05
CHARM/ADHERE EOW	92 (88)	R + NR	147/260 (57%) ^b	146/261 (56%) ^b	1,02 [0,72; 1,45]	0,01 [-0,08; 0,09]	bd
CHARM/ADHERE EW	92 (88)	R + NR	165/257 (64%) ^b	146/261 (56%) ^b	1,41 [0,99; 2,01]	0,08 [-0,00; 0,17]	bd
GAIN/ADHERE	96 (92)	R + NR	56/154 (36%)	54/156 (35%)	1,08 [0,68; 1,72]	0,02 [-0,09; 0,12]	bd
CHARM/ADHERE EOW	116 (112)	R + NR	151/260 (58%) ^b	140/261 (54%) ^b	1,20 [0,85; 1,69]	0,04 [-0,04; 0,13]	bd
CHARM/ADHERE EW	116 (112)	R + NR	161/257 (63%) ^b	140/261 (54%) ^b	1,45 [1,02; 2,06]	NNT = 12 [6; 184]	bd
CDAI70: ≥70 pkt. spadek wyniku w CDAI							
EXTEND EOW	12 (8)	R + NR	42/64 (66%)	42/65 (65%)	1,05 [0,51; 2,16]	0,01 [-0,15; 0,17]	bd
GAIN/ADHERE	12 (8)	R + NR	108/154 (70%)	93/156 (60%)	1,47 [0,91; 2,35]	0,09 [-0,02; 0,19]	bd
Watanabe 2012 EOW ^a	12 (8)	R	14/21 (67%)	5/22 (23%)	6,80 [1,77; 26,18]	NNT = 3 [2; 6]	<0,01
GAIN/ADHERE	48 (44)	R + NR	88/154 (57%)	76/156 (49%)	1,40 [0,90; 2,20]	0,08 [-0,03; 0,19]	bd
CHARM/ADHERE EOW	56 (52)	R	74/172 (43%)	30/170 (18%)	3,52 [2,14; 5,79]	NNT = 4 [3; 7]	<0,001
CHARM/ADHERE EOW	56 (52)	R + NR	170/260 (65%) ^b	165/261 (63%) ^b	1,10 [0,77; 1,57]	0,02 [-0,06; 0,10]	bd
CHARM/ADHERE EW	56 (52)	R	77/157 (49%)	30/170 (18%)	4,49 [2,72; 7,43]	NNT = 4 [3; 5]	<0,001
CHARM/ADHERE EW	56 (52)	R + NR	179/257 (70%) ^b	165/261 (63%) ^b	1,34 [0,93; 1,93]	0,06 [-0,02; 0,15]	bd
EXTEND EOW	52 (48)	R + NR	26/64 (41%)	9/65 (14%)	4,26 [1,80; 10,09]	NNT = 4 [3; 9]	<0,001
Watanabe 2012 EOW ^a	56 (52)	R	9/21 (43%)	2/22 (9%)	7,50 [1,38; 40,69]	NNT = 3 [2; 11]	<0,01
CHARM/ADHERE EOW	92 (88)	R + NR	162/260 (62%) ^b	167/261 (64%) ^b	0,93 [0,65; 1,33]	-0,02 [-0,10; 0,07]	bd
CHARM/ADHERE EW	92 (88)	R + NR	180/257 (70%) ^b	167/261 (64%) ^b	1,32 [0,91; 1,90]	0,06 [-0,02; 0,14]	bd
GAIN/ADHERE	96 (92)	R + NR	61/154 (40%)	60/156 (39%)	1,05 [0,66; 1,66]	0,01 [-0,10; 0,12]	bd

Badanie	OL (OLP) [tyg.]	Odpowiedź na indukcję	ADA	BSC	ADA vs BSC		p*
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	
CHARM/ADHERE EOW	116 (112)	R + NR	168/260 (65%) ^b	162/261 (62%) ^b	1,12 [0,78; 1,59]	0,03 [-0,06; 0,11]	bd
CHARM/ADHERE EW	116 (112)	R + NR	175/257 (68%) ^b	162/261 (62%) ^b	1,30 [0,91; 1,87]	0,06 [-0,02; 0,14]	bd
Remisja choroby: CDAI <150							
CHARM/ADHERE EOW	12 (8)	R	89/172 (52%)	46/170 (27%)	2,89 [1,84; 4,54]	NNT = 5 [3; 7]	0,001
CHARM/ADHERE EW	12 (8)	R	77/157 (49%)	46/170 (27%)	2,59 [1,64; 4,11]	NNT = 5 [4; 9]	0,001
GAIN/ADHERE	12 (8)	R + NR	50/154 (33%)	50/156 (32%)	1,02 [0,63; 1,64]	0,004 [-0,10; 0,11]	bd
EXTEND EOW	12 (8)	R + NR	30/64 (47%)	18/65 (28%)	2,30 [1,11; 4,79]	NNT = 6 [3; 36]	0,021
Watanabe 2012 EOW ^a	12 (8)	R	10/21 (48%)	4/22 (18%)	4,09 [1,03; 16,28]	NNT = 4 [2; 38]	<0,05
GAIN/ADHERE	48 (44)	R + NR	49/154 (32%)	43/156 (28%)	1,23 [0,75; 2,00]	0,04 [-0,06; 0,14]	bd
CHARM/ADHERE EOW	56 (52)	R	62/172 (36%)	20/170 (12%)	4,23 [2,41; 7,41]	NNT = 5 [4; 7]	0,001
CHARM/ADHERE EOW	56 (52)	R + NR	120/260 (46%) ^b	93/261 (36%) ^b	1,55 [1,09; 2,20]	NNT = 10 [6; 48]	bd
CHARM/ADHERE EW	56 (52)	R	65/157 (41%)	20/170 (12%)	5,30 [3,01; 9,32]	NNT = 4 [3; 5]	0,001
CHARM/ADHERE EW	56 (52)	R + NR	124/257 (48%) ^b	93/261 (36%) ^b	1,68 [1,18; 2,40]	NNT = 8 [5; 24]	bd
EXTEND EOW	52 (48)	R + NR	21/64 (33%)	6/65 (9%)	4,80 [1,79; 12,91]	NNT = 5 [3; 10]	0,001
Watanabe 2012 EOW ^a	56 (52)	R	8/21 (38%)	2/22 (9%)	6,15 [1,12; 33,67]	NNT = 4 [2; 20]	<0,05
CHARM/ADHERE EOW	92 (88)	R + NR	108/260 (42%) ^b	94/261 (36%) ^b	1,26 [0,89; 1,80]	0,06 [-0,03; 0,14]	bd
CHARM/ADHERE EW	92 (88)	R + NR	134/257 (52%) ^b	94/261 (36%) ^b	1,94 [1,36; 2,75]	NNT = 7 [5; 14]	bd
GAIN/ADHERE	96 (94)	R + NR	44/154 (29%)	38/156 (24%)	1,24 [0,75; 2,06]	0,04 [-0,06; 0,14]	bd
CHARM/ADHERE EOW	116 (112)	R + NR	109/260 (42%) ^b	98/261 (38%) ^b	1,20 [0,84; 1,71]	0,04 [-0,04; 0,13]	bd
CHARM/ADHERE EW	116 (112)	R + NR	128/257 (50%) ^b	98/261 (38%) ^b	1,65 [1,16; 2,34]	NNT = 9 [5; 27]	bd
Remisja choroby: CDAI <150; podgrupa pacjentów leczonych uprzednio ≥1. anty-TNFα							
CHARM/ADHERE EOW	56 (52)	R	26/85 (31%)	8/81 (10%)	4,02 [1,70; 9,54]	NNT = 5 [4; 12]	bd
CHARM/ADHERE EW	56 (52)	R	24/71 (34%)	8/81 (10%)	4,66 [1,93; 11,24]	NNT = 5 [3; 9]	bd

* Wartość p raportowana przez autorów badania; R – responders, NR – non-responders; OLP – okres leczenia w fazie podtrzymania

a) Wynik dla populacji ogólnej obejmującej chorych nieleczonych, oraz leczonych uprzednio ≥1. anty-TNFα (58%); populacja azjatycka (Japończycy).

b) Na podstawie publikacji Panaccione 2010.

