

# Analiza Kliniczna

## Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

## Wykonawca

---

[Redacted text]

## Autorzy

---

[Redacted text]

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 21 grudnia 2018 r.

## Spis treści

Wykaz skrótów .....	15
Streszczenie .....	19
ANALIZA KLINICZNA.....	42
1 Cel opracowania .....	43
2 Metodyka .....	43
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych .....	43
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	43
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych .....	44
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych.....	46
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	47
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....	48
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych.....	48
2.2 Ocena bezpieczeństwa .....	48
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników .....	49
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych .....	49
2.5 Analiza statystyczna.....	49
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	51
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	77
5 Tofacytynib versus placebo – badania z randomizacją.....	80
5.1 Opis metodyki włączonych badań .....	80
5.2 Charakterystyka włączonej populacji .....	99
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	99
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	110
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	120
5.4 Porównanie populacji badań uwzględnionych w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu z wnioskowanym programem lekowym .....	127
5.5 Skuteczność kliniczna .....	130
5.5.1 Leczenie indukujące.....	130
5.5.1.1 Odpowiedź na leczenie .....	130
5.5.1.1.1 Odpowiedź kliniczna .....	130

5.5.1.1.1.1	Odpowiedź kliniczna – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie	136
5.5.1.1.1.2	Odpowiedź kliniczna – analiza w podgrupach ze względu na wyjściowy wynik w skali Mayo	141
5.5.1.1.1.3	Odpowiedź kliniczna - analiza w podgrupach ze względu na płeć.....	142
5.5.1.1.1.4	Odpowiedź kliniczna – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej.....	143
5.5.1.1.1.5	Odpowiedź kliniczna – analiza w pozostałych podgrupach chorych wyróżnionych w próbie <i>Sandborn 2012</i> .....	143
5.5.1.1.2	Odpowiedź endoskopowa.....	143
5.5.1.2	Remisja .....	144
5.5.1.2.1	Remisja – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie.....	146
5.5.1.2.2	Remisja – analiza w podgrupach ze względu na wyjściowy wynik w skali Mayo ...	148
5.5.1.2.3	Remisja – analiza w podgrupach ze względu na region geograficzny.....	149
5.5.1.2.4	Remisja – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej.....	150
5.5.1.3	Remisja kliniczna .....	150
5.5.1.3.1	Remisja kliniczna – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie ..	152
5.5.1.3.2	Remisja kliniczna – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej .....	154
5.5.1.4	Remisja endoskopowa .....	154
5.5.1.4.1	Remisja endoskopowa – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie	156
5.5.1.4.2	Remisja endoskopowa – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej .....	157
5.5.1.5	Remisja objawów .....	158
5.5.1.6	Remisja głęboka .....	159
5.5.1.7	Wygojenie śluzówki jelita .....	160
5.5.1.7.1	Wygojenie śluzówki – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie	162
5.5.1.7.2	Wygojenie śluzówki – analiza w podgrupach ze względu na wyjściowy wynik w skali Mayo	164
5.5.1.7.3	Wygojenie śluzówki – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej.....	165
5.5.1.8	Zmiana wyniku całkowitego w skali Mayo .....	165
5.5.1.9	Zmiana wyniku częściowego w skali Mayo .....	167

5.5.1.9.1	Zmiana wyniku częściowego w skali Mayo – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej .....	171
5.5.1.9.2	Zmiana wyniku częściowego skali Mayo – ocena PGA.....	172
5.5.1.10	Biomarkery.....	173
5.5.1.10.1	CRP.....	173
5.5.1.10.2	Kalprotektyna w kale .....	175
5.5.1.11	Jakość życia – IBDQ .....	176
5.5.1.11.1	Zmiana wyniku całkowitego IBDQ.....	176
5.5.1.11.1.1	Zmiana wyniku całkowitego IBDQ - analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie.....	178
5.5.1.11.1.2	Zmiana wyniku całkowitego IBDQ - analiza w podgrupach ze względu na płeć	179
5.5.1.11.1.3	Zmiana wyniku całkowitego IBDQ – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej	180
5.5.1.11.2	Zmiana wyniku poszczególnych domen IBDQ.....	181
5.5.1.11.2.1	Zmiana wyniku poszczególnych domen IBDQ – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej .....	186
5.5.1.11.3	Odsetek chorych z poprawą wyniku dla domeny IBDQ oceniającej funkcjonowanie jelit	187
5.5.1.11.4	Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ.....	189
5.5.1.11.4.1	Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie.....	191
5.5.1.11.4.2	Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na płeć	193
5.5.1.11.4.3	Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej	193
5.5.1.11.5	Remisja IBDQ.....	194
5.5.1.11.5.1	Remisja IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie	196
5.5.1.11.5.2	Remisja IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na płeć .....	197
5.5.1.11.5.3	Remisja IBDQ – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej .....	198
5.5.1.11.6	SF-36 v2 .....	198
5.5.1.11.6.1	Zmiana wyniku PCS i MCS w SF-36v2 .....	199

5.5.1.11.6.2	Zmiana wyniku domen SF-36 v2.....	204
5.5.1.11.7	IBD PRTI .....	209
5.5.2	Leczenie podtrzymujące .....	210
5.5.2.1	Remisja .....	211
5.5.2.1.1	Remisja – analiza w podgrupach ze względu na wyjściową obecność remisji .....	212
5.5.2.1.2	Remisja – analiza w podgrupach ze względu na leczenie przypisane w fazie leczenia indukującego.....	215
5.5.2.1.3	Remisja – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej.....	216
5.5.2.1.4	Remisja trwała.....	217
5.5.2.1.4.1	Remisja trwała - analiza w podgrupie ze względu na wyjściową obecność remisji	217
5.5.2.2	Remisja kliniczna .....	218
5.5.2.2.1	Remisja kliniczna trwała .....	220
5.5.2.2.2	Remisja kliniczna – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej .....	221
5.5.2.3	Remisja endoskopowa .....	222
5.5.2.3.1	Remisja endoskopowa trwała .....	223
5.5.2.3.2	Remisja endoskopowa – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej .....	224
5.5.2.4	Remisja objawów .....	225
5.5.2.4.1	Remisja objawów trwała .....	227
5.5.2.5	Remisja głęboka .....	228
5.5.2.5.1	Remisja głęboka trwała.....	230
5.5.2.6	Remisja bez GKS wśród pacjentów wyjściowo stosujących GKS .....	231
5.5.2.6.1	Remisja bez GKS trwała .....	232
5.5.2.6.1.1	Remisja bez GKS trwała wśród pacjentów z remisją obecną wyjściowo– analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej .....	234
5.5.2.7	Wygojenie śluzówki jelita .....	235
5.5.2.7.1	Wygojenie śluzówki jelita– analiza w podgrupie ze względu na wyjściowe wygojenie śluzówki	237
5.5.2.7.2	Wygojenie śluzówki – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej.....	239
5.5.2.8	Trwałe wygojenie śluzówki jelita.....	240
5.5.2.8.1	Trwałe wygojenie śluzówki – analiza w podgrupie ze względu na wyjściowe wygojenie śluzówki.....	241

5.5.2.9	Odpowiedź kliniczna .....	242
5.5.2.9.1	Odpowiedź kliniczna – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej .....	244
5.5.2.10	Trwała odpowiedź kliniczna .....	245
5.5.2.11	Zmiana wyniku całkowitego wg skali Mayo .....	246
5.5.2.12	Zmiana wyniku częściowego wg skali Mayo .....	247
5.5.2.13	Biomarkery.....	248
5.5.2.13.1	CRP.....	248
5.5.2.14	Jakość życia – IBDQ .....	249
5.5.2.14.1	Zmiana wyniku całkowitego .....	249
5.5.2.14.1.1	Zmiana wyniku całkowitego –analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie.....	250
5.5.2.14.1.2	Zmiana wyniku całkowitego IBDQ - analiza w podgrupach ze względu na płeć	251
5.5.2.14.1.3	Zmiana wyniku całkowitego IBDQ – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej	252
5.5.2.14.2	Zmiana wyniku poszczególnych domen IBDQ.....	252
5.5.2.14.2.1	Zmiana wyniku poszczególnych domen IBDQ – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej .....	254
5.5.2.14.3	Remisja IBDQ.....	255
5.5.2.14.3.1	Remisja IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie	256
5.5.2.14.3.2	Remisja IBDQ - analiza w podgrupach ze względu na płeć .....	257
5.5.2.14.3.3	Remisja IBDQ – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej .....	258
5.5.2.14.4	Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ.....	258
5.5.2.14.4.1	Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie.....	259
5.5.2.14.4.2	Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na płeć	260
5.5.2.14.4.3	Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej	261
5.5.2.14.5	SF-36 v2 .....	261
5.5.2.14.5.1	Zmiana wyniku PCS i MCS w SF-36v2 .....	262
5.5.2.14.5.2	Zmiana wyniku domen SF-36 v2.....	266

5.6	Bezpieczeństwo .....	269
5.6.1	Leczenie indukujące.....	269
5.6.1.1	Zdarzenia niepożądane.....	269
5.6.1.1.1.1	Zdarzenia niepożądane – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej .....	270
5.6.1.1.2	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia .....	271
5.6.1.1.2.1	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej .....	272
5.6.1.1.2.2	Zdarzenia niepożądane spowodowane zakażeniami .....	273
5.6.1.1.3	Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq$ 5% pacjentów leczonych tofacytynibem 273	
5.6.1.1.4	Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq$ 1% pacjentów .....	275
5.6.1.1.4.1	Najczęstsze zdarzenia niepożądane – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej	279
5.6.1.1.5	Zdarzenia niepożądane wymagające leczenia występujące u $\geq$ 5% pacjentów .....	280
5.6.1.1.6	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania.....	286
5.6.1.1.6.1	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe.....	288
5.6.1.1.6.2	Perforacja żołądkowo-jelitowa .....	289
5.6.1.1.7	Zdarzenia niepożądane związane z nowotworzeniem.....	289
5.6.1.1.7.1	Nowotwory złośliwe .....	290
5.6.1.1.8	Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami kardiologicznymi.....	291
5.6.1.2	Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	293
5.6.1.2.1	Ciężkie zdarzenia niepożądane – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej	294
5.6.1.2.2	Ciężkie zdarzenia niepożądane spowodowane zakażeniami.....	294
5.6.1.2.3	Ciężkie zdarzenia niepożądane wymagające leczenia .....	295
5.6.1.3	Zakażenia .....	301
5.6.1.3.1	Zakażenia – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej .....	305
5.6.1.3.2	Ciężkie zakażenia.....	306
5.6.1.3.3	Zakażenia <i>H. zoster</i> .....	307
5.6.1.4	Zmiana parametrów laboratoryjnych .....	308
5.6.1.4.1	Odsetek chorych ze zmianą parametrów laboratoryjnych.....	308
5.6.1.4.2	Zmiana stężenia LDL .....	314
5.6.1.4.3	Zmiana procentowa stężenia LDL .....	315



5.6.1.4.3.1	Zmiana procentowa stężenia LDL – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej	316
5.6.1.4.4	Zmiana stężenia HDL.....	317
5.6.1.4.5	Zmiana procentowa stężenia HDL .....	317
5.6.1.4.5.1	Zmiana procentowa stężenia HDL – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej	318
5.6.1.4.6	Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego .....	318
5.6.1.4.6.1	Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej	319
5.6.1.4.7	Zmiana stężenia kreatyniny w osoczu .....	320
5.6.1.4.8	Zmiana aktywności kinazy kreatynowej.....	320
5.6.1.4.8.1	Zmiana aktywności kinazy kreatynowej – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej	321
5.6.1.4.9	Zmiana stężenia hemoglobiny.....	321
5.6.1.4.10	Bezwzględna liczba limfocytów.....	322
5.6.1.4.11	Bezwzględna liczba neutrofilów.....	323
5.6.1.4.12	Stosunek stężenia LDL/HDL.....	324
5.6.1.4.12.1	Stosunek stężenia LDL/HDL - analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej	325
5.6.1.4.13	Stosunek stężenia cholesterolu całkowitego/HDL .....	326
5.6.1.4.14	Stosunek stężenia cholesterolu całkowitego/HDL .....	327
5.6.1	Leczenie podtrzymujące .....	328
5.6.1.1	Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych.....	328
5.6.1.1.1	Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej .....	330
5.6.1.2	Najczęstsze AEs .....	331
5.6.1.2.1	Najczęstsze AEs – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej .....	333
5.6.1.3	Zakażenia .....	334
5.6.1.3.1	Zakażenia – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej.....	337
5.6.1.3.2	Rodzaje ciężkich zakażeń.....	337
5.6.1.3.3	Rodzaje zakażeń <i>H. zoster</i> .....	338
5.6.1.4	AEs związane z nowotworzeniem .....	339

5.6.1.4.1	Nowotwory złośliwe .....	340
5.6.1.5	AEs związane z zaburzeniami kardiologicznymi .....	342
5.6.1.6	AEs wymagające leczenia, występujące u $\geq 5\%$ chorych .....	343
5.6.1.7	Ciężkie AEs wymagające leczenia .....	346
5.6.1.8	AEs specjalnego zainteresowania .....	350
5.6.1.8.1	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe .....	351
5.6.1.8.2	Perforacja żołądkowo-jelitowa.....	352
5.6.1.9	Nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych .....	352
5.6.1.10	Zmiany parametrów laboratoryjnych.....	354
5.6.1.10.1	Zmiany parametrów laboratoryjnych – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej	356
5.7	Badanie OCTAVE Open .....	358
5.7.1	Skuteczność.....	358
5.7.1.1	Odpowiedź kliniczna .....	359
5.7.1.2	Wygojenie śluzówki.....	363
5.7.1.3	Remisja .....	367
5.7.1.4	Remisja kliniczna .....	372
5.7.2	Bezpieczeństwo.....	373
5.8	Ekspozycja na tofacytynib w czasie ciąży .....	380
6	Tofacytynib versus leki biologiczne – porównanie pośrednie.....	381
6.1	Charakterystyka badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim .....	381
6.2	Porównanie populacji badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.....	400
6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	407
6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	418
6.3	Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim .....	443
6.4	Zakres przeprowadzonych analiz .....	451
6.4.1	Oceniane punkty końcowe .....	451
6.4.2	Metodyka analizy sieciowej (NMA).....	454
6.5	Wyniki porównania pośredniego – skuteczność kliniczna.....	455
6.5.1	Leczenie indukujące .....	455
6.5.1.1	Odpowiedź kliniczna .....	455

6.5.1.1.1	Ocena centralna.....	456
6.5.1.1.2	Ocena lokalna.....	457
6.5.1.1.3	Chorzy wcześniej nie leczeni anty-TNF.....	458
6.5.1.1.4	Chorzy po niepowodzeniu anty-TNF.....	460
6.5.1.2	Remisja kliniczna.....	461
6.5.1.2.1	Ocena centralna.....	462
6.5.1.2.2	Chorzy wcześniej nie leczeni anty-TNF.....	463
6.5.1.2.3	Chorzy po niepowodzeniu anty-TNF.....	465
6.5.1.3	Wygojenie śluzówki jelita.....	466
6.5.1.3.1	Ocena centralna.....	468
6.5.1.3.2	Ocena lokalna.....	469
6.5.1.3.3	Chorzy wcześniej nie leczeni anty-TNF.....	470
6.5.1.3.4	Chorzy po niepowodzeniu anty-TNF.....	471
6.5.2	Leczenie podtrzymujące.....	473
6.5.2.1	Odpowiedź kliniczna.....	473
6.5.2.1.1.1	Wszystkie badania, ocena centralna.....	474
6.5.2.1.1.2	Wszystkie badania, ocena lokalna.....	476
6.5.2.2	Trwała odpowiedź kliniczna.....	478
6.5.2.2.1	Badania z ponowną randomizacją, ocena centralna.....	480
6.5.2.2.2	Badania z ponowną randomizacją, ocena lokalna.....	482
6.5.2.2.3	Wszystkie badania, ocena centralna.....	484
6.5.2.2.4	Wszystkie badania, ocena lokalna.....	486
6.5.2.3	Remisja kliniczna.....	488
6.5.2.3.1	Badania z ponowną randomizacją, ocena centralna.....	490
6.5.2.3.2	Badania z ponowną randomizacją, ocena lokalna.....	492
6.5.2.3.3	Wszystkie badania, ocena centralna.....	494
6.5.2.3.4	Wszystkie badania, ocena lokalna.....	496
6.5.2.4	Trwała remisja kliniczna.....	499
6.5.2.4.1	Badania z ponowną randomizacją, ocena centralna.....	500
6.5.2.4.2	Badania z ponowną randomizacją, ocena lokalna.....	502
6.5.2.4.3	Wszystkie badania, ocena centralna.....	504
6.5.2.4.4	Wszystkie badania, ocena lokalna.....	507

6.5.2.5	Remisja kliniczna bez GKS.....	509
6.5.2.5.1	Badania z ponowną randomizacją, ocena centralna .....	510
6.5.2.5.2	Badania z ponowną randomizacją, ocena lokalna .....	512
6.5.2.5.3	Wszystkie badania, ocena centralna.....	514
6.5.2.5.4	Wszystkie badania, ocena lokalna.....	517
6.5.2.6	Wygojenie śluzówki jelita .....	519
6.5.2.6.1	Badania z ponowną randomizacją, ocena centralna .....	520
6.5.2.6.2	Badania z ponowną randomizacją, ocena lokalna .....	523
6.5.2.6.3	Wszystkie badania, ocena centralna.....	525
6.5.2.6.4	Wszystkie badania, ocena lokalna.....	527
6.5.2.7	Ocena jakości życia.....	530
6.5.2.7.1	Remisja IBDQ.....	530
6.5.2.7.2	Klinicznie istotna zmiana IBDQ.....	533
6.5.3	Bezpieczeństwo.....	536
6.5.3.1	Zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem.....	538
6.5.3.2	Ciężkie ( <i>serious</i> ) zdarzenia niepożądane .....	543
6.5.3.3	Pogorszenie WZJG.....	549
6.5.3.4	Ból głowy .....	553
6.5.3.5	Nowotwory.....	556
6.5.3.6	Ból brzucha.....	559
6.5.3.7	Nudności.....	561
6.5.3.8	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania.....	564
6.5.3.9	Zgony .....	570
6.5.3.10	Zakażenia .....	571
6.5.3.10.1	Zakażenia ogółem .....	571
6.5.3.10.2	Ciężkie ( <i>serious</i> ) zakażenia .....	577
6.5.3.10.3	Zakażenia górnych dróg oddechowych (UTRI) .....	583
6.5.3.10.4	Gruźlica.....	588
6.5.3.10.5	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła .....	588
6.5.3.10.6	Ospa wietrzna .....	591
6.5.3.10.7	Półpasiec .....	594
6.5.3.10.8	Zapalenie zatok ( <i>sinusitis</i> ).....	596

6.5.3.10.9	Grypa .....	601
6.5.3.10.10	Zakażenie układu moczowego .....	604
6.5.1	Tabelaryczne podsumowanie wyników porównania pośredniego .....	606
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego .....	609
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA .....	616
9	Badania w toku .....	619
10	Wyniki .....	621
11	Dyskusja .....	648
12	Ograniczenia przeprowadzonej analizy .....	654
13	Wnioski końcowe .....	658
14	Załączniki .....	659
14.1	Opis skal wykorzystanych w raporcie.....	659
14.1.1	Narzędzie „risk of bias” .....	659
14.1.2	Skala Jadad.....	660
14.1.3	Skala NICE .....	660
14.1.4	Skala AMSTAR 2.....	661
14.1.5	Skala Schroedera (skala Mayo) .....	668
14.1.6	Kwestionariusz Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ).....	668
14.1.7	Kwestionariusz SF-36 v2.....	669
14.2	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą .....	670
14.3	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	676
14.4	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 679	
14.5	Przeglądy systematyczne włączone do raportu .....	682
14.6	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń .....	683
14.7	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	686
14.8	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu .....	688
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	746
	Spis Tabel .....	747
	Spis Wykresów.....	765

---

Piśmiennictwo .....	783
---------------------	-----

## Wykaz skrótów

5-ASA	Preparaty kwasu 5-aminoacetylosalicylowego
6-MP	6-merkaptopuryna
ABI	bezwzględne zwiększenie korzyści (z ang. <i>absolute benefit increase</i> )
ADA	Adalimumab
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
ALT	Aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine Aminotransferase</i> )
ANC	Całkowita liczba neutrofilii (z ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AST	Aminotransferaza asparaginowa (z ang. <i>Aspartate Aminotransferase</i> )
AZA	Azatiopryna
bd.	Brak danych
BID	Dawkowanie dwa razy dziennie (łac. <i>bis in die</i> )
BMI	Wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
CMV	Wirus cytomegalii
CRP	Białko C-reaktywne (z ang. <i>C-reactive protein</i> )
CysA	Cyklosporyna A
DGN	Dolna granica normy
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EBV	Wirus Epsteina-Barr
ED50	Dawka efektywna leku
eGFR	Współczynnik przesączania kłębuszkowego (z ang. <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i> )
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
GGN	Górna granica normy
GGN	Górna granica normy
GGT	$\gamma$ -Glutamylotranspeptydaza, gamma-glutamylotranspeptydaza, $\gamma$ -glutamylotransferaza, gamma-glutamylotransferaza
GKS	Glikokortykosteroidy
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B

HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C
HDL	Cholesterol wysokiej gęstości
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i> )
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IBD PRT	Kwestionariusz oceny satysfakcji z leczenia u chorych na zapalne choroby jelit (z ang. <i>The Inflammatory Bowel Disease Patient-Reported Treatment Impact</i> )
IBDQ	kwestionariusz oceny jakości życia chorych na zapalne choroby jelit (z ang. <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i> )
IFN	Interferon
IFX	Infliksymab
IQR	Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartyłowy, przedział międzykwartyłowy, rozstęp kwartylny (z ang. <i>Interquartile Range</i> )
IS	Istotne statystycznie
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i> )
LDL	Cholesterol niskiej gęstości
ŁZS	Łuszczycowe zapalenie stawów
MACE	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (z ang. <i>Major Adverse Cardiovascular Events</i> )
MCS	skala psychiczna oceniana w ramach kwestionariusza SF-36 v2 (z ang. <i>Mental Component Summary</i> )
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i> )
MES	Mesalazyna
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i> )
MTC	Metaanaliza sieciowa (model <i>Mixed Treatment Comparison</i> )
MTX	Metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i> )
ND	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i> )
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
NMSC	Nieczerniakowy rak skóry (z ang. <i>Non-Melanoma Skin Cancer</i> )
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpił dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i> )
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i> )



NO	Nie osiągnięto
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i> )
p.o.	Podanie doustne ( <i>Per Orale</i> )
p.p.	Punkt procentowy
p.r.	Podanie doodbytnicze ( <i>Per Rectum</i> )
PBO	Placebo
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy
PCS	Skala fizyczna oceniana w ramach kwestionariusza SF-36 v2 (z ang. <i>Physical Component Summary</i> )
per	Percentyl
PGA	<i>Physician's Global Assessment</i>
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PL	Program lekowy
PLT	Liczba płytek krwi
PML	Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (z ang. <i>Progressive Multifocal Leukoencephalopathy</i> )
PS	Przegląd systematyczny
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i> )
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i> )
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i> )
RTG	Zdjęcie rentgenowskie, rentgenogram
RZS	Reumatoidalne zapalenie stawów
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i> )
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i> )
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i> )
SF-36 v2	kwestionariusz oceny ogólnej jakości życia (z ang. <i>Short Form-36 item version 2</i> )
SM	Stwardnienie rozsiane
SU	Pochodne sulfonilomocznika
TB	Prątek gruźlicy (łac. <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> )
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i> )
TNF	Czynnik martwicy nowotworu (z ang. <i>tumor necrosis factor</i> )
TOF	Tofacytynib
TOF 10	TOF 10 mg BID, tofacytynib podawany w dawce 10 mg dwa razy dziennie

---

<b>TOF 5</b>	TOF 5 mg BID, tofacytynib podawany w dawce 10 mg dwa razy dziennie
<b>TRAEs</b>	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
<b>UT</b>	Pacjenci nieleczeni (z ang. <i>UnTreated</i> )
<b>UTI</b>	Zakażenie układu moczowego (z ang. <i>Urinary Tract Infection</i> )
<b>UTRI</b>	Zakażenie górnych dróg oddechowych (z ang. <i>Upper Respiratory Tract Infection</i> )
<b>VDZ</b>	Wedolizumab
<b>WBC</b>	Liczba białych krwinek, leukocytów (z ang. <i>White Blood Cells</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WMD</b>	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i> )
<b>WZIG</b>	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (z ang. <i>Ulcerative Colitis</i> )

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy jest porównawcza ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ramach proponowanego programu lekowego.

### Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny terapii tofacytynibem w docelowej populacji chorych.

Do analizy skuteczności klinicznej terapii tofacytynibem włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

### Populacja (P, z ang. *population*):

- **jednostka chorobowa i ciężkość objawów:** pacjenci w wieku od 18 roku życia z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ocena >6 punktów w skali Mayo 6),
- **wcześniejsze leczenie:** pacjenci, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane, z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) lub nietolerujący takiego leczenia lub z przeciwwskazaniami.

### Interwencja (I, z ang. *Intervention*):

- **leczenie indukujące: tofacytynib** w dawce 10 mg 2 × dziennie [TOF 10 mg BID],
- **leczenie podtrzymujące: tofacytynib** w dawce 5 mg 2 × dziennie [TOF 5 mg BID], tofacytynib w dawce 10 mg 2 × dziennie [TOF 10 mg BID].

### Komparatory (C, z ang. *Comparison*):

- **infliksymab [IFX]** w dawkowaniu zgodnym z ChPL,
- **wedolizumab [VDZ]** w dawkowaniu zgodnym z ChPL,
- **placebo [PBO]**.

### Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):

- **ocena skuteczności:** odpowiedź kliniczna na leczenie, remisja kliniczna, remisja endoskopowa, remisja trwała, remisja głęboka, remisja bez GKS, wygojenie śluzówki jelita, zmiana wyniku całkowitego i częściowego skali Mayo, jakość życia (kwestionariusz IBDQ, kwestionariusz SF-36 v2), satysfakcja z leczenia (kwestionariusz IBD PRTI v2), ocena biomarkerów (białka C-reaktywnego oraz kalprotektyny),

- **ocena bezpieczeństwa:** częstość, rodzaj i nasilenie występujących zdarzeń niepożądanych, występowanie zakażeń i infekcji, w tym wymagających hospitalizacji, ryzyko rozwoju nowotworów, zmiana lipidogram.

#### Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):

- Badania RCT (grupy równoległe i naprzemianległe), badania bez randomizacji (jednoramienne i z grupą kontrolną); doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe wyniki dla badań oceniających tofacytynib,
- Dla komparatorów w ramach porównania pośredniego: badania RCT umożliwiające porównanie pośrednie z tofacytynibem (czyli badania oceniające komparator vs placebo) w odpowiedniej populacji i punktach końcowych zgodnych z prezentowanymi w badaniach dla tofacytynibu,
- Przeglądy systematyczne: z metaanalizą danych włączonych badań, opracowania bez metaanalizy, ale ukierunkowane na ocenę tofacytynibu bądź kinaz Janusowych lub leków doustnych stosowanych w leczeniu WZJG, które przedstawiały wyniki dla tofacytynibu.

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną.

## Wyniki

W ramach wyszukiwania odnaleziono 8 przeglądów systematycznych, które uwzględniono w analizie (w pięciu z nich wykonano metaanalizy): *Bonovas 2017*, *Paschos 2018*, *Paschos 2018a*, *Singh 2018*, *Trigo-Vicente 2018*, *Coskun 2013*, *Danese 2018* i *White 2018*. Ogółem ocena tofacytynibu stosowanego w ramach terapii indukującej (na podstawie przeglądów *Bonovas 2017*, *Paschos 2018* i *Singh 2018*) wykazała brak istotnych różnic między TOF, a IFX i VDZ w częstości uzyskiwania odpowiedzi klinicznej, remisji klinicznej, jak i wygojenia błony śluzowej jelita w obrazie endoskopowym. Z kolei, w porównaniu do placebo obserwowano znamienne większą szansę uzyskania tych punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności. TOF względem IFX i VDZ nie różnił się znamienne w ocenie większości parametrów oceny jakości życia względem VDZ i IFX, z wyjątkiem oceny remisji IBDQ, która była istotnie częstsza podczas terapii TOF niż VDZ. Nie stwierdzono istotnych różnic w odniesieniu do placebo pod względem częstości występowania AEs ogółem, SAEs oraz przerwania leczenia z powodu AEs, ale obserwowano znamienne większą częstością zakażeń, przy jednoczesnym braku różnic w ryzyku występowania zakażeń ciężkich. Z kolei w ramach terapii podtrzymującej u pacjentów stosujących tofacytynib w dawce 5 mg BID zaobserwowano istotnie większą szansę uzyskania remisji klinicznej, jak i wygojenia się śluzówki jelita w odniesieniu do placebo (metaanaliza klasyczna). Dla tej dawki na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej stwierdzono natomiast brak istotnych różnic w częstości uzyskiwania remisji klinicznej, jak i wygojenia śluzówki jelita w odniesieniu do PBO i VDZ. Podobne wnioski dotyczyły tofacytynibu dawce 10 mg BID w porównaniu do PBO, IFX i VDZ w

ocenie remisji klinicznej oraz w odniesieniu do VDZ i IFX w ocenie wygojenia się śluzówki jelita. Zarówno w dawce 5 mg, jak i 10 mg nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania SAEs i zakażeń w odniesieniu do VDZ, jak i IFX, a także PBO w przypadku SAEs – w obu dawkach TOF częstość występowania zakażeń była natomiast istotnie wyższa niż w grupie placebo. Przeglądy bez metaanalizy wskazywały, że w porównaniu do placebo tofacytynib charakteryzuje się większą skutecznością, jak i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa (zarówno w leczeniu indukującym, jak i podtrzymującym).

Wszystkie włączone przeglądy systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia niniejszego raportu, a nie zostałyby do niego włączone, zarówno w przypadku TOF, jak i VDZ czy IFX. Ponadto ogółem wnioski z nich płynące są spójne z przeprowadzoną oceną kliniczną przez autorów raportu.

### **Tofacytynib vs placebo – badania z randomizacją**

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano cztery opublikowane w pełnym tekście badania kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w których oceniano efektywność kliniczną tofacytynibu [TOF] względem placebo [PBO] w leczeniu aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W badaniach tych oceniano skuteczność i bezpieczeństwo TOF w leczeniu indukującym (próba II fazy *Sandborn 2012* próby III fazy *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*) oraz w leczeniu podtrzymującym (próba III fazy

*OCTAVE Sustain*), u chorych wykazujących odpowiedź kliniczną na etapie leczenia indukcyjnego. W badaniach oceniano łącznie 1812 chorych – 938 otrzymujących TOF w leczeniu indukującym vs 282 w grupach PBO, a dla leczenia podtrzymującego liczba chorych leczonych TOF 5 mg wyniosła 198, TOF 10 mg N = 196, a placebo N = 198. Okres obserwacji dla leczenia indukującego był taki sam w badaniach – wynosił 8 tygodni, natomiast okres obserwacji w leczeniu podtrzymującym wyniósł 52 tygodnie.

W niniejszej analizie uwzględniono jedynie wyniki dla chorych otrzymujących w leczeniu indukującym tofacytynib w dawce 10 mg BID [TOF 10 mg BID], a w leczeniu podtrzymującym w dawce 10 mg BID [TOF 10 mg BID] lub 5 mg BID [TOF 5 mg BID].

Włączone do analizy próby charakteryzowały się w wysoką jakością ocenianą zgodnie z punktacją Jadad oraz zgodnie z narzędziem *Cochrane Collaboration*, a populacja w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu jest zbliżona do populacji chorych, którzy będą włączani do wnioskowanego programu lekowego.

Odnaleziono także informację o prowadzonej fazie wydłużonej wymienionych badań *OCTAVE Open* (NCT01470612), w której chorzy otrzymywali leczenie bez zaślepienia. Należy podkreślić, że do badania *OCTAVE Open* włączano chorych nie uzyskujących odpowiedzi na leczenie w badaniach *OCTAVE Induction 1*, *OCTAVE Induction 2* i *OCTAVE Sustain*, czyli populacji nie spełniającej kryteriów programu lekowego do rozpoczęcia leczenia podtrzymującego. Ponadto nie przedstawiono metodyki lub wyników w postaci publikacji pełnotekstowej, a jedynie w postaci doniesień konferencyjnych. W niniejszej analizie przedstawiono dostępne

dane dotyczące metodyki próby *OCTAVE Open* oraz przede wszystkim wyniki bezpieczeństwa celem poszerzenia oceny bezpieczeństwa.

## Leczenie indukujące

### Odpowiedź kliniczna

Jednym z głównych punktów końcowych ocenianych w trakcie leczenia indukującego była odpowiedź kliniczna na leczenie (obniżenie wyniku w skali Mayo o  $\geq 3$  punkty i o  $\geq 30\%$  w stosunku do wartości wyjściowej przy jednoczesnym obniżeniu wartości w podskali krwawienia z odbyticy o  $\geq 1$  punkt lub uzyskanie całkowitego wyniku 0 lub 1 w podskali krwawienia z odbyticy). Metaanaliza danych pochodzących z prób *Sandborn 2012*, *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wykazała istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi klinicznej w grupie TOF 10 mg BID vs PBO BID: RB = 1,82 (95% CI: 1,51; 2,19), NNT = 4 (95% CI: 4; 6);  $p < 0,0001$  (analiza uwzględniająca wyniki oceny prowadzonej centralnie w próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* i dane dla analizy podstawowej z publikacji *Sandborn 2012*).

Uwzględnienie w metaanalizie wyników analiz wrażliwości z badania *Sandborn 2012* lub wyników oceny lokalnej w próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* nie miało wpływu na powyższe wnioskowanie, a odnotowane różnice były istotne statystycznie. Podobnie, metaanaliza danych dla podgrup chorych wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie anty-TNF lub jego niepowodzenie wykazała istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi klinicznej w grupie TOF 10 mg BID vs PBO BID. W przypadku pacjentów z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia immunosupresyjnego lub brakiem niepowodze-

nia takiej terapii, dla których dane raportowano w publikacji *Sandborn 2012* odnotowane różnice nie były znamienne, jednak kierunek efektu został zachowany.

### Remisja

Ocena odsetka chorych z remisją (remisja kliniczna – wynik w skali Mayo  $\leq 2$  punktów oraz brak w którejkolwiek z podskal wyniku  $> 1$  punktu – oraz wynik w podskali krwawienia z odbyticy równy 0) stanowiła główny punkt końcowy oceniany w badaniach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*. W wynik przeprowadzonej metaanalizy wyników oceny centralnej z tych prób wykazano, iż prawdopodobieństwo uzyskania remisji było znamienne, ponad 2-krotnie większe podczas terapii TOF 10 mg BID vs PBO BID: RB = 2,93 (95% CI: 1,73; 4,97), NNT = 9 (95% CI: 7; 14),  $p < 0,0001$ .

Uwzględnienie w metaanalizie wyników oceny lokalnej prowadzonej w tych próbach nie zmieniło wnioskowania: RB = 2,67 (95% CI: 1,73; 4,13), NNT = 7 (95% CI: 6; 11);  $p < 0,0001$ . Podobnie, analiza danych dla podgrup chorych wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie (stosowanie terapii anty-TNF lub jej niepowodzenie lub wcześniejsze leczenie glikokortykosteroidami) oraz wyjściowy wynik w skali Mayo ( $< 9$  lub  $\geq 9$ ) wykazała istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania remisji w grupie TOF 10 mg BID vs PBO BID.

### Remisja kliniczna

Prawdopodobieństwo uzyskania remisji klinicznej (wynik w skali Mayo  $\leq 2$  punktów oraz brak w którejkolwiek z podskal wyniku  $> 1$  punktu) było znamienne, ponad 3-krotnie większe podczas terapii TOF 10 mg BID vs PBO BID, RB = 3,22 (95% CI: 2,03; 5,08), NNT = 8 (95% CI: 6; 10),  $p < 0,0001$ . Uwzględnienie w

metaanalizie wyników analizy wrażliwości przeprowadzonej dla tego punktu końcowego w próbie *Sandborn 2012* nie zmieniło wnioskania: RB = 3,13 (95% CI: 1,98; 4,96), NNT = 8 (95% CI: 6; 11);  $p < 0,0001$ .

Podobnie, analiza danych dla podgrup chorych bez wcześniejszego leczenia anty-TNF lub jego niepowodzenia wyróżnionych w próbie *Sandborn 2012* wykazała istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania remisji klinicznej w grupie TOF 10 mg BID vs PBO BID.

### Remisja endoskopowa

Na podstawie danych z prób *Sandborn 2012*, *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wykazano istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania remisji endoskopowej (wynik dla podskali badania endoskopowego w skali Mayo równy 0): RB = 5,21 (95% CI: 2,19; 12,39), NNT = 14 (95% CI: 11; 22),  $p = 0,0002$  dla porównania TOF 10 mg BID vs PBO BID. Uwzględnienie w metaanalizie danych z analizy wrażliwości z próby *Sandborn 2012* nie miało wpływu na powyższe wnioskanie: RB = 4,98 (95% CI: 2,08; 11,95), NNT = 15 (95% CI: 11; 23);  $p = 0,0003$ .

Znamienne różnice odnotowano również w podgrupie chorych nieleczonych wcześniej terapią anty-TNF oraz bez wcześniejszego niepowodzenia terapii anty-TNF wyróżnionych w próbie *Sandborn 2012*.

### Remisja objawów

Na podstawie danych z prób *Sandborn 2012*, *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wykazano również istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania remisji objawów (wynik w skali Mayo  $\leq 2$  punktów oraz brak w którejkolwiek z podskal wyniku  $> 1$  punktu oraz wyniki uzyskane w podskali krwawienia z odbytnicy i

częstości wypróżnień równy 0) dla porównania TOF 10 mg BID vs PBO BID: RB = 2,63 (95% CI: 1,40; 4,96), NNT = 15 (95% CI: 10; 28),  $p = 0,0027$ .

### Remisja głęboka

Przeprowadzona metaanaliza danych z prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wykazała, że prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji głębokiej (wynik w skali Mayo  $\leq 2$  punktów oraz brak w którejkolwiek z podskal wyniku  $> 1$  punktu oraz wyniki uzyskane w podskali krwawienia z odbytnicy i podskali badania endoskopowego równy 0) było istotnie, około 5,5-krotnie większe wśród chorych leczonych tofacytynibem w porównaniu do placebo: RB = 5,56 (95% CI: 1,57; 19,64), NNT = 21 (95% CI: 15; 34),  $p = 0,0077$ .

### Wygojenie błony śluzowej

Na podstawie danych dla oceny centralnej z prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wykazano, że prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyglądu błony śluzowej jelita (poprawa wyglądu błony śluzowej definiowana jako wynik w podskali badania endoskopowego równy 0 lub 1) jest znamienne wyższe dla TOF 10 mg BID vs PBO BID: RB = 2,19 (95% CI: 1,56; 3,06), NNT = 7 (95% CI: 5; 10);  $p < 0,0001$ . Uwzględnienie w metaanalizie wyników analiz wrażliwości z badania *Sandborn 2012* lub wyników oceny lokalnej nie miało wpływu na powyższe wnioskanie, a odnotowane różnice były istotne statystycznie: RB = 2,06 (95% CI: 1,56; 2,70), NNT = 5 (95% CI: 4; 7);  $p < 0,0001$ .

Podobnie, analizy dla podgrup chorych prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wyróżnionych z uwagi na wcześniejsze leczenie anty-TNF lub jego niepowodzenie (w tym z wynikające z wtórnego braku odpowiedzi) oraz

bez niepowodzenia takiej terapii oraz na wyjściowy wynik w skali Mayo ( $< 9$  lub  $\geq 9$ ) wykazały istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyglądu błony śluzowej jelita w grupie TOF 10 mg BID vs PBO BID.

### Zmiana wyniku całkowitego w skali Mayo

Metaanaliza danych z badań *Sandborn 2012*, *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* (wyniki analizy podstawowej), wykazała, że redukcja wyniku całkowitego wg skali Mayo była istotnie większa podczas terapii tofacytynibem w porównaniu do grupy kontrolnej: WMD = -1,80 (95% CI: -2,24; -1,36),  $p < 0,0001$ . Uwzględnienie danych pochodzących z analizy wrażliwości dla prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* nie miało wpływu na wnioskowanie.

### Zmiana wyniku częściowego w skali Mayo

Metaanaliza danych z badań *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* (wyniki analizy podstawowej) wykazała, że wynik częściowy wg skali Mayo został znamienne bardziej zmniejszony podczas terapii tofacytynibem w porównaniu do grupy kontrolnej zarówno w 4: WMD = -1,20 (95% CI: -1,84; -0,56),  $p = 0,0002$ , jak i 8 tygodniu terapii: WMD = -1,38 (95% CI: -2,02; -0,75),  $p < 0,0001$ . Uwzględnienie danych pochodzących z analizy wrażliwości dla tych prób nie zmieniało wnioskowania.

Podobnie, analiza w podgrupie pacjentów z Azji Wschodniej z badań *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wykazała znamienne różnice dla analizowanego punktu końcowego na korzyść TOF 10 mg BID.

### Jakość życia

Jakość życia oceniano we wszystkich włączonych do analizy badaniach. W tym celu sto-

sowano kwestionariusz IBDQ (badania *Sandborn 2012*, *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*), kwestionariusz SF-36 v2 (*OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*) oraz kwestionariusza *The Inflammatory Bowel Disease Patient-Reported Treatment Impact* (IBD PRTI) (*Sandborn 2012*).

- **Zmiana wyniku całkowitego oraz wyniku poszczególnych domen kwestionariusza IBDQ**

Metaanaliza danych z badań *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wykazała, że poprawa jakości życia oceniana za pomocą zmiany wyniku całkowitego kwestionariusza IBDQ w 4 tygodniu terapii było istotnie wyższe podczas terapii TOF 10 mg BID vs PBO BID, WMD = 16,93 (95% CI: 7,24; 26,61),  $p = 0,0006$ . Metaanalizie danych dla wszystkich trzech prób, z oceną w 8 tygodniu leczenia, umacnia to wnioskowanie – różnice były znamienne, WMD = 15,63 (95% CI: 6,97; 24,29),  $p = 0,0004$ . Wyniki analiz dodatkowych prowadzonych w podgrupach chorych z prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wyróżnionych z uwagi na wcześniejsze leczenie anty-TNF oraz GKS oraz ze względu na płeć umocniły wnioskowanie w oparciu o analizę główną dla 8 tygodnia terapii.

Dodatkowo metaanaliza danych z prób *Sandborn 2012*, *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wykazała, że poprawa jakości życia w każdej z domen ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ jest znamienne wyższe podczas terapii tofacytynibem w porównaniu do grupy kontrolnej, zarówno w 4, jak i 8 tygodniu leczenia indukującego.



- **Odsetek chorych z poprawą wyniku dla domeny IBDQ oceniającej funkcjonowanie jelit**

W próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* odnotowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyniku dla domeny IBDQ oceniającej funkcjonowanie jelit podczas leczenia tofacytynibem w porównaniu do placebo, zarówno w 4. tygodniu terapii: RB = 1,82 (95% CI: 1,48; 2,24), NNT = 5 (95% CI: 4; 6);  $p < 0,0001$ , jak i 8. tygodniu leczenia: RB = 1,59 (95% CI: 1,33; 1,90), NNT = 5 (95% CI: 4; 7);  $p < 0,0001$ .

- **Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ**

Prawdopodobieństwo uzyskania klinicznie istotnej zmiany wyniku IBDQ było znamienne większe podczas terapii TOF 10 mg BID vs PBO przez okres 4 tygodni (dane z badań *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*): RB = 1,40 (95% CI: 1,23; 1,60), NNT = 5 (95% CI: 4; 8);  $p < 0,0001$  oraz przez okres 8-tygodni (dane z badań *Sandborn 2012*, *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*): RB = 1,35 (95% CI: 1,19; 1,53), NNT = 6 (95% CI: 5; 9);  $p < 0,0001$ . Istotne statystycznie różnice dla tego punktu końcowego uzyskano również w podgrupach chorych z prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wyróżnionych z uwagi na wcześniejsze leczenie anty-TNF oraz GKS oraz ze względu na płeć oraz wśród pacjentów z Azji Wschodniej.

- **Remisja IBDQ (wynik w kwestionariuszu IBDQ  $\geq 170$ )**

W wyniku metaanalizy danych z badań *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* dla 4 i z badań *Sandborn 2012*, *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* dla 8 tygodnia terapii wykazano istotnie większe prawdopodobieństwo

uzyskania remisji IBDQ, odpowiednio RB = 1,52 (95% CI: 1,23; 1,87), NNT = 7 (95% CI: 5; 12);  $p < 0,0001$  i RB = 1,57 (95% CI: 1,30; 1,90), NNT = 6 (95% CI: 5; 9);  $p < 0,0001$ . Istotne statystycznie różnice dla tego punktu końcowego uzyskano również w podgrupach chorych z prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wyróżnionych z uwagi na wcześniejsze leczenie anty-TNF oraz GKS oraz ze względu na płeć oraz wśród pacjentów z Azji Wschodniej.

- **Zmiana wyniku skali fizycznej (PCS) i psychicznej (MCS) kwestionariusza SF-36 v2 oraz poszczególnych domen kwestionariusza SF-36 v2**

W wyniku metaanalizy danych z badań *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wykazano, że poprawa jakości życia w 8 tygodniu terapii było istotnie statystycznie wyższa podczas terapii TOF 10 mg BID vs PBO BID dla oceny zmian skali fizycznej, WMD = 3,19 (95% CI: 1,31; 5,08),  $p = 0,0009$  oraz dla oceny zmian w skali psychicznej, WMD = 3,25 (95% CI: 0,34; 6,16),  $p = 0,0284$ . Istotne statystycznie różnice dla tego punktu końcowego uzyskano również w podgrupach chorych z prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wyróżnionych z uwagi na wcześniejsze leczenie anty-TNF oraz GKS oraz ze względu na płeć, zarówno dla skali PCS, jak i MCS.

Metaanalizy danych z prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wykazała, że poprawa jakości życia w każdej z domen ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36 v2 jest znamienne wyższa podczas terapii tofacytynibem w porównaniu do grupy kontrolnej.

- **Wyniki kwestionariusza IBD PRTI**

Jak podali autorzy publikacji *Panés 2015* zdecydowana większość chorych przyjmujących

tofacytynibu w dawce 10 mg 2 dziennie w ramach próby *Sandborn 2012* była bardzo zadowolona lub zadowolona z otrzymywanego leczenia oraz preferowała otrzymywane leczenie i zdecydowała się na jego ponowne zastosowanie

### Biomarkery

W badaniach włączonych do analizy oceniano również zmianę stężenia biomarkerów toczących się procesów zapalnych charakterystycznych dla WZJG, białka C-reaktywnego oraz kalprotektyny w kale.

W próbie *Sandborn 2012* odnotowano liczbowo większe zmniejszenie wartości logarytmu naturalnego ze średniego stężenia CRP w 2 i 4 tygodniu obserwacji w grupie TOF 10 mg BID vs PBO BID, jednak odnotowane różnice nie były istotne statystycznie. Metaanaliza danych z badań *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*, która dowiodła, że średnia wartość stężenia CRP uległa znamiennej większemu obniżeniu podczas terapii tofacytynibem w porównaniu do grupy kontrolnej. Średnia ważona różnica zmian w 4 tygodniu wyniosła WMD = -4,21 mg/l (95% CI: -6,56; -1,86),  $p = 0,0004$ , natomiast w 8 tygodniu obserwowano nieco mniejsze jej obniżanie WMD = -3,75 mg/l (95% CI: -6,09; -1,41),  $p = 0,0017$ .

Jak podali autorzy publikacji *Sandborn 2012* różnica średnich zmian stężenia kalprotektyny w kale pomiędzy grupami TOF 10 mg BID vs PBO BID była istotna statystycznie w 8 tygodniu leczenia w porównaniu z wartością wyjściową,  $p = 0,02$ .

## Leczenie podtrzymujące

### Remisja

Prawdopodobieństwo uzyskania remisji w 52 tygodniu było istotnie wyższe u pacjentów leczonych TOF 5 mg BD vs PBO BID, zarówno w przypadku oceny prowadzonej centralnie: RB = 3,09 (95% CI: 1,99; 4,79) NNT = 5 (95% CI: 4; 7),  $p < 0,0001$ , jak i lokalnie, przez badaczy z poszczególnych ośrodków: RB = 3,00 (95% CI: 2,02; 4,47), NNT = 4 (95% CI: 3; 6),  $p < 0,0001$ . Podobnie, zastosowanie TOF 10 mg BID vs PBO BID wiązało się ze znamiennej wyższym prawdopodobieństwem osiągnięcia tego punktu końcowego, dla oceny centralnej: RB = 3,65 (95% CI: 2,38; 5,61), NNT = 4 (95% CI: 3; 5),  $p < 0,0001$ , jak i lokalnej: RB = 3,63 (95% CI: 2,47; 5,35), NNT = 3 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,0001$ .

Wyniki analiz prowadzonych w podgrupach wyróżnionych na wyjściową obecność remisji oraz leczenie przypisane w fazie leczenia indukującego (z wyjątkiem chorych z grupy PBO dla dawki TOF 10 mg BID, w przypadku której różnice nie były znamienne, jednak kierunek zmian był zgodny z analizą główną) oraz w podgrupie pacjentów z Azji Wschodniej potwierdzają powyższe wnioskowanie.

- **Remisja trwała**

Obserwowane różnice pomiędzy grupami dotyczące częstości uzyskiwania remisji trwałej (remisja kliniczna oraz wynik uzyskany w podskali krwawienia z odbytnicy równy 0 – zarówno w 24 jak i 52 tygodniu leczenia) były istotne statystycznie, dla dawki TOF 5 mg vs PBO: RB = 4,40 (95% CI: 2,28; 8,49), NNT = 6 (95% CI: 5; 10),  $p < 0,0001$  oraz TOF 10 mg BID vs PBO: RB = 5,03 (95% CI: 2,62; 9,62), NNT = 5 (95% CI: 4; 8),  $p < 0,0001$ .

Wyniki analiz prowadzonych w podgrupach wyróżnionych na wyjściową obecność remisji potwierdzają powyższe wnioskowanie.

### Remisja kliniczna

Prawdopodobieństwo uzyskania remisji klinicznej w 52 tygodniu było istotnie wyższe u pacjentów leczonych TOF 5 mg BD vs PBO BID, zarówno w przypadku oceny prowadzonej centralnie: RB = 3,09 (95% CI: 1,99; 4,79), NNT = 5 (95% CI: 4; 7),  $p < 0,0001$ , jak i lokalnie: RB = 3,04 (95% CI: 2,04; 4,52), NNT = 4 (95% CI: 3; 6),  $p < 0,0001$ . Zastosowanie TOF 10 mg BID vs PBO BID wiązało się ze znacząco wyższym prawdopodobieństwem osiągnięcia tego punktu końcowego, dla oceny centralnej: RB = 3,70 (95% CI: 2,41; 5,68), NNT = 4 (95% CI: 3; 5),  $p < 0,0001$ , jak i lokalnej: RB = 3,67 (95% CI: 2,50; 5,40), NNT = 3 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,0001$ .

- **Remisja kliniczna trwała**

Obserwowane różnice pomiędzy grupami dotyczące częstości uzyskiwania remisji klinicznej trwałej (remisja kliniczna, którą chory uzyskiwał zarówno w 24 jak i 52 tygodniu badania) były istotne statystycznie, dla dawki TOF 5 mg vs PBO, w ocenie centralnej: RB = 4,40 (95% CI: 2,28; 8,49), NNT = 6 (95% CI: 5; 10),  $p < 0,0001$  i lokalnej: RB = 3,04 (95% CI: 2,04; 4,52), NNT = 4 (95% CI: 3; 6),  $p < 0,0001$  oraz TOF 10 mg BID vs PBO, w ocenie centralnej: RB = 5,13 (95% CI: 2,68; 9,80), NNT = 5 (95% CI: 4; 8),  $p < 0,0001$  i lokalnej: RB = 3,67 (95% CI: 2,50; 5,40), NNT = 3 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,0001$ .

### Remisja endoskopowa

Prawdopodobieństwo osiągnięcia tego punktu końcowego w 52 tyg. było istotnie wyższe u pacjentów leczonych TOF 5 mg BD vs PBO BID, zarówno w przypadku oceny prowadzonej

centralnie: RB = 3,63 (95% CI: 1,70; 7,73), NNT = 10 (95% CI: 7; 21),  $p = 0,0002$  oraz w ocenie lokalnej: RB = 4,00 (2,13; 7,52), NNT = 6 (5; 10),  $p < 0,0001$ . Podobnie, zastosowanie TOF 10 mg BID vs PBO BID wiązało się ze znacząco wyższym prawdopodobieństwem osiągnięcia tego punktu końcowego, dla oceny centralnej: RB = 4,15 (95% CI: 1,96; 8,75), NNT = 8 (95% CI: 6; 15),  $p < 0,0001$  i lokalnej: RB = 5,30 (95% CI: 2,87; 9,79), NNT = 5 (95% CI: 4; 6),  $p < 0,0001$ .

- **Remisja endoskopowa trwała**

Obserwowane różnice pomiędzy grupami dotyczące częstości uzyskiwania remisji endoskopowej trwałej (wynik dla podskali badania endoskopowego w skali Mayo równy 0 zarówno w 24 i 52 tygodniu obserwacji) były istotne statystycznie, dla dawki TOF 5 mg vs PBO, w ocenie centralnej: RB = 12,00 (95% CI: 1,58; 91,41), NNT = 18 (95% CI: 12; 48),  $p = 0,0017$  i lokalnej: RB = 3,86 (95% CI: 1,72; 8,65), NNT = 10 (95% CI: 7; 22),  $p = 0,0003$  oraz TOF 10 mg BID vs PBO, w ocenie centralnej: RB = 10,05 (95% CI: 1,30; 77,77), NNT = 22 (95% CI: 13; 75),  $p = 0,0054$  i lokalnej: RB = 5,46 (95% CI: 2,50; 11,92), NNT = 7 (95% CI: 5; 11),  $p < 0,0001$ .

### Remisja objawów

Prawdopodobieństwo uzyskania remisji objawów w 52 tygodniu było istotnie wyższe u pacjentów leczonych TOF 5 mg BD vs PBO BID, zarówno biorąc pod uwagę wyniki oceny prowadzonej centralnie: RB = 3,21 (95% CI: 1,82; 5,66), NNT = 7 (95% CI: 5; 12),  $p < 0,0001$ , jak i lokalnie: RB = 3,06 (95% CI: 1,86; 5,01), NNT = 6 (95% CI: 4; 9),  $p < 0,0001$ . Podobnie, zastosowanie TOF 10 mg BID vs PBO BID istotnie zwiększało prawdopodobieństwo uzyskania remisji objawów, w ocenie central-

nej: RB = 3,80 (95% CI: 2,18; 6,63), NNT = 6 (95% CI: 4; 8),  $p < 0,0001$  i w ocenie lokalnej: RB = 3,41 (95% CI: 2,09; 5,54), NNT = 5 (95% CI: 4; 8),  $p < 0,0001$ .

- **Remisja objawów trwała**

Obserwowane różnice pomiędzy grupami dotyczące częstości uzyskiwania remisji objawów trwałej (remisja objawów zarówno w 24, jak i 52 tygodniu obserwacji) były istotne statystycznie, dla dawki TOF 5 mg vs PBO, w ocenie centralnej: RB = 5,40 (95% CI: 2,12; 13,74), NNT = 9 (95% CI: 7; 18),  $p < 0,0001$  i lokalnej: RB = 3,90 (95% CI: 2,00; 7,59), NNT = 7 (95% CI: 5; 13),  $p < 0,0001$  oraz TOF 10 mg BID vs PBO, w ocenie centralnej: RB = 6,23 (95% CI: 2,47; 15,70), NNT = 8 (95% CI: 6; 14),  $p < 0,0001$  i lokalnej: RB = 4,42 (95% CI: 2,29; 8,54), NNT = 6 (95% CI: 5; 10),  $p < 0,0001$ .

### Remisja głęboka

W 52-tygodniu terapii prawdopodobieństwo uzyskania remisji głębokiej było istotnie statystycznie wyższe wśród pacjentów stosujących TOF 5 mg BID vs PBO BID, dla oceny centralnej: RB = 3,63 (95% CI: 1,70; 7,73), NNT = 10 (95% CI: 7; 21),  $p = 0,0002$  i lokalnej: RB = 4,30 (95% CI: 2,22; 8,31), NNT = 6 (95% CI: 5; 10),  $p < 0,0001$  oraz dla stosujących TOF 10 mg BID vs PBO BID, dla oceny centralnej: RB = 3,77 (95% CI: 1,77; 8,02), NNT = 9 (95% CI: 6; 19),  $p = 0,0001$  i lokalnej: RB = 5,73 (95% CI: 3,01; 10,89), NNT = 5 (95% CI: 4; 6),  $p < 0,0001$ .

- **Remisja głęboka trwała**

Obserwowane różnice pomiędzy grupami dotyczące częstości uzyskiwania remisji głębokiej trwałej (remisja głęboką zarówno w 24, jak i 52 tygodniu obserwacji) były istotne statystycznie, dla dawki TOF 5 mg vs PBO, w ocenie centralnej: RB = 12,00 (95% CI: 1,58; 91,41), NNT = 18

(95% CI: 12; 48),  $p = 0,0017$  i lokalnej: RB = 3,86 (95% CI: 1,72; 8,65), NNT = 10 (95% CI: 7; 22),  $p = 0,0003$  oraz TOF 10 mg BID vs PBO, w ocenie lokalnej: RB = 4,59 (95% CI: 2,08; 10,16), NNT = 8 (95% CI: 6; 15),  $p < 0,0001$ .

### Remisja bez GKS wśród pacjentów wyjściowo stosujących GKS

Prawdopodobieństwo uzyskania remisji bez GKS (uzyskanie remisji bez konieczności stosowania glikokortykosteroidów) w 52 tygodniu było istotnie wyższe u pacjentów leczonych TOF 5 mg BD vs PBO BID, zarówno w przypadku oceny prowadzonej centralnie: RB = 2,55 (95% CI: 1,34; 4,83), NNT = 6 (95% CI: 4; 17),  $p = 0,0019$ , jak i lokalnie: RB = 2,36 (95% CI: 1,35; 4,13), NNT = 6 (95% CI: 4; 14),  $p = 0,0012$ . Podobnie, zastosowanie TOF 10 mg BID vs PBO BID wiązało się ze znamienne wyższym prawdopodobieństwem osiągnięcia tego punktu końcowego, dla oceny centralnej: RB = 2,53 (95% CI: 1,32; 4,87), NNT = 6 (95% CI: 4; 19),  $p = 0,0034$ , jak i lokalnej: RB = 2,24 (95% CI: 1,26; 3,99), NNT = 6 (95% CI: 4; 19),  $p = 0,0044$ .

- **Remisja bez GKS trwała**

W podgrupie chorych z remisją obecną wyjściowo obserwowane różnice pomiędzy grupami dotyczące częstości uzyskiwania remisji bez GKS trwałej (osiągniętej zarówno w 24 jak i 52 tygodniu badania) były istotne statystycznie, dla dawki TOF 5 mg vs PBO, w ocenie centralnej: RB = 6,96 (95% CI: 2,20; 21,99), NNT = 4 (95% CI: 3; 6),  $p < 0,0001$  i lokalnej: RB = 4,02 (95% CI: 1,92; 8,43), NNT = 3 (95% CI: 2; 5),  $p < 0,0001$  oraz dla dawki TOF 10 mg BID vs PBO, w ocenie centralnej: RB = 9,30 (95% CI: 2,98; 28,99), NNT = 3 (95% CI: 2; 4),  $p < 0,0001$ .

i lokalnej: RB = 4,90 (95% CI: 2,36; 10,18), NNT = 3 (95% CI: 2; 4),  $p < 0,0001$ .

Podobnie, dla podgrupy chorych leczonych wyjściowo GKS różnice pomiędzy grupami dotyczące częstości uzyskiwania remisji bez GKS trwałej były istotne statystycznie, dla dawki TOF 5 mg vs PBO, w ocenie centralnej: RB = 9,30 (95% CI: 2,98; 28,99), NNT = 3 (95% CI: 2; 4),  $p < 0,0001$  i lokalnej: RB = 1,92 (95% CI: 1,01; 3,64), NNT = 10 (95% CI: 5; 179),  $p = 0,0388$ . Dla wyższej z dawek również obserwowano znamienne różnice, w ocenie centralnej: RB = 3,25 (95% CI: 1,22; 8,66), NNT = 9 (95% CI: 6; 43),  $p = 0,0131$ .

### Wygojenie śluzówki jelita

Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyglądu błony śluzowej jelita w 52 tyg. było znacznie wyższe dla TOF 5 mg BID vs PBO BID, w ocenie centralnej: RB = 2,85 (95% CI: 1,91; 4,25), NNT = 5 (95% CI: 4; 7),  $p < 0,0001$  i lokalnej: RB = 2,87 (95% CI: 2,01; 4,11), NNT = 4 (95% CI: 3; 5),  $p < 0,0001$  oraz dla TOF 10 mg BID, w ocenie centralnej: RB = 3,48 (95% CI: 2,36; 5,13), NNT = 4 (95% CI: 3; 5),  $p < 0,0001$  i lokalnej: RB = 3,44 (95% CI: 2,43; 4,87), NNT = 3 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,0001$ . Analiza w podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na wyjściowe wygojenie śluzówki w momencie włączenia do leczenia podtrzymującego potwierdziła wnioskowanie z analizy głównej, zarówno dla oceny prowadzonej centralnie, jak i lokalnie. Dodatkowo istotne różnice dla ocenianego punktu końcowego odnotowano w podgrupie chorych z Azji Wschodniej leczonych TOF 10 mg BID vs PBO BID.

- **Wygojenie śluzówki jelita trwałe**

Obserwowane różnice pomiędzy grupami dotyczące częstości uzyskiwania trwałego wygo-

jenia śluzówki (zarówno w 24, jak i 52 tygodniu obserwacji) były istotne statystycznie dla dawki TOF 5 mg BID vs PBO, w ocenie centralnej: RB = 4,23 (95% CI: 2,39; 7,49), NNT = 5 (95% CI: 4; 8),  $p < 0,0001$  i w ocenie lokalnej: RB = 3,28 (95% CI: 2,19; 4,90), NNT = 4 (95% CI: 3; 5),  $p < 0,0001$ . Podobnie dla wyższej z dawek, TOF 10 mg BID odnotowane różnice względem PBO BID były znamienne, w ocenie centralnej: RB = 5,03 (95% CI: 2,87; 8,81), NNT = 4 (95% CI: 3; 6),  $p < 0,0001$  oraz lokalnej: RB = 3,94 (95% CI: 2,66; 5,83), NNT = 3 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,0001$ .

Wyniki analizy w podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na wyjściowe wygojenie śluzówki potwierdziły wnioskowanie z analizy głównej.

### Odpowiedź kliniczna

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi klinicznej w 52 tyg. było istotnie statystycznie wyższe w trakcie terapii TOF 5 mg BID vs PBO BID, zarówno w ocenie centralnej: RB = 2,55 (95% CI: 1,87; 3,47), NNT = 4 (95% CI: 3; 5),  $p < 0,0001$ , jak i lokalnej: RB = 2,46 (95% CI: 1,82; 3,34), NNT = 4 (95% CI: 3; 5),  $p < 0,0001$ . Podobnie, dla dawki TOF 10 mg BID vs PBO BID odnotowane różnice były znamienne, w ocenie centralnej: RB = 3,07 (95% CI: 2,28; 4,13), NNT = 3 (95% CI: 2; 4),  $p < 0,0001$  oraz w ocenie lokalnej: RB = 2,97 (95% CI: 2,21; 3,98), NNT = 3 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,0001$ .

- **Trwała odpowiedź kliniczna**

Trwałą odpowiedź kliniczną (zarówno w 24 jak i 52 tygodniu) uzyskiwał znamienne wyższy odsetek chorych stosujących TOF 5 mg BID vs PBO BID, zarówno w ocenie centralnej, jak i lokalnej, odpowiednio RB = 2,55 (95% CI: 1,86; 3,51), NNT = 4 (95% CI: 3; 5),  $p < 0,0001$  i

RB = 2,49 (95% CI: 1,81; 3,41), NNT = 4 (95% CI: 3; 5),  $p < 0,0001$ . Znamienne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania trwałej odpowiedzi klinicznej odnotowano także dla porównania TOF 10 mg BID vs PBO BID, w ocenie centralnej: RB = 3,09 (95% CI: 2,27; 4,21), NNT = 3 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,0001$ , jak i lokalnej, RB = 3,04 (95% CI: 2,24; 4,12), NNT = 3 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,0001$ .

### Zmiana wyniku całkowitego w skali Mayo

W 52 tyg. odnotowano istotnie większą poprawę wyniku całkowitego w skali Mayo w TOF 5 mg BID vs PBO BID: MD = -2,50 (95% CI: -3,48; -1,52),  $p < 0,0001$ . Podobnie, dla porównania TOF 10 mg BID vs PBO BID, odnotowane różnice były znamienne, MD = -3,30 (95% CI: -4,28; -2,32),  $p < 0,0001$ .

Dodatkowa analiza w poparciu o wyniki raportowane w dokumencie *Pfizer 2017* (uwzględniono jedynie chorych z dostępnymi wynikami) nie miała wpływu na wnioskowanie.

### Zmiana wyniku częściowego wg skali Mayo

Odnotowano istotnie większą poprawę wyniku częściowego skali Mayo w grupie TOF 5 mg BID vs PBO BID, w 8, 16, 24, 32 i 52 tygodniu trwania próby *OCTAVE Sustain*. Podobnie, dla wyższej z dawek istotne statystycznie różnice średnich zmian wyniku częściowego skali Mayo odnotowano we wszystkich punktach czasowych, z wyjątkiem 4 tygodnia terapii (ocena na podstawie obliczeń własnych; w opinii autorów publikacji *Sandborn 2017* różnice były znamienne dla obu dawek w każdym z punktów odcięcia z uwzględnieniem czynników dopasowania,  $p < 0,001$ ).

### Jakość życia

Jakość życia oceniano z zastosowaniem kwestionariusza IBDQ oraz kwestionariusz SF-36 v2.

- **Zmiana wyniku całkowitego oraz wyniku poszczególnych domen kwestionariusza IBDQ**

Odnotowano istotnie większą poprawę jakości życia ocenianej za pomocą zmiany wyniku całkowitego kwestionariusza IBDQ w grupach TOF 5 mg BID i TOF 10 mg BID vs PBO w 8, 16, 24, 32, 40 i 52 tygodniu trwania próby *OCTAVE Sustain*. Wyniki analiz dodatkowych prowadzonych w podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na wcześniejsze leczenie anty-TNF oraz GKS oraz ze względu na płeć umocniły wnioskowanie w oparciu o analizę główną dla 52 tygodnia terapii.

Dodatkowo odnotowano istotnie większą poprawę wyniku poszczególnych domen kwestionariusza IBDQ w grupach TOF 5 mg BID i TOF 10 mg BID vs PBO w każdym z analizowanym punktów czasowych (8, 24, 52 tydzień terapii),  $p < 0,0001$ .