Tabela 72.
Zmiana wartości wskaźnika CDAI w fazie podtrzymania dla porównania ADA vs BSC

Badanie	OL (OLP) [tyg.]	Odpowiedź na indukcję	ADA		BSC		ADA vs BSC	p*
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
CHARM/ADHERE EOW	12 (8)	R	172	WK: 125,98 (bd) ^b	170	WK: 197,78 (bd) ^c	-71,8 [bd]	bd
CHARM/ADHERE EW	12 (8)	R	157	WK: 135,59 (bd) ^d	170	WK: 197,78 (bd) ^c	-62,19 [bd]	bd
CHARM/ADHERE EOW	56 (52)	R	172	WK: 56,43 (bd) ^b	170	WK: 94,88 (bd) ^c	-38,45 [bd]	bd
CHARM/ADHERE EOW	56 (52)	R + NR	260	WK: 163,47 (bd) ^e	261	WK: 196,95 (bd) ^e	-33,48 [bd]	bd
CHARM/ADHERE EW	56 (52)	R	157	WK: 41,73 (bd) ^d	170	WK: 94,88 (bd) ^c	-53,15 [bd]	bd
CHARM/ADHERE EW	56 (52)	R + NR	257	WK: 154,60 (bd) ^f	261	WK: 196,95 (bd) ^e	-42,35 [bd]	bd
Watanabe 2012 EOW ^a	56 (52)	R	21	-83,7 (bd)	22	-9,1 (bd)	-74,6 [bd]	bd
CHARM/ADHERE EOW	92 (88)	R + NR	260	WK: 181,19 (bd) ^e	261	WK: 196,46 (bd) ^e	-15,27 [bd]	bd
CHARM/ADHERE EW	92 (88)	R + NR	257	WK: 142,79 (bd) ^f	261	WK: 196,46 (bd) ^e	-53,67 [bd]	bd
CHARM/ADHERE EOW	116 (112)	R + NR	260	WK: 178,24 (bd) ^e	261	WK: 201,87 (bd) ^e	-23,63 [bd]	bd
CHARM/ADHERE EW	116 (112)	R + NR	257	WK: 148,69 (bd) ^f	261	WK: 201,87 (bd) ^e	-53,18 [bd]	bd

* Wartość p raportowana przez autorów badania; R – responders, NR – non-responders; WK – wartość końcowa; OLP – okres leczenia w fazie podtrzymania

a) Wynik dla populacji ogólnej obejmującej chorych nieleczonych, oraz leczonych uprzednio ≥ 1 . anty-TNF α (58%); populacja azjatycka (Japończycy).

b) Wartość końcowa (wartość wyjściowa fazy podtrzymania (w 4. tyg. terapii) wynosiła 124,85).

c) Wartość końcowa (wartość wyjściowa fazy podtrzymania (w 4. tyg. terapii) wynosiła 142,94).

d) Wartość końcowa (wartość wyjściowa fazy podtrzymania (w 4. tyg. terapii) wynosiła 135,59).

e) Na podstawie publikacji Panaccione 2010; mediana, wartość końcowa (wartość wyjściowa fazy podtrzymania (w 4. tyg. terapii) wynosiła 194,97).

f) Na podstawie publikacji Panaccione 2010; mediana, wartość końcowa (wartość wyjściowa fazy podtrzymania (w 4. tyg. terapii) wynosiła 202,08).

E.2.2. Jakość życia

Tabela 73.
Zmiana w jakości życia pacjentów ocenianej wg IBDQ i SF-36 w fazie podtrzymania terapii ChLC dla porównania ADA vs BSC

Badanie	OL (OLP) [tyg.]	Odpowiedź na indukcję	ADA		BSC		ADA vs BSC	p*
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
IBDQ								
CHARM/ADHERE EOW	56 (52)	R	bd	WK: 187,46 (bd) ^h	bd	WK: 144,04 (bd) ⁱ	43,42 [bd]	<0,0001
CHARM/ADHERE EOW	56 (52)	R + NR	260	WK: 157,28 (bd) ^e	261	WK: 125,92 (bd) ^f	31,36 [bd]	bd
CHARM/ADHERE EW	56 (52)	R	bd	WK: 177,08 (bd) ^j	bd	WK: 144,04 (bd) ⁱ	33,04 [bd]	<0,01
CHARM/ADHERE EW	56 (52)	R + NR	257	WK: 163,55 (bd) ^g	261	WK: 125,92 (bd) ^f	37,63 [bd]	bd
Watanabe 2012 EOW ^a	56 (52)	R	16	27,8 (32,44) ^b	14	1,8 (35,42) ^b	26,00 [1,57; 50,43]	bd

Badanie	OL (OLP) [tyg.]	Odpowiedź na indukcję	ADA		BSC		ADA vs BSC	p*
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
SF-36, komponenta fizyczna (PCS)								
Watanabe 2012 EOW^a	56 (52)	R	16	4,4 (9,09) ^c	14	0,2 (6,31) ^c	4,20 [-1,35; 9,75]	bd
SF-36, komponenta psychiczna (MCS)								
Watanabe 2012 EOW^a	56 (52)	R	16	9,6 (8,37) ^d	14	0,3 (14,15) ^d	9,30 [0,83; 17,77]	bd

* Wartość p raportowana przez autorów badania; R – responders, NR – non-responders; WK – wartość końcowa; OLP – okres leczenia w fazie podtrzymania

a) Wynik dla populacji ogólnej obejmującej chorych nieleczonych, oraz leczonych uprzednio ≥ 1 . anty-TNF α (58%); populacja azjatycka (Japończycy).

b) Dane z raportu clinicaltrials.gov. W publikacji głównej przedstawiono jedynie średnie zmiany (nieznaczne różnice: 27,9 dla ADA oraz 1,8 dla BSC).

c) Dane z raportu clinicaltrials.gov.

d) Dane z raportu clinicaltrials.gov. W publikacji głównej przedstawiono jedynie średnie zmiany (te same wartości).

e) Na podstawie publikacji Panaccione 2010; mediana, wartość końcowa (wartość wyjściowa fazy podtrzymania (w 4. tyg. terapii) wynosiła 152,05).

f) Na podstawie publikacji Panaccione 2010; mediana, wartość końcowa (wartość wyjściowa fazy podtrzymania (w 4. tyg. terapii) wynosiła 142,64).

g) Na podstawie publikacji Panaccione 2010; mediana, wartość końcowa (wartość wyjściowa fazy podtrzymania (w 4. tyg. terapii) wynosiła 137,07).

h) Na podstawie publikacji Loftus 2008. Wartość końcowa (wartość wyjściowa fazy podtrzymania (w 4. tyg. terapii) wynosiła 171,90).

i) Na podstawie publikacji Loftus 2008. Wartość końcowa (wartość wyjściowa fazy podtrzymania (w 4. tyg. terapii) wynosiła 166,16).

j) Na podstawie publikacji Loftus 2008. Wartość końcowa (wartość wyjściowa fazy podtrzymania (w 4. tyg. terapii) wynosiła 162,34).

E.2.3. Bezpieczeństwo terapii

Tabela 74.