- **Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ**

W 52 tyg. obserwacji klinicznie istotną zmianę wyniku IBDQ odnotowano u znamienne wyższego odsetka pacjentów otrzymujących TOF 5 mg BID vs PBO BID: RB = 2,37 (95% CI: 1,76; 3,19), NNT = 4 (95% CI: 3; 5),  $p < 0,0001$  oraz TOF 10 mg BID vs PBO: RB = 2,73 (95% CI: 2,05; 3,65), NNT = 3 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,0001$  (istotne statystycznie różnice uzyskano również w 24 tyg. obserwacji). Wyniki analiz dodatkowych prowadzonych w podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na wcześniejsze leczenie anty-TNF oraz GKS oraz ze względu na płeć oraz w podgrupie pacjentów z Azji Wschodniej (istot-

ne różnice dla dawki TOF 10 mg BID, jednak dla niższej z dawek efekt zgodny z kierunkiem z analizy głównej) umocniły wnioskowanie w oparciu o analizę główną dla 52 tygodnia terapii.

- **Remisja IBDQ (wynik w kwestionariuszu IBDQ  $\geq 170$ )**

Prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji IBDQ w 52 tyg. w próbie *OCTAVE Sustain* było istotnie wyższe u pacjentów leczonych TOF 5 mg BID vs PBO BID: RB = 2,38 (95% CI: 1,74; 3,25), NNT = 4 (95% CI: 3; 6),  $p < 0,0001$  oraz TOF 10 mg BID vs PBO BID: RB = 2,84 (95% CI: 2,10; 3,84), NNT = 3 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,0001$  (istotne statystycznie różnice uzyskano również w 24 tyg. obserwacji). Wyniki analiz dodatkowych prowadzonych w podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na wcześniejsze leczenie anty-TNF oraz GKS oraz ze względu na płeć umocniły wnioskowanie w oparciu o analizę główną dla 52 tygodnia terapii.

- **Zmiana wyniku skali fizycznej (PCS) i psychicznej (MCS) kwestionariusza SF-36 v2 oraz poszczególnych domen kwestionariusza SF-36 v2**

Średnia poprawa wyników skali fizycznej kwestionariusza SF-36 v2 osiąganych przez chorych w trakcie leczenia podtrzymującego w 52 tyg. obserwacji była istotnie statystycznie wyższa dla grup stosujących TOF 5 mg BID vs PBO: MD = 5,20 (95% CI: 0,30; 10,10),  $p = 0,0373$  oraz TOF 10 mg BID vs PBO: MD = 5,50 (95% CI: 0,96; 10,04),  $p = 0,0176$  (dla obu dawek odnotowano również znamienne różnice w 24 tyg.). Znamienne poprawę średniego wyniku skali psychicznej kwestionariusza SF-36 v2 dla porównania TOF 5 mg BID vs PBO odnotowano w 24 tygodniu terapii: MD = 6,20 (95% CI: 1,25; 11,15),  $p = 0,0140$ . Znamienne różnice pomię-

dzy grupami TOF 10 mg BID vs PBO BID odnotowano zarówno w 24 tygodniu: MD = 6,90 (95% CI: 1,92; 11,88),  $p = 0,0066$ , jak i 52 tygodniu obserwacji: MD = 6,80 (95% CI: 0,67; 12,93),  $p = 0,0297$ .

Istotne statystycznie różnice dla tego punktu końcowego uzyskano dla obu dawek TOF dla skali PCS w podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na wcześniejsze leczenie anty-TNF oraz GKS (z wyjątkiem oceny dla dawki TOF 5 mg BID w podgrupie pacjentów stosujących wyjściowo GKS, gdzie różnice nie były znamienne, jednak efekt był zgodny z kierunkiem w analizie głównej) oraz wśród mężczyzn. Podobnie znamienne różnice dla tego punktu końcowego uzyskano dla obu dawek TOF dla skali MCS w podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na wcześniejsze leczenie anty-TNF oraz GKS (z wyjątkiem oceny dla dawki TOF 10 mg BID w podgrupie pacjentów stosujących wyjściowo GKS, gdzie różnice nie były znamienne, jednak efekt był zgodny z kierunkiem w analizie głównej) oraz wśród mężczyzn i kobiet (z wyjątkiem oceny dla dawki TOF 5 mg BID, gdzie różnice nie były znamienne, jednak efekt był zgodny z kierunkiem w analizie głównej).

W ocenie zmiany wyniku poszczególnych domen kwestionariusza SF-36 v2 odnotowano istotnie większą poprawę wyniku w grupach TOF 5 mg BID oraz TOF 10 mg BID vs PBO.

### Biomarkery

Różnice zmian wyniku stężenia CRP pomiędzy grupami TOF 5 mg BID vs PBO BID oraz TOF 10 mg BID vs PBO BID nie były znamienne.

## Ocena bezpieczeństwa

### Leczenie indukujące

Nie stwierdzono istotnych różnic między TOF 10 mg BID a placebo w częstości jakichkolwiek AEs, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym wymagających leczenia oraz spowodowanych zakażeniami), zakażeń (w tym ciężkich, zakażeń *H. zoster* i zakażeń oportunistycznych), AEs specjalnego zainteresowania, zdarzeń niepożądanych związanych z nowotworzeniem, nowotworów złośliwych i AEs związanych z zaburzeniami kardiologicznymi. Większość najczęstszych zdarzeń niepożądanych występowała z podobną częstością w obu grupach – wyjątek stanowiło pogorszenie WZJG, które obserwowano znamienne rzadziej w trakcie terapii tofacytynibem w porównaniu do placebo, RR = 0,49 (95% CI: 0,26; 0,93), NNT = 33 (95% CI: 17; 815); p = 0,0287 (metaanaliza danych z prób *Sandborn 2012*, *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*). Także w przypadku oceny zdarzeń niepożądanych wymagających leczenia w większości przypadków różnice między tofacytynibem a placebo nie były znamienne statystycznie. Metaanaliza danych z trzech wspomnianych prób wykazała natomiast, że ryzyko występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz bólów brzucha, które wymagały leczenia, było istotnie niższe podczas terapii tofacytynibem, odpowiednio RR = 0,55 (95% CI: 0,32; 0,97), NNT = 32 (95% CI: 16; 1919); p = 0,0382 i RR = 0,33 (95% 0,12; 0,90), NNT = 30 (95% 14; 320); p = 0,0308.

Biorąc pod uwagę ocenę odsetka chorych z określonymi wartościami parametrów laboratoryjnych istotnie statystycznie większe ryzyko podczas terapii stwierdzono w przypadku:

- stężenia cholesterolu całkowitego > 1,3 × GGN (RR = 2,34 [95% CI: 1,51; 3,63], NNH = 10 [95% CI: 8; 17], p = 0,0001; metaanaliza danych z prób *Sandborn 2012*, *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*);
- i stężenia LDL > 1,2 × GGN (RR = 2,17 [95% CI: 1,48; 3,18], NNH = 9 [95% CI: 7; 15]; p < 0,0001; metaanaliza danych z prób *Sandborn 2012*, *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*).

W przypadku oceny zmian poszczególnych parametrów laboratoryjnych istotne różnice stwierdzono dla (we wszystkich metaanaliza danych z prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*):

- zmiany procentowej stężenie LDL (WMD = 12,47 [95% CI: 7,19; 17,76], p < 0,0001);
- zmiany procentowej stężenia HDL (WMD = 20,35 [95% CI: 17,44; 23,25], p < 0,0001);
- zmiany procentowej stężenia cholesterolu całkowitego (WMD = 13,44 [95% CI: 11,41; 15,47], p < 0,0001);
- zmiany procentowej stosunku stężenia cholesterolu całkowitego/HDL (WMD = -5,02 [95% CI: -7,02; -3,02], p < 0,0001).

### Leczenie podtrzymujące

#### *TOF 5 mg BID vs PBO*

Nie odnotowano istotnych różnic między tofacytynibem a placebo pod względem częstości AEs ogółem, jak i ciężkich AEs. Stwierdzono natomiast, że AEs prowadzące do przerwania leczenia występowały istotnie rzadziej podczas leczenia tofacytynibem, RR = 0,49 (95% CI: 0,29; 0,82), NNT = 11 (95% CI: 7; 36),



$p = 0,0074$ . Może mieć to związek z tym, że w analizie bezpieczeństwa uwzględniono ocenę pogorszenia WZJG, które było jednym z najczęstszych AEs i występowało również znamienne rzadziej u chorych leczonych tofacytynibem w odniesieniu do pacjentów z grupy placebo,  $RR = 0,51$  (95% CI: 0,36; 0,72),  $NNT = 6$  (95% CI: 4; 11),  $p = 0,0001$ . Z kolei ryzyko jakichkolwiek zakażeń było istotnie większe podczas stosowania tofacytynibu ( $RR = 1,48$  [95% CI: 1,09; 2,01]),  $NNH = 9$  [95% CI: 5; 38]),  $p = 0,0110$ , ale przy tym nie stwierdzono istotnych różnic między TOF 5 mg BID a PBO pod względem częstości ciężkich zakażeń (w tym różnych jego rodzajów), zakażeń *H. zoster* (oraz różnych jego rodzajów) i zakażeń oportunistycznych. Wyodrębnione grupy leczenia nie różniły się także między sobą ryzykiem występowania AEs związanych z nowotworzeniem, nowotworów złośliwych, AEs związanych z zaburzeniami kardiologicznymi, ciężkich AEs wymagających leczenia i zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania. Wśród działań wymagających leczenia, występujących u  $\geq 5\%$  chorych, ryzyko zaburzeń żołądkowo-jelitowych, w tym pogorszenia WZJG było istotnie mniejsze w grupie tofacytynibu, odpowiednio  $RR = 0,54$  (95% CI: 0,39; 0,76),  $NNT = 6$  (95% CI: 4; 13),  $p = 0,0004$  i  $RR = 0,51$  (95% CI: 0,36; 0,72),  $NNT = 6$  (95% CI: 4; 11),  $p = 0,0001$ . Natomiast istotnie częściej wśród tych zdarzeń odnotowano infekcje i zakażenia,  $RR = 1,78$  (95% CI: 1,03; 3,06),  $NNH = 15$  (95% CI: 8; 177),  $p = 0,0378$ .

Analiza nieprawidłowych wartości parametrów laboratoryjnych wskazała, że w grupie tofacytynibu w odniesieniu do placebo znamienne większe było ryzyko:

- zwiększenia stężenia LDL  $> 1,2 \times$  GGN ( $RR = 1,68$  [95% CI: 1,17; 2,39],  $NNH = 8$  [95% CI: 5; 24],  $p = 0,0045$ );
- wzrostu stężenie kreatyniny w osoczu  $> 2 \times$  GGN ( $RR = 2,64$  [95% CI: 1,48; 4,73],  $NNH = 9$  [95% CI: 6; 20],  $p = 0,0011$ );
- zwiększenia stężenia całkowitego cholesterolu  $> 1,3 \times$  GGN ( $RR = 3,38$  [95% CI: 2,00; 5,69],  $NNH = 6$  [95% CI: 4; 9],  $p < 0,0001$ ).

Ponadto odnotowano istotne zwiększenie stężenia:

- LDL (MD = 9,50 [95% CI: 5,05; 13,95],  $p < 0,0001$ );
- HDL (MD = 13,00 [95% CI: 9,79; 16,21],  $p < 0,0001$ );
- cholesterolu całkowitego (MD = 10,00 [95% CI: 6,98; 13,02],  $p < 0,0001$ );
- i aktywności kinazy kreatyniny (MD = 21,10 [95% CI: 21,08; 21,12],  $p < 0,0001$ ).

Jednocześnie stwierdzono istotne zmniejszenie bezwzględnej liczby limfocytów (MD = -0,20 [95% CI: -0,33; -0,07],  $p = 0,0023$ ) oraz stosunku cholesterolu do HDL (MD = -6,00 [95% CI: -10,71; -1,29],  $p = 0,0125$ ).

#### TOF 10 mg BID vs PBO

Nie odnotowano istotnych różnic między tofacytynibem a placebo pod względem częstości AEs ogółem, jak i ciężkich AEs. Stwierdzono natomiast, że AEs prowadzące do przerwania leczenia występowały istotnie rzadziej podczas leczenia tofacytynibem,  $RR = 0,52$  (95% CI: 0,31; 0,87),  $NNT = 12$  (95% CI: 7; 47),  $p = 0,0128$ , na co wpływ może mieć fakt, że wśród najczęstszych AEs występowało pogor-

szanie WZIG, które także było znamienne rzadsze u chorych leczonych tofacytynibem w odniesieniu do pacjentów z grupy placebo, RR = 0,41 (95% CI: 0,28; 0,61), NNT = 5 (95% CI: 4; 8),  $p < 0,0001$ . Istotnie rzadziej podczas stosowania tofacytynibu w większej dawce występowały także dwa AEs z grupy zdarzeń wymagających leczenia: zaburzenia żołądkowo-jelitowe: RR = 0,51 (95% CI: 0,36; 0,72), NNT = 6 (95% CI: 4; 11),  $p = 0,0001$ , w tym pogorszenie WZIG: RR = 0,46 (95% CI: 0,31; 0,68), NNT = 6 (95% CI: 4; 11),  $p < 0,0001$ . Z kolei istotnie większe ryzyko występowania w tej grupie zdarzeń stwierdzono w odniesieniu do:

- infekcji i zakażeń: RR = 2,58 (95% CI: 1,55; 4,29), NNT = 7 (95% CI: 5; 14),  $p = 0,0003$ ;
- półpaśca: RR = 10,10 (95% CI: 1,31; 78,17), NNH = 22 (95% CI: 13; 74),  $p = 0,0053$ ;
- zapalenia nosa i gardła: RR = 2,48 (95% CI: 1,27; 4,86), NNH = 13 (95% CI: 8; 42),  $p = 0,0081$ ;
- nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych: RR = 3,28 (95% CI: 1,09; 9,89), NNH = 22 (95% CI: 12; 163),  $p = 0,0347$ ), w tym zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi: RR = 3,28 (95% CI: 1,09; 9,89), NNH = 22 (95% CI: 12; 163),  $p = 0,0347$ ;
- zaburzeń metabolizmu i odżywiania: RR = 5,56 (95% CI: 1,25; 24,74), NNH = 22 (95% CI: 13; 92),  $p = 0,0244$ ), w tym hipercholesterolemia: (RR = 5,56 (95% CI: 1,25; 24,74), NNH = 22 (95% CI: 13; 92),  $p = 0,0244$ ).

Biorąc pod uwagę ocenę zakażeń podczas terapii tofacytynibem istotnie większe ryzyko

wystąpienia względem placebo odnotowano dla jakichkolwiek zakażeń oraz zakażeń *H. zoster*, odpowiednio RR = 1,64 (95% CI: 1,22; 2,22), NNH = 7 (95% CI: 5; 16),  $p = 0,0012$  i RR = 10,10 (95% CI: 1,31; 78,17), NNH = 22 (95% CI: 13; 74)  $p = 0,0053$ . Nie stwierdzono przy tym różnic między grupami pod względem częstości ciężkich zakażeń, jak i zakażeń oportunistycznych, a także poszczególnych rodzajów ciężkich zakażeń. Analiza poszczególnych rodzajów zakażeń *H. zoster* wykazała, że terapia tofacytynibem wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia półpaśca obejmującego wiele dermatomów, RR = 10,10 (95% CI: 1,31; 78,17), NNH = 22 (95% CI: 13; 74),  $p = 0,0053$ . Wyodrębnione grupy nie różniły się pod względem częstości AEs związanych z nowotworzeniem, nowotworów złośliwych i AEs związanych z zaburzeniami kardiologicznymi, a także ciężkich AEs wymagających leczenia i zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania.

Analiza nieprawidłowych wartości parametrów laboratoryjnych wskazała, że w grupie tofacytynibu w odniesieniu do placebo znamienne większe było ryzyko:

- zwiększenia stężenia LDL  $>1,2 \times \text{GGN}$ : RR = 1,51 (95% CI: 1,05; 2,18), NNH = 11 (95% CI: 6; 85),  $p = 0,0278$ ;
- wzrostu stężenia kreatyniny w osoczu  $>2 \times \text{GGN}$ : RR = 3,92 (95% CI: 2,25; 6,81), NNH = 5 (95% CI: 4; 8),  $p < 0,0001$ ;
- zwiększenia stężenia całkowitego cholesterolu  $>1,3 \times \text{GGN}$ : RR = 2,79 (95% CI: 1,63; 4,78), NNH = 7 (95% CI: 5; 14),  $p = 0,0002$ .

Jednocześnie obserwowano znamienne mniejsze było ryzyko występowania HDL  $<0,8 \times \text{DGN}$ , RR = 0,25 (95% CI: 0,07; 0,89), NNH = 23 (95%

CI: 13; 129),  $p = 0,0315$ . Ponadto odnotowano istotne zwiększenie stężenia:

- LDL: MD = 11,60 (95% CI: 6,99; 16,21),  $p < 0,0001$ ;
- HDL: MD = 16,00 (95% CI: 12,71; 19,29),  $p < 0,0001$ ;
- cholesterolu całkowitego: MD = 12,70 (95% CI: 9,70; 15,70),  $p < 0,0001$ ;
- i aktywności kinazy kreatyniny: MD = 41,70 (95% CI: 41,68; 41,72),  $p < 0,0001$ .

Zaobserwowano przy tym również znamienne zmniejszenie bezwzględnej liczby limfocytów: MD = -0,40 (95% CI: -0,54; -0,26),  $p < 0,0001$ , stosunku cholesterolu do HDL: MD = -6,50 (95% CI: -11,12; -0,58),  $p = 0,0313$ , stężenia hemoglobiny, jak i stosunku LDL/HDL: odpowiednio MD = -0,30 (95% CI: -0,55; -0,05),  $p = 0,0173$  i MD = -6,40 (95% CI: -11,12; -1,88),  $p = 0,0058$ .

#### Faza leczenia wydłużonego, bez zaślepienia

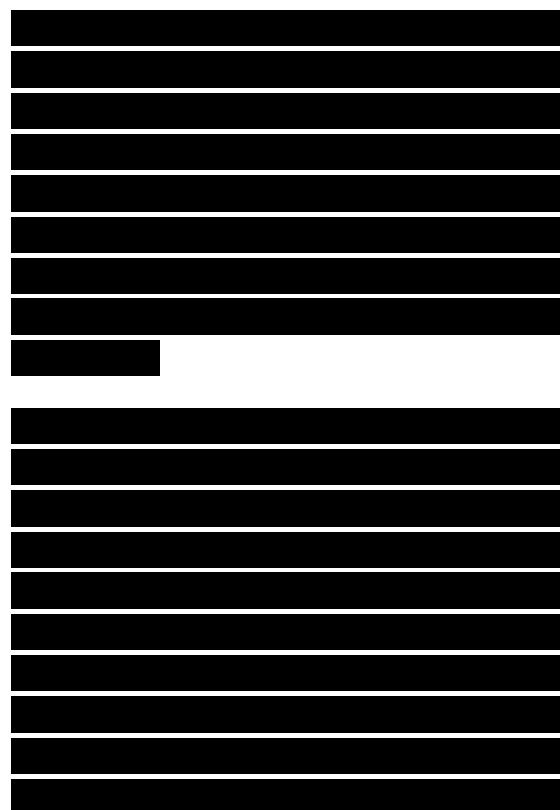
Na podstawie danych zawartych w doniesieniach konferencyjnych widocznym jest utrzymywanie się efektu terapeutycznego związanego z leczeniem tofacytynibem w dłuższym okresie obserwacji (do 12 miesięcy). Ogółem, ponad połowa pacjentów włączonych do badania *OCTAVE Open* uzyskiwała odpowiedź kliniczną, remisję kliniczną oraz wygojenie błony śluzowej jelita.

#### Ocena bezpieczeństwa w dłuższym okresie obserwacji (OCTAVE Open)

W zależności od wyróżnionej grupy (różniące się dawką oraz rodzajem wcześniejszej odpowiedzi w ramach prowadzonej terapii induku-

jącej i podtrzymującej) częstość jakichkolwiek AEs mieściła się w przedziale około 52-74%, ciężkich zdarzeń niepożądanych w zakresie około 4-11%, a poważne AEs stwierdzono u około 2,5% chorych. Do najczęstszych (abstrakt *Colombel 2017*) AEs należały infekcje i zakażenia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zapalenie śluzówki nosa i gardła oraz pogorszenie WZIG. Ciężkie zakażenie odnotowano u niewielkiego odsetka chorych (1,8% i 2,6%, odpowiednio doniesienie *Lichtenstein 2017* i *Colombel 2017*). Ogółem badacze wskazali, że oceniony profil bezpieczeństwa nie różnił się istotnie od profilu bezpieczeństwa obserwowanego podczas fazy leczenia indukującego, podtrzymującego, a także populacji ogólnej badania.

#### Porównanie pośrednie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted section header]

[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]

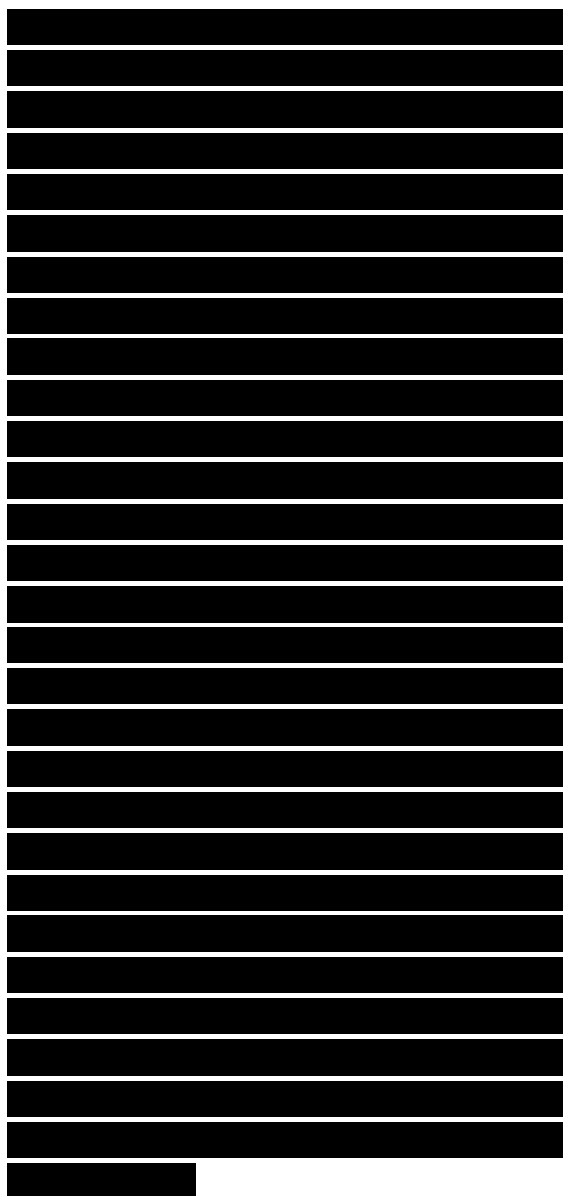
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



tyczne dla chorych z ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego. W wiarygodnych badaniach z randomizacją i podwójnym zaślepieniem wykazano istotnie wyższą skuteczność kliniczną tofacytynibu w porównaniu do placebo zarówno w przypadku terapii indukującej, jak i leczenia podtrzymującym, przy akceptowanym profilu bezpieczeństwa. W przypadku porównania z lekami biologicznymi obecnie refundowanymi w programie lekowym (wedolizumab, infliksymab) z uwagi na brak badań *head-to-head* konieczne było przeprowadzenie metaanalizy sieciowej. W ramach porównania pośredniego wykazano co najmniej podobną skuteczność kliniczną tofacytynibu w odniesieniu do leków biologicznych oraz porównywalne bezpieczeństwo.