Bezpieczeństwo leczenia w fazie podtrzymania terapii ChLC dla porównania ADA vs BSC

Badanie	OL (OLP) [tyg.]	ADA	BSC	ADA vs BSC		p*
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95%CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	
AE ogółem						
CHARM/ADHERE EOW	56 (52)	231/260 (89%)	221/261 (85%)	1,44 [0,86; 2,41]	0,04 [-0,02; 0,10]	bd
CHARM/ADHERE EW	56 (52)	220/257 (86%)	221/261 (85%)	1,08 [0,66; 1,75]	0,01 [-0,05; 0,07]	bd
EXTEND EOW	52 (48)	61/64 (95%)	55/65 (85%)	3,70 [0,97; 14,13]	NNH = 9 [4; 195]	0,08
Watanabe 2012 EOW^a	56 (52)	20/25 (80%)	21/25 (84%)	0,76 [0,18; 3,25]	-0,04 [-0,25; 0,17]	bd
SAE ogółem						
CHARM/ADHERE EOW	56 (52)	24/260 (9%)	40/261 (15%)	0,56 [0,33; 0,96]	NNT = 17 [9; 207]	<0,05
CHARM/ADHERE EW	56 (52)	21/257 (8%)	40/261 (15%)	0,49 [0,28; 0,86]	NNT = 14 [8; 61]	<0,05
EXTEND EOW	52 (48)	4/64 (6%)	5/65 (8%)	0,80 [0,20; 3,13]	-0,01 [-0,10; 0,07]	1,00
Watanabe 2012 EOW^a	56 (52)	2/25 (8%)	6/25 (24%)	0,28 [0,05; 1,53]	-0,16 [-0,36; 0,04]	bd
Zgony						
CHARM/ADHERE EOW	56 (52)	0/260 (0%)	0/261 (0%)	ND	ND	ND
CHARM/ADHERE EW	56 (52)	0/257 (0%)	0/261 (0%)	ND	ND	ND
EXTEND EOW	52 (48)	0/64 (0%)	0/65 (0%)	ND	ND	ND
Watanabe 2012 EOW^a	56 (52)	0/25 (0%)	0/25 (0%)	ND	ND	ND

Badanie	OL (OLP) [tyg.]	ADA		BSC		ADA vs BSC	
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95%CI]	RD/NNH/NNNT [95% CI]	p*	
Zaprzestanie terapii z powodu AE							
EXTEND EOW	52 (48)	7/64 (11%)	5/65 (8%)	1,47 [0,44; 4,91]	0,03 [-0,07; 0,13]	0,56	
Watanabe 2012 EOW ^a	56 (52)	1/25 (4%)	6/25 (24%)	0,13 [0,01; 1,19]	NNT = 5 [3; 64]	bd	
AE związane z infuzją leku/AE w miejscu podania leku							
CHARM/ADHERE EOW	56 (52)	11/260 (4%)	1/261 (<1%)	11,49 [1,47; 89,62]	NNH = 25 [15; 77]	<0,01	
CHARM/ADHERE EW	56 (52)	15/257 (6%)	1/261 (<1%)	16,12 [2,11; 122,93]	NNH = 18 [11; 40]	<0,001	
EXTEND EOW	52 (48)	bd	bd	bd	bd	bd	
Watanabe 2012 EOW ^a	56 (52)	bd	bd	bd	bd	bd	
AE prowadzące do zgonu							
CHARM/ADHERE EOW	56 (52)	0/260 (0%)	0/261 (0%)	ND	ND	ND	
CHARM/ADHERE EW	56 (52)	0/257 (0%)	0/261 (0%)	ND	ND	ND	
EXTEND EOW	52 (48)	0/64 (0%)	0/65 (0%)	ND	ND	ND	
Watanabe 2012 EOW ^a	56 (52)	0/25 (0%)	0/25 (0%)	ND	ND	ND	
Nowotwory złośliwe							
CHARM/ADHERE EOW	56 (52)	0/260 (0%)	1/261 (<1%)	0,33 [0,01; 8,22]	-0,004 [-0,01; 0,01]	bd	
CHARM/ADHERE EW	56 (52)	0/257 (0%)	1/261 (<1%)	0,34 [0,01; 8,32]	-0,004 [-0,01; 0,01]	bd	
EXTEND EOW	52 (48)	0/64 (0%)	0/65 (0%)	ND	ND	ND	
Watanabe 2012 EOW ^a	56 (52)	0/25 (0%)	0/25 (0%)	ND	ND	ND	
Rak piersi							
CHARM/ADHERE EOW	56 (52)	0/260 (0%)	1/261 (<1%)	0,33 [0,01; 8,22]	-0,004 [-0,01; 0,01]	bd	
CHARM/ADHERE EW	56 (52)	0/257 (0%)	1/261 (<1%)	0,34 [0,01; 8,32]	-0,004 [-0,01; 0,01]	bd	
EXTEND EOW	52 (48)	0/64 (0%)	0/65 (0%)	ND	ND	ND	
Watanabe 2012 EOW ^a	56 (52)	0/25 (0%)	0/25 (0%)	ND	ND	ND	
Zakażenia							
CHARM/ADHERE EOW	56 (52)	120/260 (46%)	96/261 (37%)	1,47 [1,04; 2,09]	NNH = 10 [5; 105]	<0,05	
CHARM/ADHERE EW	56 (52)	114/257 (44%)	96/261 (37%)	1,37 [0,96; 1,95]	0,08 [-0,01; 0,16]	0,089	
EXTEND EOW	52 (48)	35/64 (55%)	22/65 (34%)	2,36 [1,16; 4,81]	NNH = 4 [2; 24]	0,02	
Watanabe 2012 EOW ^a	56 (52)	15/25 (60%)	9/25 (36%)	2,67 [0,85; 8,37]	0,24 [-0,03; 0,51]	bd	
Ciężkie zakażenia							
CHARM/ADHERE EOW	56 (52)	7/260 (3%)	9/261 (3%)	0,77 [0,28; 2,11]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd	
CHARM/ADHERE EW	56 (52)	7/257 (3%)	9/261 (3%)	0,78 [0,29; 2,14]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd	
EXTEND EOW	52 (48)	0/64 (0%)	0/65 (0%)	ND	ND	ND	

Badanie	OL (OLP) [tyg.]	ADA	BSC	ADA vs BSC		p*
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95%CI]	RD/NNH/NNNT [95% CI]	
Watanabe 2012 EOW ^a	56 (52)	1/25 (4%)	2/25 (8%)	0,48 [0,04; 5,65]	-0,04 [-0,17; 0,09]	bd
Gruźlica (tuberculosis)						
CHARM/ADHERE EOW	56 (52)	0/260 (0%) ^b	0/261 (0%)	ND	ND	ND
CHARM/ADHERE EW	56 (52)	0/257 (0%) ^b	0/261 (0%)	ND	ND	ND
EXTEND EOW	52 (48)	0/64 (0%)	0/65 (0%)	ND	ND	ND
Watanabe 2012 EOW ^a	56 (52)	0/25 (0%)	0/25 (0%)	ND	ND	ND
Zakażenia oportunistyczne						
CHARM/ADHERE EOW	56 (52)	0/260 (0%)	0/261 (0%)	ND	ND	ND
CHARM/ADHERE EW	56 (52)	0/257 (0%)	0/261 (0%)	ND	ND	ND
EXTEND EOW	52 (48)	1/64 (2%)	1/65 (2%)	1,02 [0,06; 16,60]	0,0002 [-0,04; 0,04]	1,00
Watanabe 2012 EOW ^a	56 (52)	0/25 (0%)	0/25 (0%)	ND	ND	ND
Zaostrzenie choroby Crohn'a						
CHARM/ADHERE EOW	56 (52)	51/260 (20%)	84/261 (32%)	0,51 [0,34; 0,77]	NNT = 8 [5; 20]	<0,001
CHARM/ADHERE EW	56 (52)	48/257 (19%)	84/261 (32%)	0,48 [0,32; 0,73]	NNT = 8 [5; 17]	<0,001
EXTEND EOW	52 (48)	17/64 (27%)	23/65 (35%)	0,66 [0,31; 1,40]	-0,09 [-0,25; 0,07]	0,34
Ból w miejscu podania						
CHARM/ADHERE EOW	56 (52)	5/260 (2%)	2/261 (1%)	2,54 [0,49; 13,21]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
CHARM/ADHERE EW	56 (52)	4/257 (2%)	2/261 (1%)	2,05 [0,37; 11,28]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
EXTEND EOW	52 (48)	0/64 (0%)	1/65 (2%)	0,33 [0,01; 8,34]	-0,02 [-0,06; 0,03]	1,00
Watanabe 2012 EOW ^a	56 (52)	2/25 (8%)	1/25 (4%)	2,09 [0,18; 24,61]	0,04 [-0,09; 0,17]	bd
Ból brzucha						
CHARM/ADHERE EOW	56 (52)	20/260 (8%)	17/261 (7%)	1,20 [0,61; 2,34]	0,01 [-0,03; 0,06]	bd
CHARM/ADHERE EW	56 (52)	19/257 (7%)	17/261 (7%)	1,15 [0,58; 2,26]	0,01 [-0,04; 0,05]	bd
EXTEND EOW	52 (48)	8/64 (13%)	6/65 (9%)	1,40 [0,46; 4,30]	0,03 [-0,07; 0,14]	0,58
Ból stawów						
CHARM/ADHERE EOW	56 (52)	27/260 (10%)	23/261 (9%)	1,20 [0,67; 2,15]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd
CHARM/ADHERE EW	56 (52)	34/257 (13%)	23/261 (9%)	1,58 [0,90; 2,76]	0,04 [-0,01; 0,10]	bd
EXTEND EOW	52 (48)	7/64 (11%)	4/65 (6%)	1,87 [0,52; 6,74]	0,05 [-0,05; 0,14]	0,36
Ból głowy						
CHARM/ADHERE EOW	56 (52)	25/260 (10%)	15/261 (6%)	1,74 [0,90; 3,39]	0,04 [-0,01; 0,08]	bd
CHARM/ADHERE EW	56 (52)	30/257 (12%)	15/261 (6%)	2,17 [1,14; 4,13]	NNH = 16 [9; 91]	<0,05
EXTEND EOW	52 (48)	9/64 (14%)	6/65 (9%)	1,61 [0,54; 4,82]	0,05 [-0,06; 0,16]	0,42

Badanie	OL (OLP) [tyg.]	ADA		BSC		ADA vs BSC	
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95%CI]	RD/NNH/NNI [95% CI]	p*	
Nudności							
CHARM/ADHERE EOW	56 (52)	19/260 (7%)	16/261 (6%)	1,21 [0,61; 2,40]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd	
CHARM/ADHERE EW	56 (52)	22/257 (9%)	16/261 (6%)	1,43 [0,73; 2,80]	0,02 [-0,02; 0,07]	bd	
EXTEND EOW	52 (48)	5/64 (8%)	3/65 (5%)	1,75 [0,40; 7,66]	0,03 [-0,05; 0,12]	0,49	
Wymioty							
bd							
Biegunka							
CHARM/ADHERE EOW	56 (52)	10/260 (4%)	15/261 (6%)	0,66 [0,29; 1,49]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd	
CHARM/ADHERE EW	56 (52)	12/257 (5%)	15/261 (6%)	0,80 [0,37; 1,75]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd	
Zmęczenie							
CHARM/ADHERE EOW	56 (52)	11/260 (4%)	6/261 (2%)	1,88 [0,68; 5,15]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd	
CHARM/ADHERE EW	56 (52)	20/257 (8%)	6/261 (2%)	3,59 [1,42; 9,08]	NNH = 18 [10; 57]	<0,01	
EXTEND EOW	52 (48)	7/64 (11%)	2/65 (3%)	3,87 [0,77; 19,39]	0,08 [-0,01; 0,17]	0,1	
Zapalenie nosogardzieli							
CHARM/ADHERE EOW	56 (52)	29/260 (11%)	18/261 (7%)	1,69 [0,92; 3,14]	0,04 [-0,01; 0,09]	bd	
CHARM/ADHERE EW	56 (52)	31/257 (12%)	18/261 (7%)	1,85 [1,01; 3,40]	NNH = 19 [9; 739]	bd	
EXTEND EOW	52 (48)	9/64 (14%)	8/65 (12%)	1,17 [0,42; 3,24]	0,02 [-0,10; 0,13]	0,8	
Gorączka							
CHARM/ADHERE EOW	56 (52)	14/260 (5%)	14/261 (5%)	1,00 [0,47; 2,15]	0,0002 [-0,04; 0,04]	bd	
CHARM/ADHERE EW	56 (52)	17/257 (7%)	14/261 (5%)	1,25 [0,60; 2,59]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd	

Wyniki obejmują wyłącznie fazę podtrzymania (okres 4.–56. tyg., 4.–52. tyg. oraz 4.–56. tyg. odpowiednio w badaniach CHARM/ADHERE, EXTEND oraz Watanabe 2012).

* Wartość p raportowana przez autorów badania; OLP – okres leczenia w fazie podtrzymania

a) Wynik dla populacji ogólnej obejmującej chorych nieleczonych, oraz leczonych uprzednio ≥ 1 . anty-TNF α (58%); populacja azjatycka (Japończycy). Raportowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE).

b) Odnotowano 2 przypadki gruźlicy podczas otwartej części przedłużenia badania (ADHERE), po 1 przypadku w każdej z grup leczonych ADA w fazie podtrzymania.

Tabela 75.

Bezpieczeństwo stosowania długoterminowej terapii ADA (pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną iniekcję ADA) – badanie CHARM/ADHERE, 116 tyg. terapii

AE	n/N (%)	Zdarzenie/100 pacjento-lat
AE ogółem	804/854 (94%)	713,0
AE prawdopodobnie związane z leczeniem	475/854 (56%)	152,7
SAE ogółem	219/854 (26%)	33,3
Zaprzestanie terapii z powodu AE	174/854 (20%)	19,8
AE prowadzące do zgonu	2/854 (<1%) ^a	0,2
Zakażenia	510/854 (60%)	132,8

AE	n/N (%)	Zdarzenie/100 pacjento-lat
Ciężkie zakażenia	56/854 (7%)	6,4
Nowotwory złośliwe	11/854 (1%)	1,1
Ból w miejscu podania	54/854 (6%)	5,5
Zakażenia oportunistyczne	19/854 (2%)	2,1
Gruźlica (tuberculosis)	3/854 (<1%)	0,3
Zastoinowa niewydolność serca	0/854 (0%)	0
Choroba demielinizacyjna	2/854 (<1%)	0,3

Okres obserwacji 1072,1 pacjento-lat. a) Jeden zgon spowodowany zatokowością płucną u pacjenta leczonego ADA w fazie indukcji, drugi zgon spowodowany ostrą białaczką szpikową 6 mies. po przerwaniu leczenia w przedłużeniu badania (ADHERE).

Tabela 76.

Bezpieczeństwo stosowania długoterminowej terapii ADA (pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną iniekcję ADA) – badanie GAIN/ADHERE, 96 tyg. terapii

AE	n/N (%)	Liczba zdarzeń	Zdarzenie/100 pacjento-lat
AE ogółem	301/310 (97%)	3721	751,9
SAE ogółem	115/310 (37%)	212	42,8
Zgon	0/310 (0%)	0	0
Zaprzestanie terapii z powodu AE	80/310 (26%)	110	22,2
Zakażenia	228/310 (74%)	697	140,8
Ciężkie zakażenia	27/310 (9%)	33	6,7
Nowotwory złośliwe ^a	9/310 (3%)	12	2,4
AE w miejscu podania	53/310 (17%)	98	19,8
Zakażenia oportunistyczne ^b	13/310 (4%)	19	3,8
Gruźlica (tuberculosis)	0/310	0	0
Zastoinowa niewydolność serca	0/310	0	0
Choroba demielinizacyjna	1/310 (<1%) ^d	1	0,2
AE związane z funkcją wątroby	19/310 (6%)	27	5,5
Reakcje alergiczne ^c	6/310 (2%)	6	1,2
Zespół toczniopodobny	1/310 (<1%)	1	0,2
Hematologiczne AE	6/310 (2%)	7	1,4
Pogorszenie objawów ChLC	160/310 (52%)	bd	bd
Ból brzucha	73/310 (24%)	bd	bd
Ból stawów	69/310 (22%)	bd	bd
Zapalenie nosogardzieli	64/310 (21%)	bd	bd
Zakażenie górnych dróg oddechowych	62/310 (20%)	bd	bd
Nudności	62/310 (20%)	bd	bd
Pogorszenie objawów ChLC (SAE)	50/310 (16%)	bd	bd
Ból brzucha (SAE)	25/310 (8%)	bd	bd