## Wnioski

Xeljanz (tofacytynib), jest silnym, selektywnym syntetycznym inhibitorem kinaz z rodziny JAK i poprzez swoje działanie moduluje odpowiedź immunologiczną i zapalną. Istotną zaletą tofacytynibu jest doustna droga jego stosowania, co stanowi znaczącą korzyść dla pacjentów w terapii przewlekłej, pozwalając uniknąć wlewów dożylnych. Odmienny mechanizm działania otwiera także nowe możliwości terapeutyczne





**ANALIZA  
KLINICZNA**

**AE**

## 1 Cel opracowania

Celem analizy jest porównawcza ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Xeljanz (tofacetynyb) w leczeniu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ramach proponowanego programu lekowego.

## 2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

### 2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (M.H., M.Ś.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

#### 2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,

- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov*; *EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 17.12.2018 r.):

- *Congress of European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)*: 2018, 2017, 2016,
- *Annual Scientific Meeting of the American College of Gastroenterology (ACG)*: 2018, 2017, 2016,
- *Advances in Inflammatory Bowel Diseases Annual Meeting (AIBD)*: 2017, 2016,
- *United European Gastroenterology Week (UEG)*: 2018, 2017, 2016,
- *Digestive Disease Week (DDW)*: 2018, 2017, 2016,
- *World Congress of Gastroenterology (WCOG)*: 2017,
- *National Congress of Digestive Diseases, Italian Federation of Societies of Digestive Diseases (FISMAD)*: 2018, 2017,
- *Canadian Digestive Diseases Week (CDDW)*: 2018, 2017, 2016,
- *Japan Digestive Disease Week (JDDW)*: 2018, 2017.

### 2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących tofacytynibu, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). Dodatkowo strategia objęła także inne stosowane w leczeniu WZJG zdefiniowane jako właściwe komparatory refundowane w polskich warunkach, celem stworzenia sieci porównania po-

średniego, w tym przypadku zastosowano ograniczenie na badania kliniczne z randomizacją. W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
#1	tofacitinib[all]
#2	ulcerative colitis[all]
#3	(#1 AND #2)
#4	infliximab[all]
#5	vedolizumab[all]
#6	(#4 OR #5)
#7	(#6 AND #2)
#8	randomized controlled trial[pt]
#9	random allocation[mh]
#10	random*[tiab]
#11	controlled[tiab]
#12	(#8 OR #9 OR #10 OR #11)
#13	(#7 AND #12)
#14	(#3 OR #13)

Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
#1	'tofacitinib'/exp AND [embase]/lim
#2	'ulcerative colitis'/exp AND [embase]/lim
#3	#1 AND #2
#4	'infliximab'/exp AND [embase]/lim
#5	'vedolizumab'/exp AND [embase]/lim
#6	#4 OR #5
#7	#2 AND #6
#8	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
#9	randomization:de AND [embase]/lim
#10	random*:ab,ti AND [embase]/lim

Nr	Kwerendy
#11	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11
#13	#7 AND #12
#14	#3 OR #13

Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
#1	tofacitinib
#2	ulcerative colitis
#3	#1 AND #2
#4	infliximab
#5	vedolizumab
#6	#4 OR #5
#7	#6 AND #2
#8	#3 OR #7

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 13 grudnia 2018 r.

### 2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Aestimo APD 2018*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b> (P. z ang. <i>Population</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>jednostka chorobowa i ciężkość objawów:</b> pacjenci w wieku od 18 roku życia z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ocena &gt;6 punktów w skali Mayo 6)</li> <li>• <b>wcześniejsze leczenie:</b> pacjenci, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane, z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) lub nietolerujący takiego leczenia lub z przeciwwskazaniami</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja niezgodna z kryteriami włączenia w zakresie rozpoznania, wieku i ciężkości choroby</li> <li>• biorąc pod uwagę możliwe różnice w szczegółowych definicjach kryteriów niepowodzenia wcześniejszego leczenia w badaniach klinicznych oraz konieczność wykonania porównania pośredniego, dopuszczano odstępstwo od tak szczegółowych kryteriów dotyczących niepowodzenia wcześniejszego leczenia, zaznaczając je w opisie raportu i traktując jako ograniczenie.</li> </ul>
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie indukujące: tofacytynib w dawce 10 mg 2 × dziennie [TOF 10 mg BID]</li> <li>• leczenie podtrzymujące: tofacytynib w dawce</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tofacytynib stosowany niezgodnie z ChPL</li> </ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	5 mg 2 × dziennie [TOF 5 mg BID], tofacytynib w dawce 10 mg 2 × dziennie [TOF 10 mg BID]	
<b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• infliksymab [IFX]</li> <li>• wedolizumab [VDZ]</li> <li>• placebo [PBO]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• infliksymab lub wedolizumab stosowany niezgodnie z ChPL</li> </ul>
<b>Punkty końcowe/ Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ocena skuteczności:</b> odpowiedź kliniczna na leczenie, remisja kliniczna, remisja endoskopowa, remisja trwała, remisja głęboka, remisja bez GKS, wygojenie śluzówki jelita, zmiana wyniku całkowitego i częściowego skali Mayo, jakość życia (kwestionariusz IBDQ, kwestionariusz SF-36 v2), satysfakcja z leczenia (kwestionariusz IBD PRTI v2), ocena biomarkerów (białka C-reaktywnego oraz kalprotektyny)</li> <li>• <b>ocena bezpieczeństwa:</b> częstość, rodzaj i nasilenie występujących zdarzeń niepożądanych, występowanie zakażeń i infekcji, w tym wymagających hospitalizacji, ryzyko rozwoju nowotworów, zmiana lipidogramu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• punkty końcowe inne niż wymienione</li> </ul>
<b>Rodzaj włączonych badań</b> (S. z ang. <i>Study design</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania RCT (grupy równoległe i naprzemianległe), badania bez randomizacji (jednoramienne i z grupą kontrolną); doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe wyniki dla badań oceniających tofacytynib</li> <li>• Dla komparatorów w ramach porównania pośredniego: badania RCT umożliwiające porównanie pośrednie z tofacytynibem (czyli badania oceniające komparator vs placebo) w odpowiedniej populacji i punktach końcowych zgodnych z prezentowanymi w badaniach dla tofacytynibu</li> <li>• Przeglądy systematyczne: z metaanalizą danych włączonych badań, opracowania bez metaanalizy, ale ukierunkowane na ocenę tofacytynibu bądź kinaz Janusowych lub leków doustnych stosowanych w leczeniu WZJG, które przedstawiały wyniki dla tofacytynibu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków</li> <li>• Opracowania, w których nie podano dowodów, że wykonano przegląd systematyczny (jedynie informacja o przeszukanych bazach danych, bez szczegółów odnośnie strategii i ram czasowych wyszukiwania)</li> </ul>

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

### 2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
  - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),

- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

### 2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

### 2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa tofacytynibu, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji Shea 2017), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych PRISMA (Liberati 2009, Moher 2009).

## 2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.



## 2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (M.H., M.Ś.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.).

## 2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (M.H., M.Ś.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias*, według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

## 2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ( $p < 0,1$ ) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2017*). Wyniki

przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2017).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

W ramach analizy porównania pośredniego wykonano obliczenia przy użyciu metaanalizy sieciowej. Metaanaliza sieciowa (model *Mixed Treatment Comparison*, MTC) jest uogólnieniem standardowej metaanalizy porównującej dwa elementy (np. interwencję oraz kontrolę), która dodatkowo uwzględnia dane pochodzące z porównań pośrednich, często bardzo rozbudowanych (stąd nazwa, metaanaliza sieciowa). Model ten można wykorzystać do analizy pośredniej, zamiast standardowego porównania pośredniego przez wspólny komparator (metoda Buchera); tworząc rozbudowane zależności pomiędzy dwoma analizowanymi lekami (często zawierające więcej niż jedno wspólne ogniwo, jak w klasycznym porównaniu pośrednim) (Lu 2004, Hawkins 2009). W piśmiennictwie wskazywane są następujące zalety tej metody (Wells 2009):

- umożliwia porównanie pośrednie więcej niż dwóch różnych interwencji;
- analizy przeprowadzane są na bazie łącznego efektu oszacowanego dla wszystkich włączonych badań, nie dla poszczególnych grup leczenia;
- dzięki kombinacji zarówno pośrednich, jak i bezpośrednich porównań można otrzymać bardziej precyzyjne oszacowanie (węższe przedziały ufności), niż w przypadku porównań opartych wyłącznie na badaniach bezpośrednich;
- metodę MTC można stosować do badań z więcej niż dwoma grupami leczenia (badania o wielu ramionach).

Szczegółowy opis zastosowanych modeli porównania pośredniego przedstawiono w rozdziale poświęconym porównaniu pośredniemu w dalszej części raportu.

### 3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Przeprowadzone wyszukiwanie opracowań wtórnych oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo tofacytynibu w populacji chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego pozwoliło na zidentyfikowanie 2130 rekordów – 385 w Pubmed, 1197 w Embase i 548 w Cochrane . Do analizy potencjalnych przeglądów systematycznych włączono 26 opracowań wtórnych. Wśród nich poszukiwano przeglądów systematycznych, w których przeprowadzono metaanalizę danych włączonych badań lub opracowania bez metaanalizy, ale ukierunkowane na ocenę tofacytynibu bądź kinaz Janusowych lub leków doustnych stosowanych w leczeniu WZJG, które przedstawiały wyniki dla tofacytynibu. Ostatecznie do opisu włączono 5 przeglądów z metaanalizą: *Bonovas 2017* (ocena skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu w porównaniu do innych leków biologicznych stosowanych u chorych z WZJG), *Paschos 2018* (ocena skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu oraz jego wpływu na jakość życia u chorych z WZJG), *Paschos 2018a* (ocena jakości życia związanej ze zdrowiem), *Singh 2018* (ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych terapii stosowanych w I i II linii leczenia u chorych z umiarkowanym do ciężkiego WZJG) i *Trigo-Vicente 2018* (ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych i nowych małych doustnych preparatów u chorych z umiarkowanym do ciężkiego WZJG) oraz 3 przeglądy bez metaanalizy: *Coskun 2013* (opis roli szlaku sygnałowego JAK/STAT w patogenezie choroby zapalnej jelit, w tym leków z nim związanych), *Danese 2018* (ocena skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu w leczeniu WZJG) i *White 2018* (ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków doustnych stosowanych w zapalnej chorobie jelit).

Na podstawie włączonych opracowań można stwierdzić, że w ramach terapii indukującej tofacytynib charakteryzuje się przede wszystkim:

- zarówno w odniesieniu do wedolizumabu jak i infliksymabu brakiem istotnych różnic w częstości uzyskiwania odpowiedzi klinicznej, remisji klinicznej, jak i wygojenia się śluzówki jelita (metaanaliza sieciowa w przeglądzie *Bonovas 2017*); wnioskowanie to w przypadku remisji klinicznej i wygojenia śluzówki jelita potwierdziła również metaanaliza sieciowa w opracowaniu *Singh 2018* – zarówno w populacji chorych nieleczonych wcześniej anty-TNF, jak i pacjentów otrzymujących taką terapię dla porównania TOF vs IFX, a dla TOF vs VDZ w populacji chorych leczonych anty-TNF); podobne wyniki dotyczące remisji klinicznej oraz wygojenia śluzówki jelita odnotowano także w opracowaniu *Trigo-Vicente 2018*;
- brakiem istotnych różnic w ocenie większości parametrów oceny jakości życia względem VDZ i IFX, z wyjątkiem oceny remisji IBDQ, która była istotnie częstsza podczas terapii TOF niż VDZ (metaanaliza sieciowa w opracowaniu *Paschos 2018a*);

- w porównaniu do placebo znamienne większą szansą uzyskania odpowiedzi klinicznej, remisji klinicznej, jak i wygojenia śluzówki jelita (metaanaliza klasyczna w opracowaniach *Bonovas 2017* i *Paschos 2018*); w przypadku remisji klinicznej oraz wygojenia śluzówki jelita różnice te były istotne statystycznie zarówno w podgrupie chorych leczonych anty-TNF, jak i wcześniej nieotrzymujących takiej terapii – wartości ilorazu szans były większe u pacjentów wcześniej leczonych anty-TNF (metaanaliza klasyczna w przeglądach *Paschos 2018* i *Singh 2018*, której wyniki w tym drugim potwierdziła również metaanaliza sieciowa); w opracowaniu *Paschos 2018* na podstawie metaanalizy klasycznej wykazano, że podczas terapii TOF istotnie większa była również szansa uzyskania przez chorych odpowiedzi klinicznej (także zarówno w populacji leczonych wcześniej anty-TNF, jak i bez takiej terapii), remisji endoskopowej, remisji ogółem, remisji objawowej oraz oceny jakości życia (w tym zmianie wyniku całkowitego IBDQ, remisji IBDQ, klinicznie istotnej zmiany wyniku IBDQ i zmiany wyniku PSC oraz MCS w skali SF-36); podobne wnioski na temat oceny jakości życia odnotowano w przeglądzie *Paschos 2018a* (zarówno w wykonanej metaanalizie klasycznej, jak i sieciowej);
- brakiem istotnych różnic w odniesieniu do placebo pod względem częstości występowania AEs ogółem, SAEs oraz przerwania leczenia z powodu AEs (metaanaliza klasyczna w opracowaniu *Paschos 2018*);
- znamienne większą częstością zakażeń, ale brakiem różnic w częstości zakażeń ciężkich (metaanaliza klasyczna w przeglądzie *Paschos 2018*).

Z kolei w ramach terapii podtrzymującej u pacjentów stosujących tofacytynib zaobserwowano:

- istotnie większą szansę uzyskania remisji klinicznej, jak i wygojenia się śluzówki jelita w odniesieniu do placebo (metaanaliza klasyczna dotycząca dawki 5 mg w opracowaniu *Singh 2018*);
- w przypadku dawki 5 mg na podstawie metaanalizy sieciowej brak istotnych różnic w częstości uzyskiwania remisji klinicznej, jak i wygojenia śluzówki jelita w odniesieniu do PBO i VDZ (*Singh 2018*);
- w przypadku dawki 10 mg brak istotnych różnic w szansie uzyskania remisji klinicznej w porównaniu do PBO i VDZ (*Singh 2018* i *Trigo-Vicente 2018*), jak i IFX 5 mg/kg mc. (*Trigo-Vicente 2018*) – w ocenie wygojenia się śluzówki jelita podobnie było dla porównania TOF vs VDZ (*Singh 2018* i *Trigo-Vicente 2018*) oraz TOF vs IFX 5 mg/kg mc. (*Trigo-Vicente 2018*), gdyż w odniesieniu do PBO częstość tego punktu końcowego była znamienne wyższa podczas leczenia tofacytynibem; dodatkowo w opracowaniu *Trigo-Vicente 2018* wykazano, że szansa

uzyskania trwałej odpowiedzi klinicznej było istotnie wyższe dla TOF vs PBO, przy braku różnic w odniesieniu do VDZ i IFX 5 mg/kg mc. (metaanalizy sieciowe);

- zarówno w dawce 5 mg, jak i 10 mg brak istotnych różnic w częstości występowania SAEs i zakażeń w odniesieniu do VDZ, jak i IFX, a także PBO w przypadku SAEs; w obu dawkach TOF częstość występowania zakażeń była istotnie wyższa niż w grupie placebo (metaanalizy sieciowa w *Singh 2018* i *Trigo-Vicente 2018*).

Ponadto w opracowaniu *Bonovas 2017* dla wspólnej analizy bezpieczeństwa terapii indukującej i podtrzymującej nie stwierdzono różnic pod względem częstości AEs ogółem, jak i SAEs dla zestawienia TOF vs PBO (metaanaliza klasyczna). Podobnie istotnych różnic pod względem oceny wspomnianych AEs nie odnotowano dla porównań TOF vs IFX i TOF vs VDZ w ramach wykonanej metaanalizy sieciowej.

W przypadku uwzględnionych przeglądów systematycznych bez metaanalizy (*Coskun 2013*, *Danese 2018* i *White 2018*) w ramach oceny TOF włączono próby, dokładnie opisane w niniejszej analizie (*Sandborn 2012*, *OCTAVE Induction 1*, *OCTAVE Induction 2*, *OCTAVE Sustain*, a także *OCTAVE open*), więc nie przedstawiono tutaj szerzej ich wyników. Ogólnie przeglądy te wykazały, że w porównaniu do placebo tofacytynib charakteryzuje się większą skutecznością, jak i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa (zarówno w leczeniu indukującym, jak i podtrzymującym).

Ocenę jakości metodologicznej włączonych przeglądów systematycznych zawierających metaanalizę wykonano przy pomocy narzędzia AMSTAR 2. Analizie poddano 16 pozycji zawartych w kwestionariuszu z wyszczególnieniem następujących domen, uznanych przez autorów narzędzia jako kluczowe:

- realizacja PS na podstawie wcześniej sformułowanego pisemnego protokołu;
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych;
- uzasadnienie wykluczenia odnalezionych publikacji, które analizowano w pełnym tekście;
- właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy;
- wykonanie oceny ryzyka wystąpienia błędów systematycznych (RoB) w każdym z włączonych badań pierwotnych;
- uwzględnienie oceny RoB przy interpretacji wyników przeglądu;
- ocena wpływu ryzyka wystąpienia błędu publikacji przy interpretacji wyników metaanalizy (dot. przeglądów z metaanalizą).

Informacje dotyczące kluczowych domen w przeglądach systematycznych z metaanalizą, zestawiono w poniższej tabeli. Kompletny zestaw 16 pytań narzędzia AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w ocenie włączonych przeglądów, znajduje się w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 5. Krytyczne domeny PS na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej PS z metaanalizami.

Bonovas 2017	Paschos 2018	Paschos 2018a	Singh 2018	Trigo-Vicente 2018
<b>Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]</b>				
<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
<b>Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]</b>				
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>
Przeszukane bazy danych: PubMed, Embase i Scopus oraz Cochrane Library. Dodatkowo: the IBD Group Specialized Trials Register, the WHO International Clinical Trials Registry oraz the EU Clinical Trials Register i the ClinicalTrials.gov, a poza tym ostatnie konferencje w ramach European Crohn's and Colitis Organisation, United European Gastroenterology Week i Digestive Disease Week (2011-2016) oraz strony FDA i EMA.	Przeszukane bazy danych: Medline, Embase, Cochrane Library oraz „szara literatura”. Dodatkowo: strona ClinicalTrials.gov oraz doniesienia konferencyjne European Crohn's and Colitis Organisation, United European Gastroenterology, the American Gastroenterology Association i American College of Gastroenterology (styczeń 2010-luty 2017), a także strony producenta leku oraz referencje odnalezionych publikacji.	Przeszukane bazy danych: Medline, Embase i CENTRAL. Dodatkowo: przeszukano także the Cochrane Library w celu odnalezienie najnowszych, istotnych przeglądów systematycznych oraz stronę ClinicalTrials.gov, a także strony EMA i FDA celem zidentyfikowania trwających lub zakończonych prób klinicznych; ponadto doniesienia konferencyjne publikowane w ramach spotkań European Crohn's and Colitis Organization, United European Gastroenterology, American Gastroenterology Association i American College of Gastroenterology oraz referencje odnalezionych publikacji.	Przeszukane bazy danych: 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 i Scopus.	Przeszukane bazy danych: Medline, Embase, Web of Science oraz „szara literatura”. Dodatkowo: doniesienia konferencyjne prezentujące istotne dane na temat analizowanych leków.
<b>Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]</b>				
<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
<b>Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]</b>				
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>
W badaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie za pomocą testu Q Cochrane z poziomem istotności $p = 0,10$ . Dodatkowo analizowaną ją za pomocą testu $I^2$ , przyjmując następującą ocenę heterogeniczności: <30% - niska (low) 30-59% - umiarkowana 60-75% - znacząca (substantial) >75% - poważna (considerable).	W badaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie za pomocą testu $I^2$ . Wartość >50% uznawano za poważną (considerable) heterogeniczność.	W opracowaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie za pomocą testu $I^2$ oraz wariancji między badaniami w ocenie heterogeniczności ( $\tau^2$ ) dla całej sieci.	W opracowaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie za pomocą testu $I^2$ . Wartość >50% uznawano za znaczącą (substantial) heterogeniczność.	W opracowaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie za pomocą testu $I^2$ .

Bonovas 2017	Paschos 2018	Paschos 2018a	Singh 2018	Trigo-Vicente 2018
<p>Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z:  <b>dla badań RCT</b>            zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem,  <b>dla badań bez randomizacji</b>            czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby            [pyt. 9]</p>				
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>
Oceniono RoB przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i> , uwzględniającym analizę: randomizacji, ukrycia alokacji do grup, zaślepienia, niekompletności danych, selektywności raportowanych wyników oraz innych czynników mogących powodować błąd systematyczny.	Oceniono RoB przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia <i>Cochrane Risk of Bias Tool</i> , uwzględniającym analizę: randomizacji, ukrycia alokacji do grup, zaślepienia, niekompletności danych oraz selektywności raportowanych wyników.	Oceniono RoB przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia <i>Cochrane Risk of Bias Tool</i> .	Oceniono RoB przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia <i>Cochrane Risk of Bias Tool</i> .	Oceniono RoB przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia <i>Cochrane Risk of Bias Tool</i> .
<p><b>Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]</b></p>				
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>
Większość badań uwzględnionych w analizie ma ocenę RoB uznaną za niską. Dodatkowo autorzy opracowania zaznaczyli, że ewentualne czynniki zakłócające (np. wiek czy czas trwania choroby) zostały dobrze zbalansowane w badaniach na skutek procesu randomizacji oraz, że badania uwzględnione w opracowaniu były homogenne pod względem metodyki oraz populacji pacjentów. Wskazano natomiast, że w przypadku oceny terapii podtrzymującej za wysoki uznano błąd systematyczny wynikający z niekompletności otrzymanych wyników. Podkreślono, że podczas metaanalizy sieciowej zastosowana w badaniach randomizacja może nie być wystarczająca do zniwelowania np. różnic populacyjnych i może powodować modyfikacje obserwowanych efektów leczenia. Zaznaczono, że publikacje pochodzą z zakresu lat 2005-2017, skąd mogą wynikać różnice w historii leczenia.	W tabeli podsumowującej wyniki ryzyko błędu systematycznego nie uznano za poważne ( <i>not serious</i> ).	W dyskusji odniesiono się od oceny CINEMA ( <i>Confidence in Network Meta-Analysis</i> ), która uwzględnia między innymi ocenę błędu systematycznego, heterogeniczności i ograniczeń włączonych badań.	Nie odniesiono się do RoB w czasie interpretacji/dyskusji wyników.	Z wyłączeniem jednego badania (niejasna metoda randomizacji oraz oceny ukrycia alokacji do grup), RoB większości analizowanych prób uznano za niski.