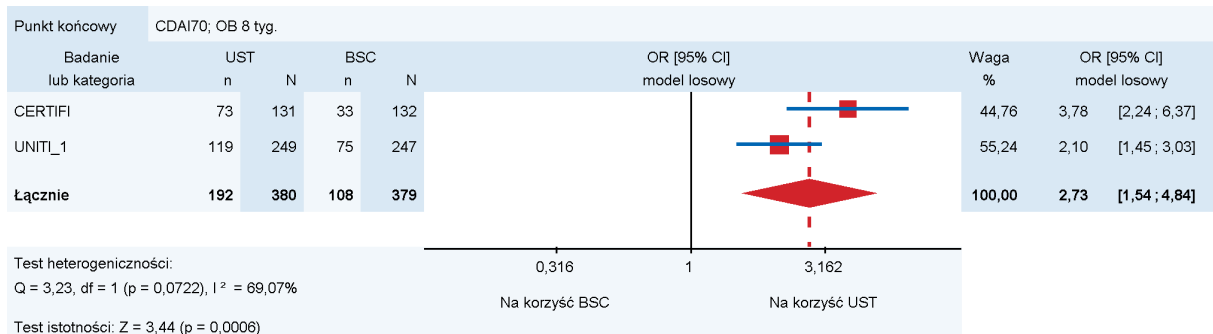
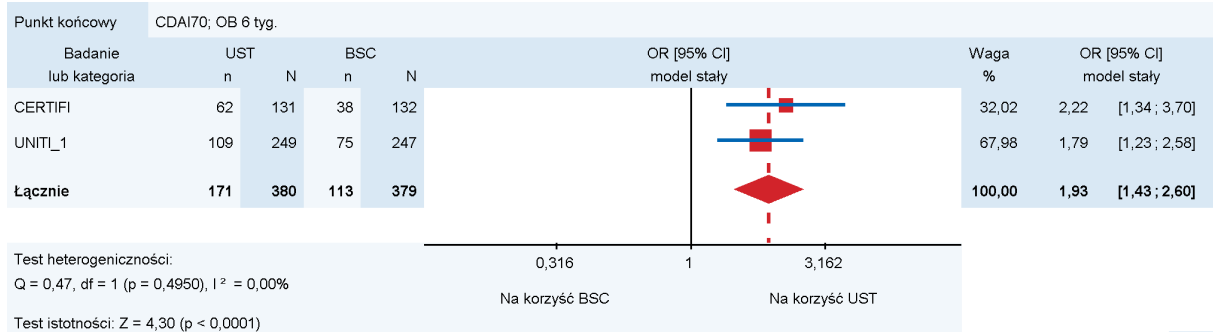
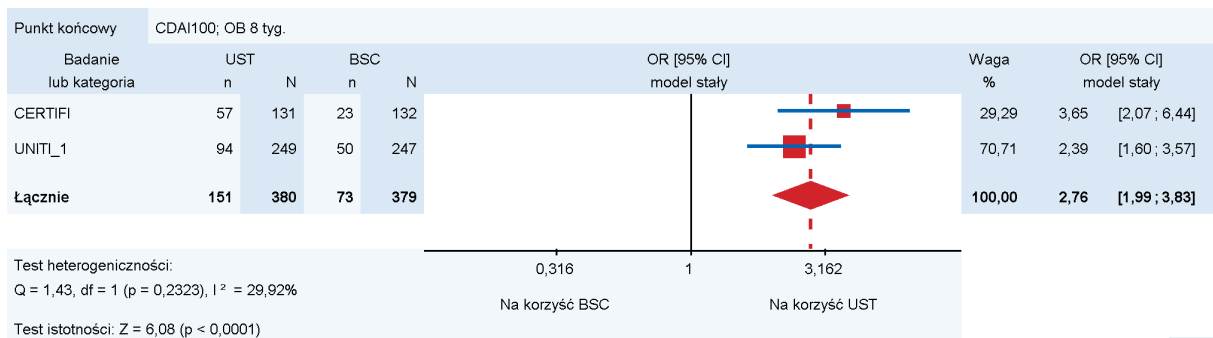
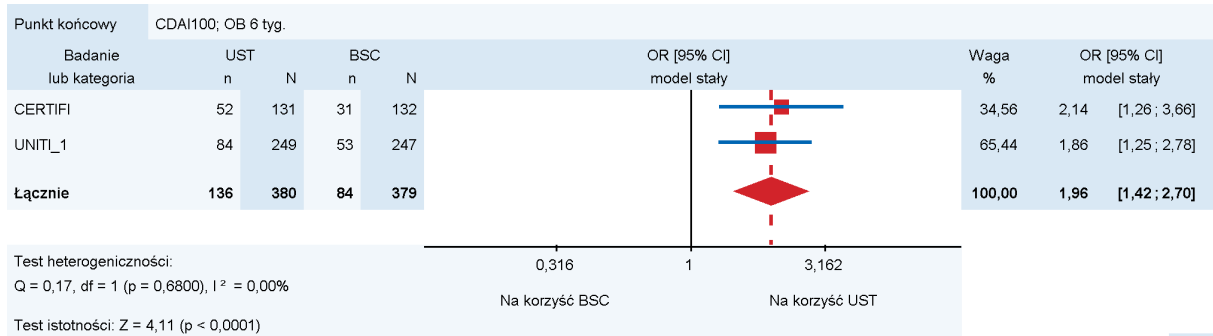
a) W tym 5 pacjentów z nieczerniakowym nowotworem skóry. U pozostałych pacjentów raportowano nowotwór odbytu, chłoniaka, nowotwór tarczycy i nawrót nowotworu pochwy.

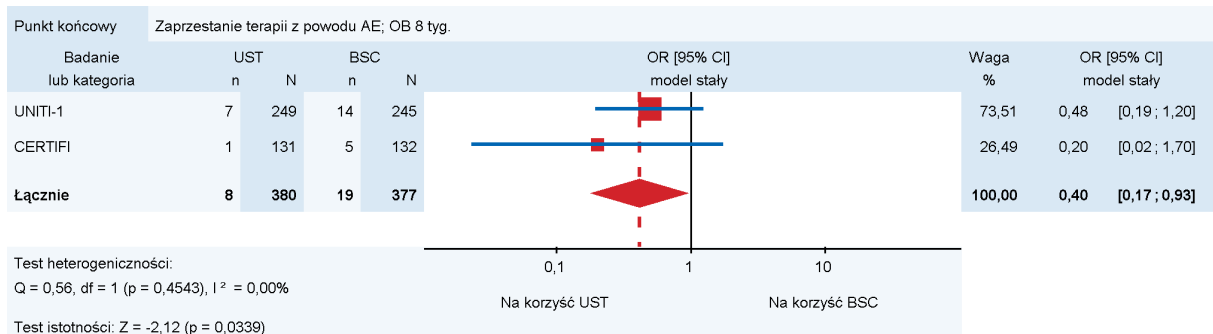
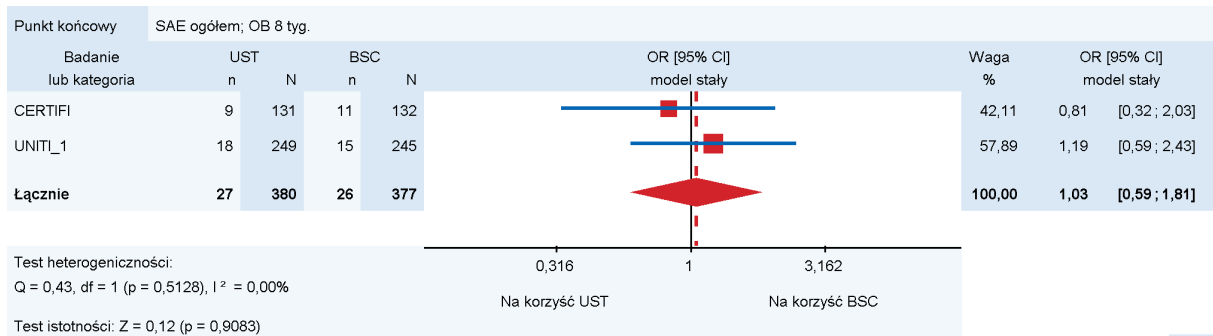
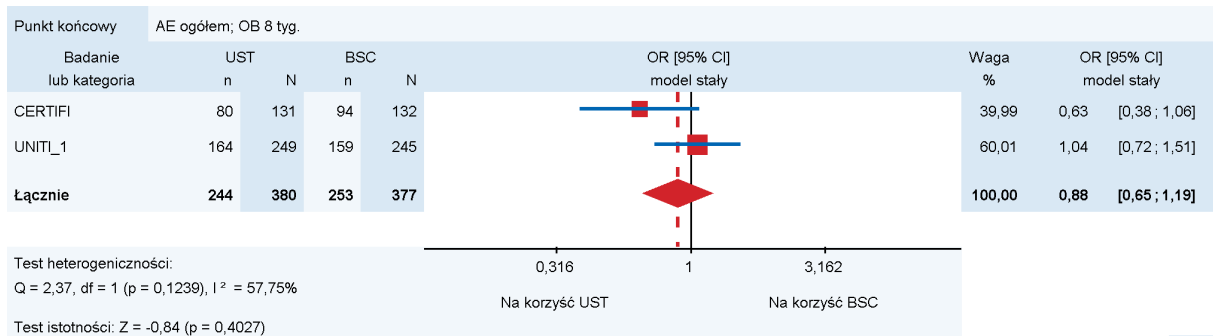
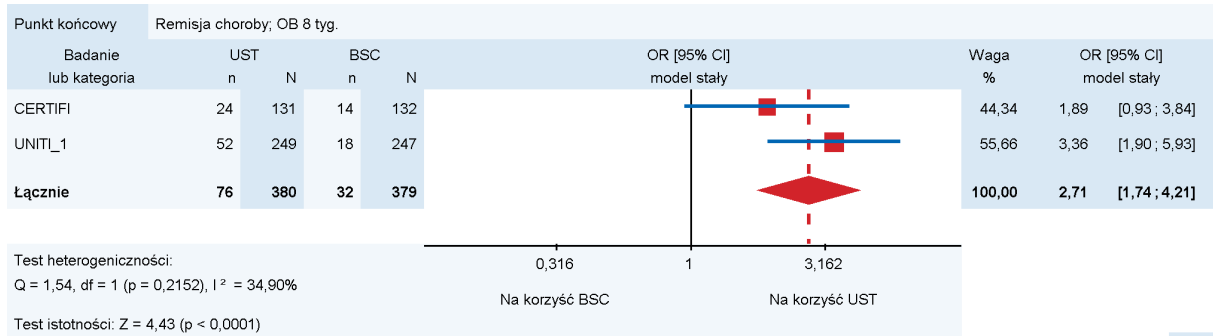
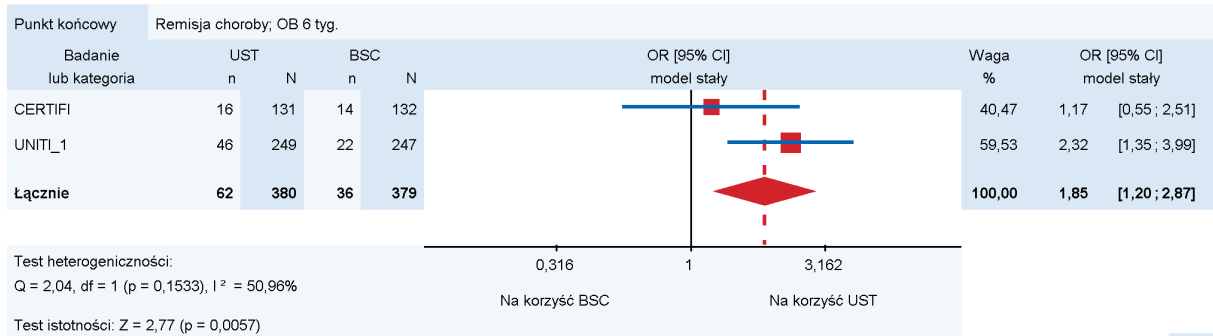
b) Większość zakażeń oportunistycznych stanowiła kandydoza niesystemowa. Ponadto, jeden pacjent miał ostrą histoplazmozę płucną oraz jeden pacjent miał kokcydiodomikozę (oba przypadki zostały wyleczone).

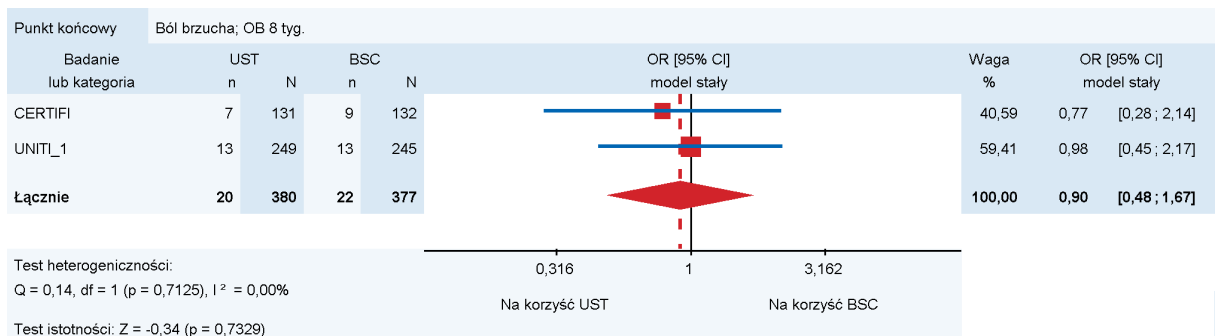
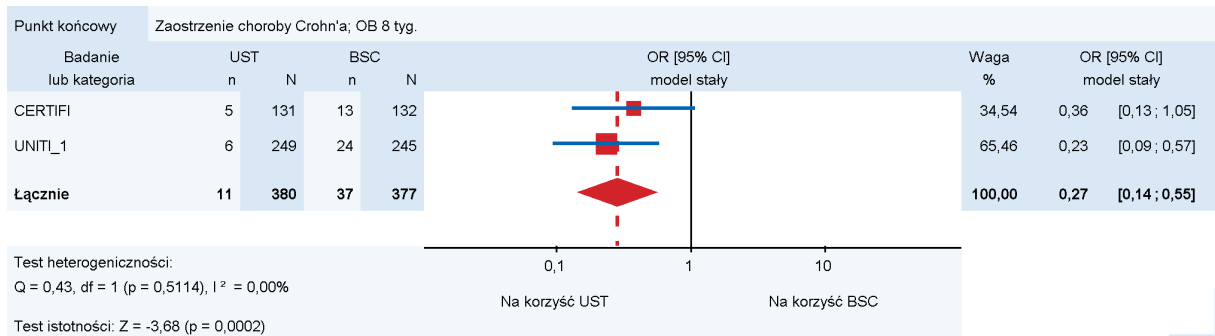
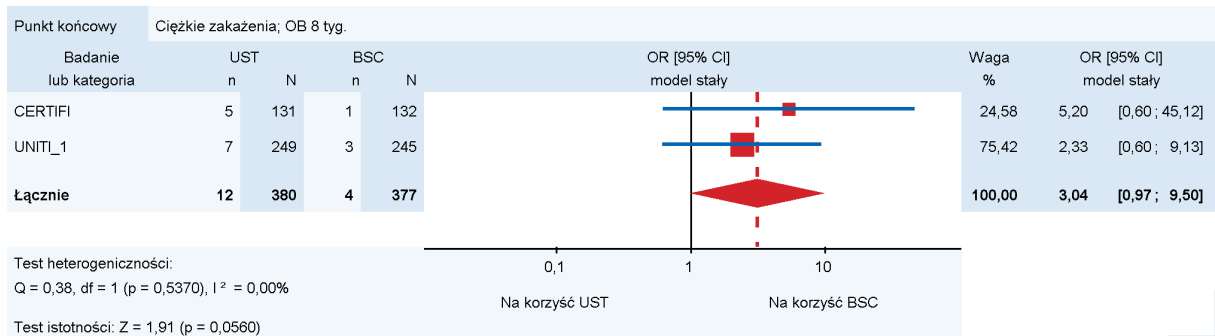
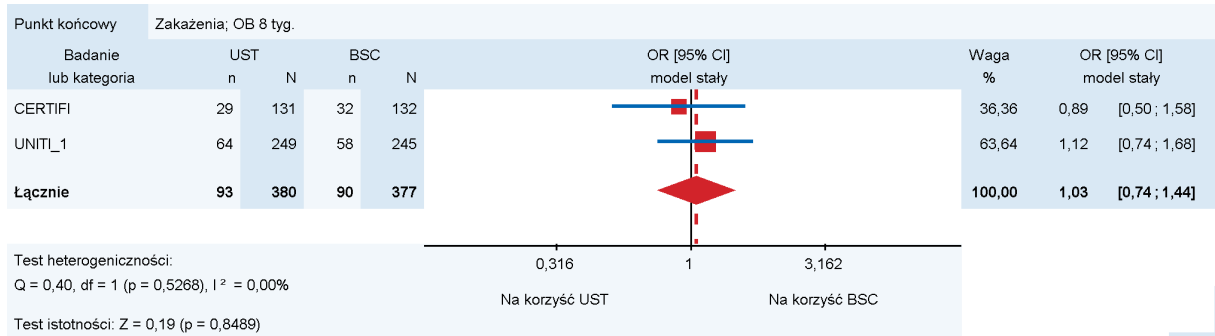
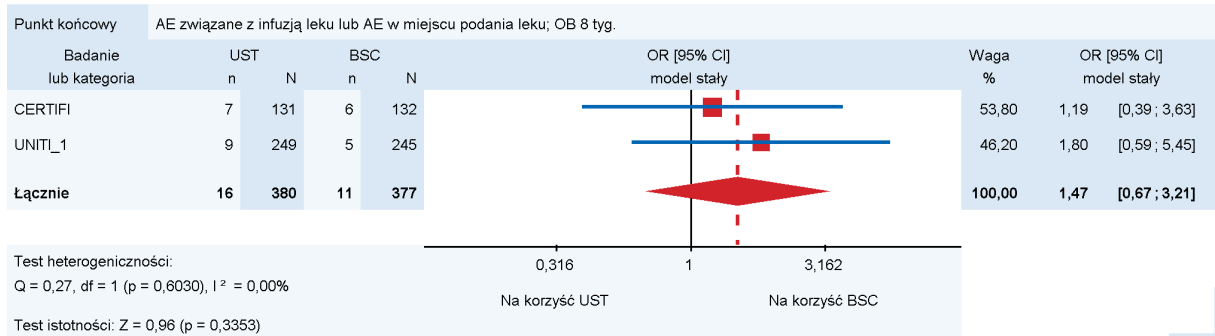
c) W tym u 4 pacjentów raportowano pokrzywkę, u 2 pacjentów reakcje nadwrażliwości.