<i>Bonovas 2017</i>	<i>Paschos 2018</i>	<i>Paschos 2018a</i>	<i>Singh 2018</i>	<i>Trigo-Vicente 2018</i>
<b>Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]</b>				
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
Nie wykonano wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i> ) i nie przedyskutowano jego wpływu na wyniki przeglądu, ale zaznaczono, że było to formalnie niemożliwe z uwagi na to, że w poszczególnych porównaniach uwzględniono zbyt małą liczbę badań.	Zaplanowano wizualną oceną ryzyka błędu publikacji za pomocą wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i> ) oraz testu Eggera. Zaznaczono jednak, że było to formalnie niemożliwe z uwagi na to, że w poszczególnych porównaniach uwzględniono zbyt małą liczbę badań.	Zaplanowano ocenę ryzyka błędu publikacji za pomocą wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i> ). Taka ocena była możliwa (z uwagi na odpowiednią liczbę badań) jedynie w przypadku oceny zmiany punktacji IBDQ.	Zaplanowano ocenę ryzyka błędu publikacji za pomocą wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i> ). Autorzy zaznaczyli jednak, że za małą liczbą badań w poszczególnych porównaniach uniemożliwiła przeprowadzenie takiej wiarygodnej analizy.	Nie zaplanowano ani nie wykonano wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i> ) i nie przedyskutowano jego wpływu na wyniki przeglądu.
<b>KRYTYCZNIE NISKA</b>	<b>NISKA</b>	<b>NISKA</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA</b>

Jakość metodologiczna przeglądów systematycznych z metaanalizą została uznana w trzech przypadkach za krytycznie niską (*Bonovas 2017, Singh 2018*), a w dwóch za niską (*Paschos 2018 i Paschos 2018a*). We wszystkich ocenę jakości obniżono z powodu braku uzasadnienia wykluczenia badań analizowanych w pełnym tekście, a ponadto w opracowaniu *Bonovas 2017* z uwagi na brak wcześniej zdefiniowanego protokołu, w przeglądzie *Singh 2018*, gdyż autorzy nie odnieśli się także bezpośrednio do oceny ryzyka błędu systematycznego w czasie interpretacji/dyskusji wyników, a w przeglądzie *Trigo-Vicente 2018* również za brak protokołu oraz oceny RoB publikacji i jego wpływu na wyniki przeglądu.

W przypadku przeglądu systematycznego zawierającego wyłącznie zestawienie wyników poszczególnych badań, w ocenie jego jakości uwzględniono:

- uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu badawczym i kryteriach włączenia;
- stwierdzenie przez autorów przeglądu, że metody jego przeprowadzenia zostały ustalone *a priori* w protokole oraz, że wszelkie jego modyfikacje zostały uzasadnione;
- zastosowanie wyczerpującej strategii wyszukiwania;
- wykonanie selekcji badań przez minimum dwóch analityków;
- dostarczenie listy publikacji analizowanych w pełnym tekście, ale wyłączonych z przeglądu i uzasadnienie ich wykluczenia.

Jakość wszystkich trzech włączonych w niniejszym raporcie przeglądów bez metaanalizy uznano za krytycznie niską.

Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanaliz.

Oceniana krytyczna domena	Pyt. 1	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Ocena końcowa
---------------------------	--------	--------	--------	--------	--------	---------------



Oceniana krytyczna domena	Pyt. 1	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Ocena końcowa
<i>Coskun 2013</i>	+	-	-	-	-	KRYTYCZNIE NISKA
<i>Danese 2018</i>	+	-	-	-	-	KRYTYCZNIE NISKA
<i>White 2018</i>	+	-	-	-	-	KRYTYCZNIE NISKA

Wszystkie włączone przeglądu systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia niniejszego raportu, a nie zostałyby do niego włączone, zarówno w przypadku TOF, jak i VDZ czy IFX.

Szczegółową charakterystykę oraz główne wyniki włączonych przeglądów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych, ocena tofacytynibu w populacji chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<b>Przeglądy z metaanalizą, w tym sieciową</b>				
<p><b>Bonovas 2017</b></p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu w porównaniu do innych leków biologicznych stosowanych u chorych z umiarkowanym do ciężkim WZJG (metaanaliza).</p> <p>Autorzy zgłosili konflikt interesów.</p> <p>Źródło finansowania: nie przedstawiono informacji.</p>	<p>• <u>Przeгляд systematyczny:</u></p> <p>Przeszukane bazy danych: <i>PubMed, Embase i Scopus</i> oraz <i>Cochrane Library</i>.</p> <p>Dodatkowo: <i>the IBD Group Specialized Trials Register, the WHO International Clinical Trials Registry</i> oraz <i>the EU Clinical Trials Register</i> i <i>the ClinicalTrials.gov</i>, a poza tym ostatnie konferencje w ramach <i>European Crohn's and Colitis Organisation, United European Gastroenterology Week</i> i <i>Digestive Disease Week</i> (2011-2016) oraz strony FDA i EMA.</p> <p>Data przeprowadzonego wyszukiwania: sierpień 2017 r.</p> <p>Kryteria językowe: brak.</p> <p>• <u>Oceniana interwencja:</u> terapia biologiczna infliksymabem, adalimumabem, golimumabem, wedolizumabem i tofacytynibem.</p> <p>• <u>Oceniana populacja:</u> dorośli chorzy z WZJG w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik</p>	<p>Badania włączone do oceny TOF: <i>Sandborn 2012</i> (publikacja pełnotekstowa <i>Sandborn 2012</i> oraz dane z rejestru – <i>Study A3921063</i>), <i>OCTAVE Induction 1</i>, <i>OCTAVE Induction 2</i> [terapia indukująca] i <i>OCTAVE Sustain</i> [terapia podtrzymująca] (publikacje: <i>Sandborn 2017</i> [publikacja pełnotekstowa] i <i>D'Haens 2016</i> [abstrakt – w przeglądzie podano referencję <i>Sands 2016</i>]).</p> <p>Badania włączone do oceny VDZ: <i>GEMINI 1</i> (publikacje: <i>Feagan 2013</i> [publikacja pełnotekstowa] i <i>Feagan 2017a</i> [abstrakt]).</p> <p>Badania włączone do oceny IFX: <i>ACT 1</i>, <i>ACT 2</i> (publikacja pełnotekstowa <i>Rutgeerts 2005</i>) oraz <i>Jiang 2015</i> i <i>CTI-060298</i> (publikacja pełnotekstowa <i>Kobayashi 2016</i>).</p> <p>W opracowaniu nie opisano żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby włączone do raportu.</p>	<p><u>Terapia indukująca (metaanaliza klasyczna):</u></p> <p>TOF 10 mg BID vs PBO (podano wyniki dla modelu efektów stałych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>OCTAVE Induction 1 i 2</i>: OR=2,53 (95% CI: 1,63; 3,92), IS</li> <li>– <i>Sandborn 2012</i>: OR=1,87 (95% CI: 0,63; 5,51), IS</li> <li>– <u>metaanaliza</u>: OR=2,42 (95% CI: 1,61; 3,63), IS</li> </ul> </li> <li>• remisja kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>OCTAVE Induction 1</i>: OR=1,80 (95% CI: 0,83; 3,90), NS</li> <li>– <i>OCTAVE Induction 2</i>: OR=3,04 (95% CI: 1,03; 8,95), IS</li> <li>– <i>Sandborn 2012</i>: OR=4,31 (95% CI: 1,22; 15,17), IS</li> <li>– <u>metaanaliza</u>: OR=2,47 (95% CI: 1,40; 4,34), IS</li> </ul> </li> <li>• wygojenie śluzówki jelita: <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>OCTAVE Induction 1</i>: OR=1,84 (95% CI: 0,96; 3,52), NS</li> <li>– <i>OCTAVE Induction 2</i>: OR=2,42 (95% CI: 1,10; 5,29), IS</li> <li>– <u>metaanaliza</u>: OR=2,06 (95% CI: 1,25; 3,40), IS</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Terapia indukująca (metaanaliza sieciowa):</u></p> <p>TOF vs IFX:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź kliniczna: OR=0,76 (95% CI: 0,37;</li> </ul>	<p>Autorzy zaznaczyli, że tofacytynib, jak i inne leki biologiczne są skuteczne i bezpieczne w stosowaniu u pacjentów z WZJG. Zaznaczono, że konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań dobrej jakości, by wyróżnić najlepszą opcję terapeutyczną.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<p>w skali Mayo 6-12, z punktacją podskali oceniającej odpowiedź endoskopową 2 lub 3).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Rodzaj badań</u>: badania RCT prowadzone na ludziach.</li> <li>• <u>Ocena AMSTAR 2</u>: wiarygodność krytycznie niska.</li> </ul>		<p>1,60), NS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja kliniczna: OR=0,58 (95% CI: 0,19; 1,82), NS</li> <li>• wygojenie śluzówki jelita: OR=0,71 (95% CI: 0,32; 1,57), NS</li> </ul> <p>TOF vs VDZ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź kliniczna: OR=0,89 (95% CI: 0,45; 1,75), NS*</li> <li>• remisja kliniczna: OR=1,05 (95% CI: 0,36; 3,03), NS*</li> <li>• wygojenie śluzówki jelita: OR=0,95 (95% CI: 0,48; 1,89), NS*</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo (terapia indukująca i podtrzymująca; metaanaliza):</u></p> <p>TOF vs PBO:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AEs ogółem: <ul style="list-style-type: none"> <li>– OCTAVE Induction 1: OR=0,87 (95% CI: 0,58; 1,31), NS</li> <li>– OCTAVE Induction 2: OR=1,06 (95% CI: 0,70; 1,60), NS</li> <li>– Sandborn 2012: OR=0,80 (95% CI: 0,33; 1,96), NS</li> <li>– OCTAVE Sustain: OR=1,04 (95% CI: 0,70; 1,54), NS</li> <li>– <u>metaanaliza</u>: OR=0,97 (95% CI: 0,77; 1,22), NS</li> </ul> </li> <li>• SAEs: <ul style="list-style-type: none"> <li>– OCTAVE Induction 1: OR=0,81 (95% CI: 0,29; 2,27), NS</li> <li>– OCTAVE Induction 2: OR=0,50 (95% CI: 0,22; 1,15), NS</li> </ul> </li> </ul>	

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p>– Sandborn 2012: OR=0,71 (95% CI: 0,12; 4,12), NS</p> <p>– OCTAVE Sustain: OR=0,80 (95% CI: 0,44; 1,10), NS</p> <p>– metaanaliza: OR=0,70 (95% CI: 1,40; 4,34), NS</p> <p><u>Bezpieczeństwo (terapia indukująca i podtrzymująca; metaanaliza sieciowa):</u></p> <p>TOF vs IFX:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AEs ogółem: OR=0,99 (95% CI: 0,64; 1,54), NS</li> <li>• SAEs: OR=1,71 (95% CI: 0,82; 3,57), NS</li> </ul> <p>TOF vs VDZ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AEs ogółem: OR=0,66 (95% CI: 0,38; 1,14), NS*</li> <li>• SAEs: OR=0,56 (95% CI: 0,28; 1,12), NS*</li> </ul>	
<p><b>Paschos 2018</b></p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu oraz jego wpływu na jakość życia u chorych z WZJG (metaanaliza).</p> <p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: nie przedstawiono informacji.</p>	<p>• <u>Przegląd systematyczny:</u></p> <p>Przeszukane bazy danych: Medline, Embase, Cochrane Library oraz „szara literatura”.</p> <p>Dodatkowo: strona ClinicalTrials.gov oraz doniesienia konferencyjne European Crohn’s and Colitis Organisation, United European Gastroenterology, the American Gastroenterology Association i American College of Gastroenterology (styczeń 2010-luty 2017), a także strony producenta leku oraz referencje odnalezionych publikacji.</p>	<p>Badania włączone: Sandborn 2012 (Sandborn 2012 [publikacja pełnotekstowa i Panés 2015 [abstrakt]), OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (publikacje: D’Haens 2016 [abstrakt], Panés 2016 [abstrakt], Sandborn 2016b [abstrakt], Sandborn 2016a [abstrakt], Panés 2014 [abstrakt], Sandborn 2017 [publikacja pełnotekstowa], Pfizer 2016, Pfizer 2016a i Pfizer 2014, Pfizer 2014a [strony internetowe producenta]).</p> <p>W opracowaniu nie opisano żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie</p>	<p>TOF vs PBO:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> <li>– OCTAVE Induction 1: OR=2,54 (95% CI: 1,28; 5,05), IS</li> <li>– OCTAVE Induction 2: OR=5,35 (95% CI: 1,91; 15,00), IS</li> <li>– Sandborn 2012: OR=8,09 (95% CI: 2,56; 25,58), IS</li> <li>– metaanaliza: OR=3,84 (95% CI: 2,29; 6,44), IS (w przypadku chorych leczonych wcześniej anty-TNF OR=12,15 [95% CI: 2,38; 62,07], a nieleczonych OR=2,20 [95% CI: 1,18; 4,10])</li> </ul> </li> <li>• odpowiedź kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> <li>– OCTAVE Induction 1: OR=3,06 (95% CI: 2,01; 4,66), IS</li> <li>– OCTAVE Induction 2: OR=3,06 (95% CI: 1,95;</li> </ul> </li> </ul>	<p>Autorzy przeglądu zaznaczyli, że tofacytynib jest efektywny w indukowaniu remisji u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego WZJG. Zwrócono uwagę na wygodę jego podawania, akceptowalny profil bezpieczeństwa oraz istotny wpływ na ważne punkty końcowe oceniające skuteczność leczenia. Wskazano konieczność dalszych badań celem sprawdzenia jego skuteczności i bezpieczeństwa podczas długotrwałej</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<p>Data przeprowadzonego wyszukiwania: maj 2017 r.</p> <p>Kryteria językowe: brak.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Oceniana interwencja:</b> tofacytynib vs PBO lub inna aktywna interwencja.</li> <li>• <b>Oceniana populacja:</b> chorzy z WZJG w stopniu umiarkowanym do ciężkiego.</li> <li>• <b>Rodzaj badań:</b> badania RCT.</li> <li>• <b>Ocena AMSTAR 2:</b> wiarygodność niska.</li> </ul>	zostałyby włączone do raportu.	<p>4,80), IS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Sandborn 2012</i>: OR=2,15 (95% CI: 0,87; 5,32), NS</li> <li>– <u>metaanaliza</u>: OR=2,95 (95% CI: 2,21; 3,95), IS (w przypadku chorych leczonych wcześniej anty-TNF OR=3,43 [95% CI: 2,25; 5,22]), a nieleczonych OR=2,32 [95% CI: 1,57; 3,43])</li> <li>• remisja endoskopowa: <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>OCTAVE Induction 1</i>: OR=4,32 (95% CI: 1,02; 18,30), IS</li> <li>– <i>OCTAVE Induction 2</i>: OR=4,14 (95% CI: 0,97; 17,57), IS</li> <li>– <i>Sandborn 2012</i>: OR=20,43 (95% CI: 2,46; 169,44), IS</li> <li>– <u>metaanaliza</u>: OR=5,65 (95% CI: 2,25; 14,17), IS</li> </ul> </li> <li>• remisja: <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>OCTAVE Induction 1</i>: OR=2,54 (95% CI: 1,28; 5,05), IS</li> <li>– <i>OCTAVE Induction 2</i>: OR=5,35 (95% CI: 1,91; 15,00), IS</li> <li>– <u>metaanaliza</u>: OR=3,36 (95% CI: 1,90; 5,92), IS</li> </ul> </li> <li>• wygojenie śluzówki jelita: <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>OCTAVE Induction 1</i>: OR=2,54 (95% CI: 1,28; 5,05), IS</li> <li>– <i>OCTAVE Induction 2</i>: OR=5,35 (95% CI: 1,91; 15,00), IS</li> <li>– <u>metaanaliza</u>: OR=3,36 (95% CI: 1,90; 5,92), IS (w przypadku chorych leczonych wcześniej anty-TNF OR=4,53 [95% CI: 2,15; 9,56]), a nieleczonych OR=2,06 [95% CI: 1,81; 4,03])</li> </ul> </li> <li>• remisja objawowa: <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>OCTAVE Induction 1</i>: OR=2,19 (95% CI: 0,97; 4,94), IS</li> <li>– <i>OCTAVE Induction 2</i>: OR=4,36 (95% CI: 1,33;</li> </ul> </li> </ul>	obserwacji.

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> <li>14,30), IS</li> <li>– <u>metaanaliza</u>: OR=2,85 (95% CI: 1,46; 5,54), IS</li> <li>• ocena jakości życia – zmiana wyniku całkowitego IBDQ: <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>OCTAVE Induction 1</i>: MD=13,50 (95% CI: 8,59; 18,41), IS</li> <li>– <i>OCTAVE Induction 2</i>: MD=14,30 (95% CI: 8,69; 19,91), IS</li> <li>– <i>Sandborn 2012</i>: MD=2,63 (95% CI: -13,75; 19,01), NS</li> <li>– <u>metaanaliza</u>: MD=13,30 (95% CI: 9,70; 16,91), IS</li> </ul> </li> <li>• ocena jakości życia – remisja IBDQ: <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>OCTAVE Induction 1</i>: OR=2,60 (95% CI: 1,39; 3,37), IS</li> <li>– <i>OCTAVE Induction 2</i>: OR=3,73 (95% CI: 2,22; 6,27), IS</li> <li>– <i>Sandborn 2012</i>: OR=1,92 (95% CI: 0,72; 5,11), NS</li> <li>– <u>metaanaliza</u>: OR=2,66 (95% CI: 1,94; 3,65), IS</li> </ul> </li> <li>• ocena jakości życia – klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ: <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>OCTAVE Induction 1</i>: OR=2,14 (95% CI: 1,43; 3,20), IS</li> <li>– <i>OCTAVE Induction 2</i>: OR=2,19 (95% CI: 1,44; 3,35), IS</li> <li>– <i>Sandborn 2012</i>: OR=1,32 (95% CI: 1,56; 3,21), IS</li> <li>– <u>metaanaliza</u>: OR=2,06 (95% CI: 1,56; 2,72), IS</li> </ul> </li> <li>• ocena jakości życia – zmiana wyniku PCS w skali SF-36: <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>OCTAVE Induction 1</i>: MD=4,30 (95% CI: 2,99; 5,61), IS</li> <li>– <i>OCTAVE Induction 2</i>: MD=2,20 (95% CI: 0,62;</li> </ul> </li> </ul>	