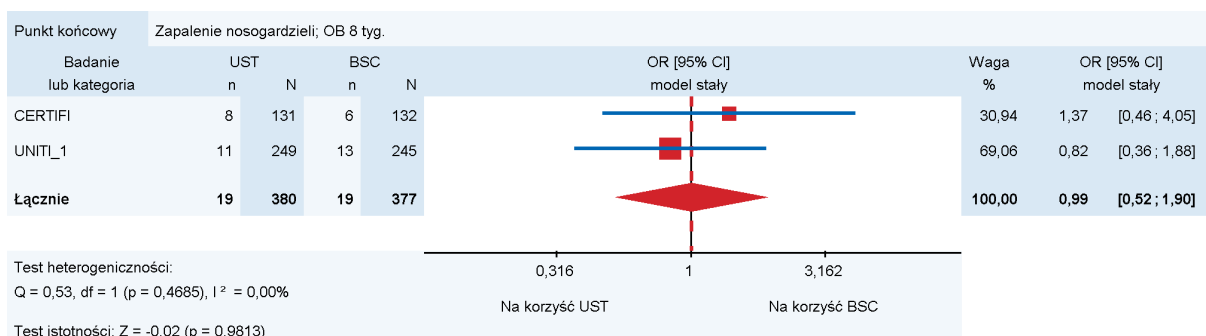
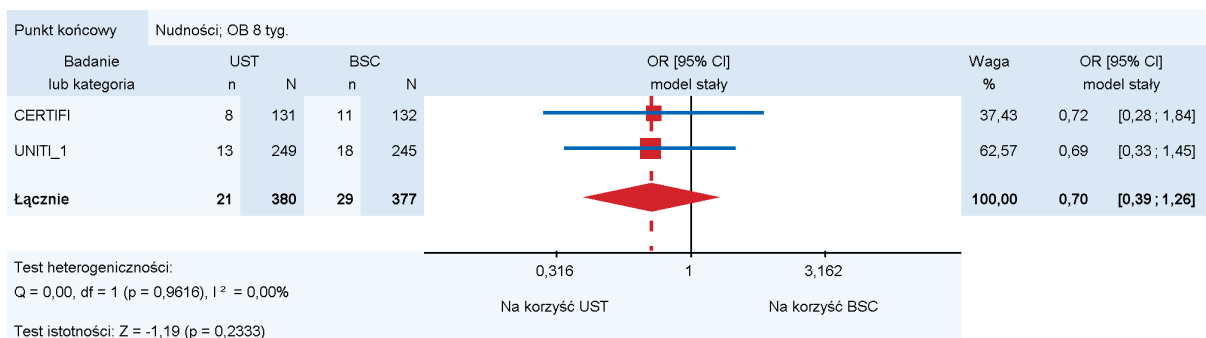
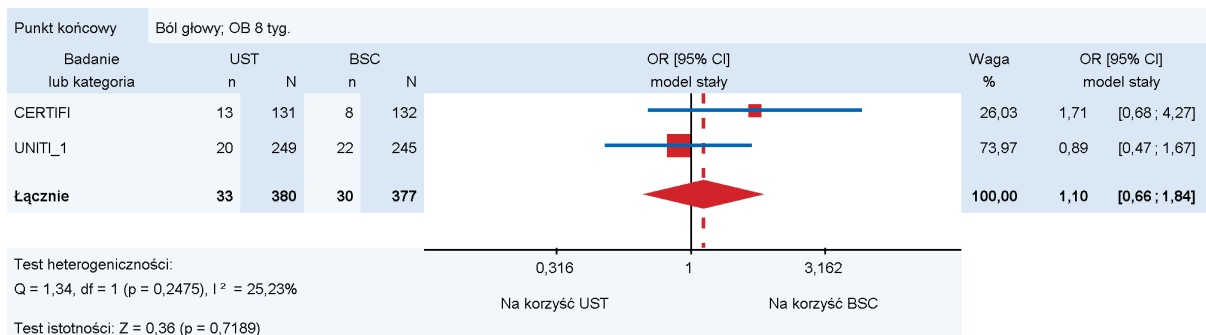
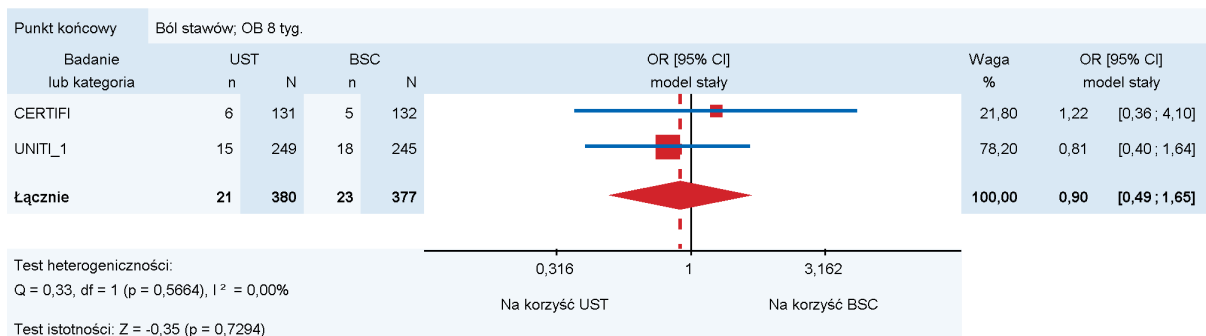
d) Uznany za możliwy za powiązany ze stosowanym leczeniem (*possibly*).

ANEKS F. WYNIKI METAANALIZ DLA UST VS BSC – FAZA INDUKCJI









ANEKS G. UNITI: PACJENCI BEZ ODPOWIEDZI NA LECZENIE INDUKCYJNE

Pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie UST w fazie indukcji zostali włączeni do fazy podtrzymującej (nierandomizowana część badania IM-UNITI), w ramach której w 0. tyg. otrzymali UST w dawce 90 mg s.c. Następnie pacjenci z odpowiedzią na leczenie w 8. tyg. fazy podtrzymania rozpoczynali leczenie UST w dawce 90 mg s.c. q8w, natomiast pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie zostali wykluczeni z dalszej części badania. Podobnie pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie BSC w fazie indukcji zostali włączeni do fazy podtrzymującej (nierandomizowana część badania IM-UNITI), w ramach której w 0. tyg. otrzymali UST w dawce 130 mg i.v.. Następnie pacjenci z odpowiedzią na leczenie w 8. tyg. fazy podtrzymania rozpoczynali leczenie UST w dawce 90 mg s.c. q12w, natomiast pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie zostali wykluczeni z dalszej części badania. U pacjentów włączonych do fazy podtrzymania do grup UST q12w oraz BSC (randomizowana część badania IM-UNITI), którzy utracili odpowiedź na leczenie w 8–32. tyg. (CDAI \geq 220 pkt oraz wzrost CDAI o \geq 100 pkt względem wartości wyjściowej) rozpoczynano stosowanie UST q8w (zwiększenie częstości dawkowania leku w grupie UST q12w lub rozpoczęcie leczenia UST w grupie BSC). U pacjentów z grupy UST q8w nie zmieniano schematu dawkowania UST niezależnie od obecności odpowiedzi na leczenie.

Tabela 77.

Odsetek pacjentów z brakiem odpowiedzi na terapię w fazie indukcji uzyskujących remisję choroby oraz odpowiedź na leczenie w fazie podtrzymującej terapii ChLC (badanie IM-UNITI)

Badanie	OL (OLP) [tyg.]	Brak odp. na leczenie UST w fazie indukcji - > UST 90 mg s.c. w 0. tyg. fazy podtrzymania ^a		Brak odp. na leczenie BSC w fazie indukcji - > UST 130 mg i.v. w 0. tyg. fazy podtrzymania ^b	
		CDAI100	Remisja	CDAI100	Remisja
IM-UNITI q8w	16 (8)	236/467 (51%)	135/467 (29%)	148/279 (53%)	80/279 (29%)
IM-UNITI q8w	52 (44)	171/251 (68%)	126/251 (50%)	106/159 (67%)	79/159 (50%)

OLP – okres leczenia w fazie podtrzymania

a) Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź po 8 tyg. od dawki UST 90 mg s.c. w 0. tyg. fazy podtrzymania otrzymywali UST 90 mg s.c. q8w.

b) Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź po 8 tyg. od dawki UST 130 mg i.v. w 0. tyg. fazy podtrzymania otrzymywali UST 90 mg s.c. q12w.

Tabela 78.

Odsetek pacjentów po dostosowaniu dawki UST uzyskujących remisję choroby oraz odpowiedź na leczenie w fazie podtrzymującej terapii ChLC (badanie IM-UNITI)

Badanie	OL [tyg.]	CDAI100			Remisja		
		PLC->UST q8w	UST q12w -> UST q8w	UST q8w -> UST q8w	PLC->UST q8w	UST q12w -> UST q8w	UST q8w -> UST q8w
IM-UNITI q8w	16 tyg. po dostosowaniu dawki ^a	71%	55%	46%	39%	41%	32%

a) Wyniki po 16 tyg. od dostosowania dawki. Pacjenci mogli zmienić dawkę pomiędzy 8. a 32. tyg. terapii.

ANEKS H. BADANIA KLINICZNE W TOKU

Tabela 79.
Badania kliniczne dla UST będące w toku

Tytuł (identyfikator)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia i zakończenia badania
Clinicaltrials.gov/rejestr EMA						
NCT03108326/ Real world effectiveness of ustekinumab in induction and maintenance therapy for Crohn's disease (RUN-CD) [91]	Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne (O)	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci (18–80 rok życia) z ChLC	600	• UST vs ADA/WED/INF (Remicade, Remsima, Inflectra, Flixabi)	Kwiecień 2017/ Maj 2022 (Ced Service GmbH)
NCT03107793/ 2016-002918-43/ Study of treat to target versus routine care maintenance strategies in Crohn's disease patients treated with ustekinumab (STARDUST) (faza III) [92, 93]	RCT (O)	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci (≥18 roku życia) z umiarkowaną do ciężkiej ChLC (CDAI 220–450 pkt., SES-CD ≥3 pkt.) po niepowodzeniu terapii konwencjonalnej lub anty-TNFα lub jej nietolerancji lub przy obecności przeciwwskazań do jej stosowania	650	• UST w rutynowej opiece vs UST (T2T)	Kwiecień 2017/ Kwiecień 2019 (Janssen-Cilag Ltd.)
NCT02877134/2016-000634-21/ Safety and efficacy study of JNJ-64304500 in participants with moderately to severely active Crohn's disease (TRIDENT) (faza IIb) [94, 95]	RCT (Z, DB)	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci (≥18 roku życia) z umiarkowaną do ciężkiej ChLC i przetokowa postać ChLC trwająca ≥3 mies. z potwierdzonym zapaleniem okrężnicy, jelita krętego lub zapaleniem jelita cienkiego i grubego (CDAI 220–450 pkt.)	450	• JNJ-64304500 + P LC vs. JNJ-64304500 vs UST	Sierpień 2016/ Kwiecień 2020 (Janssen Research & Development, LLC)
NCT03006198/ Tracking biologics along the silk road (HARIR) (faza IV) [96]	Obserwacyjne (3 lata), kohortowe, prospektywne (O)	Zakończona rekrutacja	Dorośli pacjenci (18–65 rok życia) z ChLC	338	• UST vs. INF (Remicade) vs GOL (Simponi)	Luty 2016/ Grudzień 2019 (Janssen Pharmaceutica N.V.)
NCT03606499/ Real-world Effectiveness of Ustekinumab in Participants Suffering From Crohn's Disease With Extra-intestinal Manifestations or Immune-mediated Inflammatory Diseases (TENOR) [97]	Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne (O)	Przed etapem rekrutacji	Dorośli pacjenci (≥18 roku życia) z ChLC z co najmniej jedną podejrzaną manifestacją pozajelitową lub chorobami zapalnymi mediowanymi za pośrednictwem układu immunologicznego	125	UST	Wrzesień 2018/ Marzec 2020

Tytuł (identyfikator)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia i zakończenia badania
Clinicaltrials.gov/rejestr EMA						
2010-022760-12/ A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of ustekinumab maintenance therapy in subjects with moderately to severely active Crohn's disease (faza III) [98]	RCT (Z, DB)	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci (≥18 roku życia) z umiarkowaną do ciężkiej ChLC	1310	• UST vs PLC	Lipiec 2011/bd (Janssen-Cilag International N.V.)

ADA – adalimumab; DB – podwójnie zaślepione (ang. *double-blind*); GOL – golimumab; INF – infliksymab; O – badanie otwarte (ang. *open label*); PLC – placebo; RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized clinical trial*); UST – ustekinumab; T2T – leczenie ukierunkowane na cel (ang. *treat to target*); WED – wedolizumab; Z – badanie zaślepione (ang. *blind*).