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p>3,78), NS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <u>metaanaliza</u>: MD=3,45 (95% CI: 2,44; 4,45), IS</li> <li>• ocena jakości życia – zmiana wyniku MCS w skali SF-36: <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>OCTAVE Induction 1</i>: MD=4,30 (95% CI: 2,77; 5,83), IS</li> <li>– <i>OCTAVE Induction 2</i>: MD=3,20 (95% CI: 1,01; 5,39), IS</li> <li>– <u>metaanaliza</u>: MD=3,94 (95% CI: 2,69; 5,19), IS</li> </ul> </li> <li>• bezpieczeństwo (metaanaliza 3 uwzględnionych badań): <ul style="list-style-type: none"> <li>– AEs ogółem: OR=0,93 (95% CI: 0,68; 1,28), NS</li> <li>– SAEs: OR=0,63 (95% CI: 0,34; 1,15), NS</li> <li>– przerwanie leczenia z powodu AEs: 0,94 (95% CI: 0,34; 2,60), NS</li> <li>– zakażenia: OR=1,51 (95% CI: 1,05; 2,19), IS</li> <li>– ciężkie (<i>serious</i>) zakażenia: OR=3,17 (95% CI: 0,56; 17,94), NS</li> </ul> </li> </ul>	
<p><b>Paschos 2018a</b></p> <p>Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem u chorych z umiarkowanym do ciężkiego WZJG (metaanaliza).</p> <p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: brak finansowania ze źródeł zewnętrznych.</p>	<p>• <u>Przegląd systematyczny</u>:</p> <p>Przeszukane bazy danych: <i>Medline, Embase</i> i <i>CENTRAL</i>.</p> <p>Dodatkowo: przeszukano także <i>the Cochrane Library</i> w celu odnalezienia najnowszych, istotnych przeglądów systematycznych oraz stronę <i>ClinicalTrials.gov</i>, a także strony EMA i FDA celem zidentyfikowania trwających lub zakończonych prób klinicznych; ponadto doniesienia konferencyjne publikowane w ramach spotkań <i>Euro-</i></p>	<p>Badania włączone do oceny TOF: <i>Sandborn 2012</i> (<i>Sandborn 2012</i> [publikacja pełnotekstowa, <i>Panés 2015</i> [abstrakt] i <i>Panes 2014</i> [abstrakt]], <i>OCTAVE Induction 1</i>, <i>OCTAVE Induction 2</i> [terapia indukująca] i <i>OCTAVE Sustain</i> [terapia podtrzymująca] (publikacje pełnotekstowe: <i>Sandborn 2017</i>, abstrakty: <i>Panés 2016</i>, <i>Panés 2017</i> i <i>Panés 2018</i> oraz dodatkowo dane ze strony <i>clinicaltrials.gov</i> [<i>ClinicalTrials 2017b</i> i <i>ClinicalTrials 2017c</i>]).</p> <p>Badania włączone do oceny VDZ: <i>GEMI-</i></p>	<p><u>Terapia indukująca (metaanaliza klasyczna)</u>:</p> <p>TOF 10 mg BID vs PBO:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana IBDQ (metaanaliza 3 badań): MD=13,30 (95% CI: 9,69; 16,90), IS</li> <li>• odpowiedź IBDQ (metaanaliza 3 badań): OR=2,06 (95% CI: 1,56; 2,72), IS</li> <li>• remisja IBDQ (metaanaliza 3 badań): OR=2,62 (95% CI: 1,75; 3,92), IS</li> <li>• zmiana wyniku PCS w skali SF-36 (metaanaliza 2 badań): MD=3,29 (95% CI: 1,24; 5,35), IS</li> <li>• zmiana wyniku MCS w skali SF-36 (metaanaliza 2 badań): MD=3,94 (95% CI: 2,68; 5,19), IS</li> </ul>	<p>Autorzy wskazali, że terapia indukująca infliksymabem, adalimumabem, golimumabem, wedolizumabem i tofacynibem poprawia jakość życia w odniesieniu do placebo. Zaznaczono przy tym, że dane dla leczenia podtrzymującego są ograniczone i niepewne. Wskazano na konieczność przeprowadzenia badań bezpośrednio porównujących analizowane interwencje.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>pean Crohn's and Colitis Organization, United European Gastroenterology, American Gastroenterology Association i American College of Gastroenterology oraz referencje odnalezionych publikacji.</p> <p>Data przeprowadzonego wyszukiwania: listopad 2016 r. (aktualizacja: październik 2017 r.).</p> <p>Kryteria językowe: brak.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Oceniana interwencja:</b> infliksymab, adalimumab, golimumab, wedolizumab i tofacynib (w porównaniu do siebie lub PBO).</li> <li>• <b>Oceniana populacja:</b> dorośli chorzy z WZJG w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (wykluczano próby, w których oceniano pacjentów hospitalizowanych lub z poważnym, ostrym WZJG).</li> <li>• <b>Rodzaj badań:</b> badania RCT przedstawiające wyniki dotyczące oceny jakości życia związanej ze zdrowiem i okresem obserwacji dłuższym niż 12 tygodni (dla leczenia indukującego, dla leczenia podtrzymującego <math>\geq 24</math> tygodnie).</li> <li>• <b>Ocena AMSTAR 2:</b> wiarygodność niska.</li> </ul>	<p>NI 1 (publikacje pełnotekstowe: <i>Feagan 2013</i> i <i>Feagan 2017</i>, abstrakty: <i>Sands 2007</i>, <i>Feagan 2014</i> i <i>Feagan 2014a</i> oraz dodatkowo dane z <i>Essat 2016</i>, <i>FDA 2012</i> i <i>NICE 2017</i>).</p> <p>Badania włączone do oceny IFX: <i>ACT 1</i> i <i>ACT 2</i> (publikacje pełnotekstowe: <i>Rutgeerts 2005</i>, <i>Feagan 2007</i>, <i>Reinisch 2007</i>; abstrakt: <i>Sands 2007</i>). Dodatkowo dane odnośnie próby <i>Probert 2003</i> (nie włączone do niniejszej analizy, gdyż stosowano w nim dawkowanie infliksymabu niezgodne z ChPL, ale należy mieć na uwadze, że może być uwzględnione w wynikach metaanaliz sieciowych opracowania).</p> <p>W opracowaniu nie opisano żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby włączone do raportu.</p>	<p><u>Terapia indukująca (metaanaliza sieciowa):</u></p> <p>TOF vs PBO:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana IBDQ: MD=13,30 (95% CI: 9,70; 16,91), IS</li> <li>• odpowiedź IBDQ: OR=2,06 (95% CI: 1,57; 2,72), IS</li> <li>• remisja IBDQ: OR=2,62 (95% CI: 1,72; 4,00), IS</li> <li>• zmiana wyniku PCS w skali SF-36: MD=3,31 (95% CI: 1,51; 5,12), IS</li> <li>• zmiana wyniku MCS w skali SF-36: MD=2,79 (95% CI: 1,00; 4,59), IS</li> </ul> <p>TOF vs IFX:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana IBDQ: MD=-5,28 (95% CI: -11,76; 1,21), NS</li> <li>• odpowiedź IBDQ: OR=0,88 (95% CI: 0,55; 1,39), NS</li> <li>• zmiana wyniku PCS w skali SF-36: MD=0,18 (95% CI: -2,46; 2,83), NS</li> <li>• zmiana wyniku MCS w skali SF-36: MD=-1,15 (95% CI: -3,34; 1,04), NS</li> </ul> <p>TOF vs VDZ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana IBDQ: MD=-4,70 (95% CI: -12,50; 3,11), NS</li> <li>• odpowiedź IBDQ: OR=1,04 (95% CI: 0,61; 1,79)*, NS</li> <li>• remisja IBDQ: OR=1,33 (95% CI: 0,62; 2,86)*, NS</li> <li>• zmiana wyniku PCS w skali SF-36: MD=0,71 (95% CI: -2,39; 3,82), NS</li> <li>• zmiana wyniku MCS w skali SF-36: MD=-1,81 (95% CI: -4,41; 0,80), NS</li> </ul>		



Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p><u>Terapia podtrzymująca (metaanaliza klasyczna):</u></p> <p>TOF 5 mg BID vs PBO (1 badanie):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana IBDQ: MD=18,90 (95% CI: 11,64; 26,15), IS</li> <li>• odpowiedź IBDQ: OR=3,65 (95% CI: 2,32; 5,73), IS</li> <li>• remisja IBDQ: OR=3,63 (95% CI: 2,23; 5,90), IS</li> <li>• zmiana wyniku PCS w skali SF-36: MD=5,20 (95% CI: 2,84; 7,55), IS</li> <li>• zmiana wyniku MCS w skali SF-36: MD=5,70 (95% CI: 2,63; 8,76), IS</li> </ul> <p>TOF 10 mg BID vs PBO (1 badanie):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana IBDQ: MD=20,80 (95% CI: 13,55; 28,04), IS</li> <li>• odpowiedź IBDQ: OR=4,90 (95% CI: 3,12; 7,70), IS</li> <li>• remisja IBDQ: OR=5,65 (95% CI: 3,48; 9,16), IS</li> <li>• zmiana wyniku PCS w skali SF-36: MD=5,50 (95% CI: 3,27; 7,72), IS</li> <li>• zmiana wyniku MCS w skali SF-36: MD=6,80 (95% CI: 3,74; 9,86), IS</li> </ul> <p><u>Terapia podtrzymująca (metaanaliza sieciowa):</u></p> <p>TOF 5 mg BID vs PBO:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana IBDQ: MD=18,90 (95% CI: 11,64; 26,16), IS</li> <li>• odpowiedź IBDQ: OR=3,65 (95% CI: 2,33; 5,74), IS</li> <li>• remisja IBDQ: OR=3,63 (95% CI: 2,23; 5,91), IS</li> <li>• zmiana wyniku PCS w skali SF-36: MD=5,20 (95%</li> </ul>	

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<a href="#">Singh 2018</a>	• <u>Przegląd systematyczny:</u>	Badania włączone do oceny TOF:	<p>CI: 2,85; 7,55), IS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana wyniku MCS w skali SF-36: MD=5,70 (95% CI: 2,63; 8,77), IS</li> </ul> <p>TOF 5 mg BID vs VDZ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana IBDQ: MD=-2,20 (95% CI: -13,89; 9,49), NS</li> <li>remisja IBDQ: OR=1,56 (95% CI: 0,77; 3,13)*, NS</li> <li>zmiana wyniku PCS w skali SF-36: MD=1,80 (95% CI: -1,23; 4,83), NS</li> <li>zmiana wyniku MCS w skali SF-36: MD=0,90 (95% CI: -3,07; 4,87), NS</li> </ul> <p>TOF 10 mg BID vs PBO:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana IBDQ: MD=20,80 (95% CI: 13,55; 28,05), IS</li> <li>odpowiedź IBDQ: OR=4,90 (95% CI: 3,12; 7,70), IS</li> <li>remisja IBDQ: OR=5,65 (95% CI: 3,49; 9,16), IS</li> <li>zmiana wyniku PCS w skali SF-36: MD=5,50 (95% CI: 3,28; 7,72), IS</li> <li>zmiana wyniku MCS w skali SF-36: MD=6,80 (95% CI: 3,74; 9,86), IS</li> </ul> <p>TOF 10 mg BID vs VDZ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana IBDQ: MD=-0,30 (95% CI: -11,98; 11,38), NS</li> <li>remisja IBDQ: OR=2,44 (95% CI: 1,19; 4,76)*, IS</li> <li>zmiana wyniku PCS w skali SF-36: MD=2,10 (95% CI: -0,83; 5,03), IS</li> <li>zmiana wyniku MCS w skali SF-36: MD=2,00 (95% CI: -1,96; 5,96), NS</li> </ul>	Na podstawie metaanalizy sieciowej wykazano, że
			<b>Skuteczność:</b>	

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych terapii stosowanych w I i II linii leczenia u chorych z umiarkowanym do ciężkiego WZJG (metaanaliza sieciowa).</p> <p>Autorzy podali informację o konflikcie interesów.</p> <p>Źródło finansowania: nie przedstawiono informacji.</p>	<p>Przeszukane bazy danych: <i>Ovid MEDLINE In-Process &amp; Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials, Ovid Cochrane Database of Systematic Reviews, Web of Science i Scopus.</i></p> <p>Dodatkowo: strona ClinicalTrials.gov, przeglądy systematyczne oraz doniesienia konferencyjne <i>Digestive Disease Week, American College of Gastroenterology annual meeting, Advances in Inflammatory Bowel Diseases meeting organized by the Crohn's and Colitis Foundation of America, European Crohn's and Colitis Organization annual meeting i United European Gastroenterology Week (2011-2017)</i> oraz referencje odnalezionych publikacji i kontakt z ekspertami w celu zidentyfikowania nieopublikowanych badań.</p> <p>Data przeprowadzonego wyszukiwania: 31 maja 2017 r.</p> <p>Kryteria językowe: brak.</p> <p>• <b>Oceniana interwencja:</b> terapia anty-TNF, leki antyintegrynowe</p>	<p><i>OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2</i> [terapia indukująca] i <i>OCTAVE Sustain</i> [terapia podtrzymująca] (publikacje pełnotekstowe: <i>Sandborn 2017</i>).</p> <p>Badania włączone do oceny VDZ: <i>GEMINI 1</i> (publikacje pełnotekstowe: <i>Feagan 2013</i>).</p> <p>Badania włączone do oceny IFX: <i>ACT 1, ACT 2</i> (publikacje pełnotekstowe: <i>Rutgeerts 2005</i>) oraz <i>Jiang 2015</i>. Dodatkowo dane odnośnie próby <i>NCT01551290</i> ze strony ClinicalTrials.gov (nie włączone do niniejszej analizy, ale należy mieć na uwadze, że może być uwzględnione w wynikach metaanaliz sieciowych opracowania; gdzie było to możliwe pominięto jego wyniki, np. w opisie bezpieczeństwa dla poszczególnych badań).</p> <p>W opracowaniu nie opisano żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby włączone do raportu.</p>	<p><b>Terapia indukująca (metaanaliza klasyczna):</b></p> <p>TOF vs PBO (chorzy nieleczeni wcześniej anty-TNF):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>remisja kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> <li><i>OCTAVE Induction 1</i>: OR=1,76 (95% CI: 0,81; 3,82), NS</li> <li><i>OCTAVE Induction 2</i>: OR=3,04 (95% CI: 1,03; 8,95), IS</li> <li><b>metaanaliza</b>: OR=2,17 (95% CI: 1,16; 4,06), IS</li> </ul> </li> <li>wygojenie śluzówki jelita: <ul style="list-style-type: none"> <li><i>OCTAVE Induction 1</i>: OR=1,80 (95% CI: 0,94; 3,44), NS</li> <li><i>OCTAVE Induction 2</i>: OR=2,42 (95% CI: 1,10; 5,29), IS</li> <li><b>metaanaliza</b>: OR=2,04 (95% CI: 1,24; 3,35), IS</li> </ul> </li> </ul> <p>TOF vs PBO (chorzy leczeni wcześniej anty-TNF):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>remisja kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> <li><i>OCTAVE Induction 1</i>: OR=9,23 (95% CI: 1,24; 68,83), IS</li> <li><i>OCTAVE Induction 2</i>: OR=19,46 (95% CI: 1,17; 322,92), IS</li> <li><b>metaanaliza</b>: OR=12,57 (95% CI: 2,46; 64,12), IS</li> </ul> </li> <li>wygojenie śluzówki jelita: <ul style="list-style-type: none"> <li><i>OCTAVE Induction 1</i>: OR=4,82 (95% CI: 1,68; 13,80), IS</li> <li><i>OCTAVE Induction 2</i>: OR=4,60 (95% CI: 1,60; 13,22), IS</li> <li><b>metaanaliza</b>: OR=4,71 (95% CI: 2,24; 9,92), IS</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Terapia indukująca (metaanaliza sieciowa):</b></p>	<p>tofacytynib jest najwyższej w rankingu najskuteczniejszych terapii z analizowanych opcji terapeutycznych stosowanych jako II linia leczenia chorych na umiarkowane do ciężkiego WZJG. Wskazano konieczność przeprowadzenia badań <i>head-to-head</i> w celu potwierdzenia wniosków opracowania z większą pewnością.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<p>oraz inhibitory JAK, jako I lub II linia leczenia w porównaniu z PBO lub inną aktywną interwencją - terapia biologiczna infliksymabem, adalimumabem, golimumabem, wedolizumabem i tofacytynibem (minimum 14 dni trwania terapii, a w przypadku terapii podtrzymującej co najmniej 24 tygodnie).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: dorośli chorzy z WZJG w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali Mayo 6-12, z punktacją podskali oceniającej odpowiedź endoskopową 2 lub 3), którzy byli zarówno wcześniej leczeni anty-TNF, jak i bez takiej terapii (w przypadku oceny terapii podtrzymującej dodatkowo wymagano, aby pacjenci z badań mieli chorobę aktywną w momencie włączenia lub stwierdzona była u nich kliniczna odpowiedź na terapię indukującą analizowanym lekiem)</li> <li>• <u>Rodzaj badań</u>: badania RCT II i III fazy (wykluczano próby: bez wyników z podziałem na chorych leczonych bądź nie anty-TNF, oceniających nowe leki tylko w fazie II badań [bez fazy III, np. ozanimod], w populacji dzieci i z ostrym i ciężkim ZJG).</li> </ul>		<p>TOF vs PBO (chorzy nieleczeni wcześniej anty-TNF):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>OCTAVE Induction 1</i>: OR=1,76 (95% CI: 0,81; 3,82), NS</li> <li>– <i>OCTAVE Induction 2</i>: OR=3,04 (95% CI: 1,03; 8,95), IS</li> <li>– <u>metaanaliza</u>: OR=2,12 (95% CI: 1,13; 3,98), IS</li> </ul> </li> <li>• wygojenie śluzówki jelita: <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>OCTAVE Induction 1</i>: OR=1,80 (95% CI: 0,94; 3,44), NS</li> <li>– <i>OCTAVE Induction 2</i>: OR=2,42 (95% CI: 1,10; 5,29), IS</li> <li>– <u>metaanaliza</u>: OR=2,03 (95% CI: 1,23; 3,34), IS</li> </ul> </li> </ul> <p>TOF vs VDZ (chorzy nieleczeni wcześniej anty-TNF):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja kliniczna: OR=0,50 (95% CI: 0,14, 1,79), NS</li> <li>• wygojenie śluzówki jelita: OR=0,70 (95% CI: 0,31; 1,55), NS</li> </ul> <p>TOF vs IFX (chorzy nieleczeni wcześniej anty-TNF):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja kliniczna: OR=0,52 (95% CI: 0,23, 1,20), NS</li> <li>• wygojenie śluzówki jelita: OR=0,60 (95% CI: 0,34; 1,11), NS</li> </ul> <p>TOF vs PBO (chorzy leczeni wcześniej anty-TNF):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>OCTAVE Induction 1</i>: OR=9,23 (95% CI: 1,24; 68,83), IS</li> <li>– <i>OCTAVE Induction 2</i>: OR=19,46 (95% CI: 1,17; 322,92), IS</li> </ul> </li> </ul>	

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Ocena AMSTAR 2</u>: wiarygodność krytycznie niska.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>– <u>metaanaliza</u>: OR=11,88 (95% CI: 2,32; 60,89), IS</li> <li>• wygojenie śluzówki jelita: <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>OCTAVE Induction 1</i>: OR=4,82 (95% CI: 1,68; 13,80), IS</li> <li>– <i>OCTAVE Induction 2</i>: OR=4,60 (95% CI: 1,60; 13,22), IS</li> <li>– <u>metaanaliza</u>: OR=4,71 (95% CI: 2,23; 9,92), IS</li> </ul> </li> </ul> <p>TOF vs VDZ (chorzy leczeni wcześniej anty-TNF):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja kliniczna: OR=3,60 (95% CI: 0,37, 35,13), NS</li> <li>• wygojenie śluzówki jelita: OR=2,79 (95% CI: 0,96; 8,15), NS</li> </ul> <p><u>Terapia podtrzymująca (metaanaliza klasyczna):</u></p> <p>TOF 5 mg BID vs PBO:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja kliniczna: OR=4,18 (95% CI: 2,46, 7,12), IS</li> <li>• wygojenie śluzówki jelita: OR=3,95 (95% CI: 2,39; 6,53), IS</li> </ul> <p><u>Terapia podtrzymująca (metaanaliza sieciowa):</u></p> <p>TOF 5 mg BID vs PBO:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja kliniczna: OR=4,18 (95% CI: 0,39, 45,46), NS</li> <li>• wygojenie śluzówki jelita: OR=3,95 (95% CI: 0,78; 20,00), NS</li> </ul> <p>TOF 5 mg BID vs VDZ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja kliniczna: OR=0,97 (95% CI: 0,03, 28,68),</li> </ul>	

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p>NS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wygojenie śluzówki jelita: OR=0,77 (95% CI: 0,08; 7,72), NS</li> </ul> <p>TOF 10 mg BID vs PBO:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja kliniczna: OR=5,42 (95% CI: 0,50, 58,85), NS</li> <li>• wygojenie śluzówki jelita: OR=5,56 (95% CI: 1,10; 28,16), IS</li> </ul> <p>TOF10 mg BID vs VDZ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja kliniczna: OR=1,26 (95% CI: 0,04, 37,14), NS</li> <li>• wygojenie śluzówki jelita: OR=1,08 (95% CI: 0,11; 10,88), NS</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <p><u>Terapia indukująca (% IFX vs PBO i VDZ vs PBO i TOF vs PBO):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AEs ogółem: 41,5-87,6% vs 39,0-85,1% i 82,0% vs 84,1% i 72,2% vs 75,3%</li> <li>• AEs prowadzące do przerwania leczenia: 1,7-8,3% vs 4,9-9,8% i bd. i 9,1% vs 18,7%</li> <li>• SAEs: 7,3-21,5% vs 9,8-25,6% i 8,2% vs 15,9% i 5,1% vs 56,6%</li> <li>• Jakiegokolwiek zakażenia: 14,6-43,8% vs 12,2-38,8% i 71,3% vs 70,6% i 35,9% vs 24,2%</li> <li>• Ciężkie (<i>serious</i>) zakażenia: 1,7-2,5% vs 0-4,1% i 2,5% vs 3,2% i 1,0% vs 1,0%</li> <li>• Reakcje w miejscu podania: 7,3-11,6% vs 4,9-10,7% i 2,5% vs 1,6% i bd.</li> </ul>	

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p><u>Terapia podtrzymująca (metaanaliza sieciowa):</u></p> <p>TOF 5 mg BID vs PBO:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SAEs: OR=0,76 (95% CI: 0,32, 1,77), NS</li> <li>• zakażenia: OR=1,75 (95% CI: 1,13; 2,70), IS</li> </ul> <p>TOF 5 mg BID vs VDZ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SAEs: OR=1,60 (95% CI: 0,50, 5,15), NS</li> <li>• zakażenia: OR=1,69 (95% CI: 0,84; 3,41), NS</li> </ul> <p>TOF 5 mg BID vs IFX:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SAEs: OR=1,03 (95% CI: 0,40, 2,65), NS</li> <li>• zakażenia: OR=1,34 (95% CI: 0,77; 2,34), NS</li> </ul> <p>TOF 10 mg BID vs PBO:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SAEs: OR=0,85 (95% CI: 0,37, 1,94), NS</li> <li>• zakażenia: OR=2,07 (95% CI: 1,34; 3,18), IS</li> </ul> <p>TOF10 mg BID vs VDZ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SAEs: OR=1,79 (95% CI: 0,56, 5,67), NS</li> <li>• zakażenia: OR=2,00 (95% CI: 0,99; 2,05), NS</li> </ul> <p>TOF10 mg BID vs IFX:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SAEs: OR=1,15 (95% CI: 0,45, 2,90), NS</li> <li>• zakażenia: OR=1,59 (95% CI: 0,91; 2,76), NS</li> </ul>	
<p><b>Trigo-Vicente 2018</b></p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych i nowych małych doustnych preparatów</p>	<p>•Przegląd systematyczny:</p> <p>Przeszukane bazy danych: <i>Medline, Embase, Web of Science</i> oraz „szara literatura”.</p>	<p>Badania włączone do oceny TOF: <i>OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2</i> [terapia indukująca] i <i>OCTAVE Sustain</i> [terapia podtrzymująca] (publikacje pełnotekstowe: <i>Sandborn 2017</i>).</p>	<p><u>Terapia indukująca (metaanaliza sieciowa):</u></p> <p>TOF 10 mg BID vs PBO:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja kliniczna: OR=2,2 (95% CrI: 1,2; 4,5), IS</li> <li>• wygojenie śluzówki jelita: OR=2,1 (95% CrI: 1,3;</li> </ul>	<p>Autorzy przeglądu wskazali, że wyniki dla tofacytynibu są obiecujące, zwłaszcza w leczeniu podtrzymującym. Wskazano, że konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
u chorych z umiarkowanym do ciężkiego WZJG (metaanaliza).  Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.  Źródło finansowania: brak finansowania ze źródeł zewnętrznych.	Dodatkowo: doniesienia konferencyjne prezentujące istotne dane na temat analizowanych leków.  Data przeprowadzonego wyszukiwania: bd.  Kryteria językowe: brak.  • <u>Oceniana interwencja</u> : infliksymab, adalimumab, golimumab, wedolizumab, etrolizumab, ozanimod i tofacynib (w porównaniu do siebie lub PBO). • <u>Oceniana populacja</u> : dorośli chorzy z WZJG w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali Mayo $\geq 6$ ). • <u>Rodzaj badań</u> : badania RCT (obejmujące dla terapii indukującej 6-8 tygodni, a dla podtrzymującej 48-54 tygodni). • <u>Ocena AMSTAR 2</u> : wiarygodność krytycznie niska.	Badania włączone do oceny VDZ: <i>GEMINI 1</i> (publikacje pełnotekstowe: <i>Feagan 2013</i> ).  Badania włączone do oceny IFX: <i>ACT 1</i> , <i>ACT 2</i> (publikacje pełnotekstowe: <i>Rutgeerts 2005</i> ) oraz <i>Jiang 2015</i> . Dodatkowo wymieniono próby <i>Mshimesh 2017</i> i <i>Panaccione 2014</i> (nie włączone do niniejszej analizy odpowiednio z uwagi na niewłaściwy rodzaj badania i niewłaściwą populację, ale należy mieć na uwadze, że może być uwzględnione w wynikach metaanaliz sieciowych opracowania).  W opracowaniu nie opisano żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby włączone do raportu.	3,5), IS  TOF 10 mg BID vs IFX 5 mg/kg mc.:  • remisja kliniczna: OR=0,49 (95% CrI: 0,23; 1,08), NS • wygojenie śluzówki jelita: OR=0,64 (95% CrI: 0,36; 1,20), NS  TOF 10 mg BID vs VDZ:  • remisja kliniczna: OR=0,60 (95% CrI: 0,21; 1,63), NS • wygojenie śluzówki jelita: OR=0,99 (95% CrI: 0,51; 1,97), NS  <u>Terapia podtrzymująca (metaanaliza sieciowa)</u> :  TOF 10 mg BID vs PBO:  • trwała odpowiedź kliniczna: OR=6,56 (95% CrI: 3,35; 14,14), IS • remisja kliniczna: OR=5,51 (95% CrI: 3,31; 9,56), IS • wygojenie śluzówki jelita: OR=5,62 (95% CrI: 3,51; 9,57), IS • zakażenia: OR=2,08 (95% CrI: 1,34; 3,20), IS • SAEs: OR=0,84 (95% CrI: 0,36; 1,93), NS  TOF 10 mg BID vs IFX 5 mg/kg mc.:  • trwała odpowiedź kliniczna: OR=1,82 (95% CrI: 0,58; 5,54), NS • remisja kliniczna: OR=2,03 (0,90; 4,59), NS • wygojenie śluzówki jelita: OR=1,48 (95% CrI: 0,68; 3,22), NS • zakażenia: OR=1,69 (95% CrI: 0,88; 3,24), NS	porównujących bezpośrednio analizowane interwencje.



Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>Coskun 2013</b></p> <p>Ocena roli szlaku sygnałowego JAK/STAT w patogenezie choroby zapalnej jelit, w tym przedstawienie leków związanych z tym szlakiem.</p> <p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: nie przedstawiono informacji.</p>	<p>Przeszukane bazy danych: <i>PubMed</i>.</p> <p>Dodatkowo: abstrakty konferencyjne z danymi niedostępnymi w publikacjach pełnotekstowych, strony FDA, EMA oraz baza <i>Cochrane Library</i>, a także referencje odnalezionych publikacji.</p> <p>Data przeprowadzonego wyszukiwania: czerwiec 2013 r.</p> <p>Kryteria językowe: j. angielski.</p> <p>• <u>Oceniana interwencja</u>: informacje na temat badań dotyczących kinaz Janusowych, w tym tofacytynibu.</p>	<p>Badania włączone do oceny TOF: <i>Sandborn 2012</i> (<i>Sandborn 2012</i> [publikacja pełnotekstowa]).</p> <p>W opracowaniu nie opisano żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby włączone do raportu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SAEs: OR=1,12 (95% CrI: 0,41; 3,12), NS</li> </ul> <p>TOF 10 mg BID vs VDZ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• trwała odpowiedź kliniczna: OR=2,41 (95% CrI: 0,85; 6,99), NS</li> <li>• remisja kliniczna: OR=1,44 (95% CrI: 0,64; 3,23), NS</li> <li>• wygojenie śluzówki jelita: OR=1,30 (95% CrI: 0,61; 2,82), NS</li> <li>• zakażenia: OR=1,19 (95% CrI: 0,61; 2,33), NS</li> <li>• SAEs: OR=0,62 (95% CrI: 0,18; 2,10), NS</li> </ul> <p><u>TOF vs PBO</u></p> <p><i>Sandborn 2012</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja kliniczna: 48% vs 10%, p &lt; 0,001</li> <li>• remisja endoskopowa: 30% vs 18%, p &lt; 0,001</li> </ul>	<p>Na podstawie wyników opisanej próby stwierdzono, że tofacytynib wykazuje skuteczność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa w ciągu 8 tygodni leczenia chorych z umiarkowanym do ciężkiego WZJG.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>Danese 2018</b></p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii tofacytynibu u chorych z WZJG.</p> <p>Autorzy zgłosili konflikt interesów.</p> <p>Źródło finansowania: nie zadeklarowano.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: choroba zapalna jelit.</li> <li>• <u>Rodzaj badań</u>: brak ograniczeń.</li> <li>• <u>Ocena AMSTAR 2</u>: wiarygodność krytycznie niska.</li> </ul> <p>• <u>Przegląd systematyczny</u>:</p> <p>Przeszukane bazy danych: <i>PubMed</i>.</p> <p>Dodatkowo: abstrakty konferencyjne z istotnymi danymi, a także referencje odnalezionych publikacji.</p> <p>Data przeprowadzonego wyszukiwania: bd.</p> <p>Kryteria językowe: j. angielski.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Oceniana interwencja</u>: leki doustne.</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: chorzy z WZJG, zapalną chorobą jelit lub chorobą Crohna.</li> <li>• <u>Rodzaj badań</u>: brak ograniczeń.</li> <li>• <u>Ocena AMSTAR 2</u>: wiarygodność krytycznie niska.</li> </ul>	<p>Badania włączone: <i>Sandborn 2012</i> (<i>Sandborn 2012</i> [publikacja pełnotekstowa]), <i>OCTAVE Induction 1</i>, <i>OCTAVE Induction 2</i>, <i>OCTAVE Sustain</i> (<i>Sandborn 2017</i> [publikacja pełnotekstowa]).</p> <p>W opracowaniu nie opisano żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby włączone do raportu.</p>	<p><u>TOF vs PBO</u></p> <p><i>Sandborn 2012</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja kliniczna: 48% vs 10%, <math>p &lt; 0,001</math></li> <li>• odpowiedź kliniczna: 61% vs 42%, <math>p=0,1</math></li> <li>• remisja endoskopowa: 30% vs 2%, <math>p &lt; 0,001</math></li> </ul> <p><i>OCTAVE Induction 1</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja kliniczna w 8 tyg.: 18,5% vs 8%, <math>p=0,007</math> (brak różnic między pacjentami wcześniej leczonymi i nieleczonymi anty-TNF)</li> <li>• wygojenie śluzówki jelita: 31,1% vs 15,6%, IS (brak różnic między pacjentami wcześniej leczonymi i nieleczonymi anty-TNF)</li> <li>• odsetek chorych z punktacją IBDQ wskazującą remisję lub odpowiedź istotnie większy w 4 i 8 tyg. w grupie TOF (<math>p \leq 0,008</math>)</li> <li>• istotnie większa poprawa w częściowej punktacji Mayo w grupie TOF (<math>p &lt; 0,001</math>)</li> <li>• AEs ogółem: 59,8% vs 56,5%</li> <li>• SAEs: 3,4% vs 4,1%</li> </ul> <p><i>OCTAVE Induction 2</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja kliniczna w 8 tyg.: 16,6% vs 3,6%, <math>p &lt; 0,001</math> (brak różnic między pacjentami wcześniej leczonymi i nieleczonymi anty-TNF)</li> <li>• wygojenie śluzówki jelita: 28,4% vs 11,6%, IS</li> </ul>	<p>Inhibitory JAK stanowią skuteczną alternatywę w leczeniu WZJG. Analizowane w opracowaniu badania wskazują, że TOF był skuteczniejszy niż PBO w uzyskiwaniu remisji, jak i gojeniu się błony śluzowej zarówno jako leczenie indukujące, jak i podtrzymujące. Wskazano, że doustne leki mogą być przełomem w leczeniu WZJG, zwiększając wypełnianie zaleceń lekarskich (<i>compliance</i>) przez pacjentów oraz jakość ich życia.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p>(brak różnic między pacjentami wcześniej leczonymi i nieleczonymi anty-TNF)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek chorych z punktacją IBDQ wskazującą remisję lub odpowiedź istotnie większy w 4 i 8 tyg. w grupie TOF (<math>p \leq 0,008</math>)</li> <li>• istotnie większa poprawa w częściowej punktacji Mayo w grupie TOF (<math>p &lt; 0,001</math>)</li> <li>• AEs ogółem: 54,1% vs 52,7%</li> <li>• SAEs: 4,2% vs 8,0%</li> </ul> <p><u>TOF 5 mg BID vs TOF 10 mg BID vs PBO</u></p> <p><i>OCTAVE Sustain:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja kliniczna w 52 tyg.: 34,3% vs 40,6% vs 11,1%, <math>p &lt; 0,001</math> dla obu porównań</li> <li>• wygojenie śluzówki jelita w 52 tyg.: 37,4% vs 45,7% vs 13,1%, <math>p &lt; 0,001</math> dla obu porównań</li> <li>• trwała remisja bez GKS: 34,4% vs 47,3% vs 5,1%, <math>p &lt; 0,001</math> dla obu porównań</li> <li>• odsetek chorych z punktacją IBDQ wskazującą remisję lub odpowiedź istotnie większy w grupie TOF (<math>p &lt; 0,001</math>)</li> <li>• istotnie większa poprawa w częściowej punktacji Mayo w grupie TOF (<math>p &lt; 0,001</math>)</li> <li>• AEs ogółem: 72,2% vs 79,6% vs 75,3%</li> <li>• SAEs: 5,1% vs 5,6% vs 6,6% (w tym: zapalenie płuc, zakażenie <i>herpes zoster</i>, ropień odbytu i zakażenie <i>Clostridium difficile</i>)</li> <li>• do najczęstszych AEs należały: zapalenie śluzówki jamy ustnej i gardła, ból stawów i ból głowy</li> </ul>	
<p><b>White 2018</b></p>	<p>•Przegląd systematyczny: Przeszukane bazy danych: <i>Medline</i></p>	<p>Badania włączone do oceny TOF: <i>Sandborn 2012 (Sandborn 2012</i> [publikacja</p>	<p><u>TOF vs PBO</u></p>	<p>Tofacytynib jest o wiele bardziej skuteczniejszy niż</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Ocena skuteczności i nowych doustnych leków stosowanych w terapii zapalnej choroby jelit.</p> <p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: brak finansowania ze źródeł zewnętrznych.</p>	<p>i PubMed.</p> <p>Dodatkowo: doniesienia konferencyjne w ramach <i>Digestive Disease Week</i>, <i>United European Gastroenterology Week</i> i <i>European Crohn's and Colitis Congress</i> (do 1 marca 2018 r.), a także referencje odnalezionych publikacji oraz rejestry <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> i <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>.</p> <p>Data przeprowadzonego wyszukiwania: 1 maja 2018 r.</p> <p>Kryteria językowe: j. angielski.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Oceniana interwencja</u>: leki doustne.</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: chorzy z WZJG, zapalną chorobą jelit lub chorobą Crohna.</li> <li>• <u>Rodzaj badań</u>: brak ograniczeń.</li> <li>• <u>Ocena AMSTAR 2</u>: wiarygodność krytycznie niska.</li> </ul>	<p>pełnotekstowa] i <i>Panés 2015</i> [abstrakt]), <i>OCTAVE Induction 1</i>, <i>OCTAVE Induction 2</i>, <i>OCTAVE Sustain</i> oraz <i>OCTAVE open</i> (publikacje: <i>Sandborn 2016</i> [publikacja pełnotekstowa], <i>Sandborn 2017</i> [publikacja pełnotekstowa], <i>Lichtenstein 2017a</i> [abstrakt]).</p> <p>Dodatkowo wspomniano dwie próby w toku: <i>ClinicalTrials 2017</i> i <i>ClinicalTrials 2017a</i>.</p> <p>W opracowaniu nie opisano żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby włączone do raportu.</p>	<p><i>Sandborn 2012</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja kliniczna: 48% vs 10%, p &lt; 0,001</li> <li>• odpowiedź kliniczna: 61% vs 42%, NS</li> <li>• profil bezpieczeństwa uznano za dobrze tolerowany, bez SAEs</li> <li>• poprawa jakości zależała od stosowanej dawki</li> </ul> <p><i>OCTAVE Induction 1</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja kliniczna w 8 tyg.: 18,5% vs 8%, p=0,007</li> <li>• wygojenie śluzówki jelita: 31,1% vs 15,6%, p &lt; 0,001</li> </ul> <p><i>OCTAVE Induction 2</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja kliniczna w 8 tyg.: 16,6% vs 3,6%, p &lt; 0,001</li> <li>• wygojenie śluzówki jelita: 28,4% vs 11,6%, p &lt; 0,001</li> </ul> <p><u>TOF 5 mg BID vs TOF 10 mg BID vs PBO</u></p> <p><i>OCTAVE Sustain</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja kliniczna w 52 tyg.: 34,3% vs 40,6% vs 11,1%, p &lt; 0,001 dla obu porównań</li> <li>• wygojenie śluzówki jelita w 52 tyg.: 37,4% vs 45,7% vs 13,1%, p &lt; 0,001 dla obu porównań</li> <li>• trwała remisja bez GKS: 34,4% vs 47,3% vs 5,1%, p &lt; 0,001 dla obu porównań</li> </ul>	<p>placebo zarówno w terapii indukującej, jak i podtrzymującej. Autorzy wskazali na konieczność przeprowadzenia dalszych badań <i>head-to-head</i>, szczególnie odnośnie długotrwałej oceny bezpieczeństwa.</p>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

## 4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 13 grudnia 2018 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 2130 trafień: 385 w Pubmed, 1197 w Embase i 548 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 547 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 1583 pozycji, spośród których 1537 wykluczono na tym etapie – 40 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 589 było doniesieniami konferencyjnymi, a 647 prezentowało opracowania wtórne lub poglądowe. W 206 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 49 oceniało niewłaściwą interwencję, a 5 nieprawidłową populację. W 1 publikacji uwzględniono nie oceniany w niniejszej analizie komparator.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 46 publikacji, spośród których 27 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Jedna z publikacji stanowiła doniesienie konferencyjne, 3 publikacje oceniały badania o nieprawidłowej metodyce, w 2 interwencję stanowił lek inny niż poszukiwany, w 9 była nieodpowiednia populacja, w 1 – komparator, a 11 prezentowało wyniki punktów końcowych nie ocenianych w raporcie. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

Do raportu włączono 19 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania, oraz 13 doniesień konferencyjnych prezentujących dodatkowe dane do opisywanych badań. Dodatkowo włączono 4 dokumenty opublikowane w formie elektronicznej na stronie Wnioskodawcy.

Szczegółowa lista włączonych publikacji znajduje się w załączniku.

Do głównej części raportu, prezentującej wyniki porównania tofacytynibu z placebo włączono badania z randomizacją:

- badanie II fazy (NCT00787202), którego wyniki opisano w 2 publikacjach: *Panés 2015*, *Sandborn 2012*;
- próbę *OCTAVE* obejmującą *OCTAVE Induction 1* (NCT01465763) i *OCTAVE Induction 2* (NCT01458951) oceniających efektywność kliniczną tofacytynibu w leczeniu indukującym oraz *OCTAVE Sustain* (NCT01458574) oceniające efektywność kliniczną tofacytynibu w leczeniu podtrzymującym, a także fazę wydłużoną wymienionych badań *OCTAVE Open* (NCT01470612). Wyniki wymienionych prób opisano 6 publikacjach: *Mahadevan 2018*, *Motoya 2018*, *Motoya*

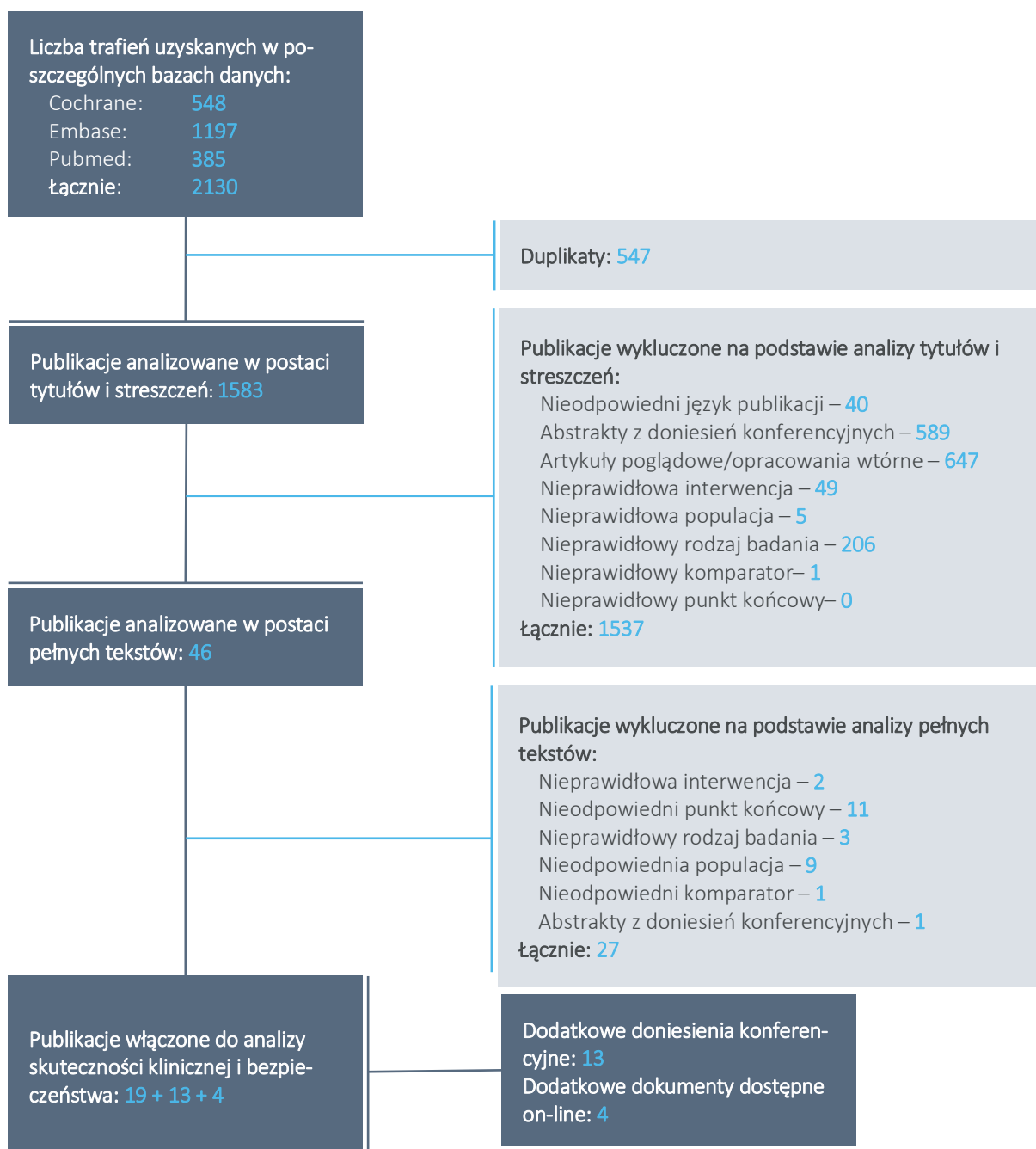
2018a, Panés 2018, Sandborn 2017, Sandborn 2018, Winthrop 2018 i 13 doniesieniach konferencyjnych: Chiorean 2018, Colombel 2017, Colombel 2018, D'Haens 2016, Feagan 2016, Feagan 2017b, Feagan 2018, Lichtenstein 2017, Lichtenstein 2018, Lichtenstein 2018a, Panés 2018a, Sands 2018, Winthrop 2018a oraz dokumenty dostępne on-line: Pfizer 2014, Pfizer 2016, Pfizer 2016a, Pfizer 2017.

W wykonanym przeglądzie systematycznym zastosowano strategię umożliwiającą zidentyfikowanie również pierwotnych badań klinicznych z randomizacją oceniających wybrane komparatory i dodatkowe interwencje umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego tofacytynibu z pozostałymi komparatorami przez placebo. Oprócz wymienionych powyżej badań do porównania pośredniego włączono więc badania oceniające następujące porównania:

- IFX vs PBO:
  - próby ACT-1 (NCT00036439) i ACT-2 (NCT00096655), których wyniki przedstawiono w 3 publikacjach: Feagan 2007, Rutgeerts 2005, Sandborn 2009 oraz fazy wydłużone tych badań (publikacja Reinisch 2012),
  - badanie Kobayashi 2016 (publikacja Kobayashi 2016, badanie oznaczane również jako Japic CTI-060298),
  - badanie Jiang 2015 (publikacja Jiang 2015),
- VDZ vs PBO:
  - próbę GEMINI 1 (NCT00783718) opisaną w czterech publikacjach: Feagan 2017, Feagan 2017a, Feagan 2013 oraz Lam 2014.

Współczynnik zgodności Kappa wyniósł 0,90, co świadczy o dużej zgodności analityków. Na wykresie poniżej przedstawiono diagram wyszukiwania.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Wyszukiwanie przeprowadzono 13 grudnia 2018 roku.

## 5 Tofacytynib versus placebo – badania z randomizacją

### 5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano cztery opublikowane w pełnym tekście badania kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w których oceniano efektywność kliniczną tofacytynibu [TOF] względem placebo [PBO] w leczeniu aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego: próbę II fazy *Sandborn 2012* (NCT00787202), oceniającą efektywność kliniczną tofacytynibu w leczeniu indukującym, oraz 3 próby III fazy, których wyniki zostały opublikowane wspólnie i obejmowały:

- *OCTAVE Induction 1* (NCT01465763) i *OCTAVE Induction 2* (NCT01458951) oceniające efektywność kliniczną tofacytynibu w leczeniu indukującym oraz
- *OCTAVE Sustain* (NCT01458574) oceniającą efektywność kliniczną tofacytynibu w leczeniu podtrzymującym,

Odnaleziono także informację o prowadzonej fazie wydłużonej wymienionych badań *OCTAVE Open* (NCT01470612), w której chorzy otrzymywali leczenie bez zaślepienia. Należy podkreślić, że w przypadku badania *OCTAVE Open* nie przedstawiono metodyki lub wyników w postaci publikacji pełnotekstowej, a jedynie w postaci doniesień konferencyjnych. Dodatkowo populacja włączana do badania *OCTAVE Open* obejmowała pacjentów, którzy:

- nie uzyskali odpowiedzi na leczenie w ramach leczenia indukującego lub
- uzyskali odpowiedź na leczenie indukujące ale doświadczyli niepowodzenia terapii w trakcie leczenia podtrzymującego lub
- uzyskali odpowiedź na leczenie indukujące i ukończyli pełen okres obserwacji w ramach leczenia podtrzymującego w próbie *OCTAVE Sustain*.

W związku z powyższym należy uznać, że populacja ta nie spełnia kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego, jednak w niniejszej analizie przedstawiono dostępne dane dotyczące metodyki próby *OCTAVE Open* oraz wyniki bezpieczeństwa celem przedstawienia pełniejszego obrazu profilu bezpieczeństwa ocenianego leku. Z kolei wyniki skuteczności dla tej próby zamieszczono jedynie informacyjnie, w załączniku.



Wyniki kliniczne badania *Sandborn 2012* opisano w 2 publikacjach: *Sandborn 2012* (publikacja główna zawierająca protokół badania, wyniki skuteczności i bezpieczeństwa) oraz *Panés 2015* (ocena punktów końcowych typu PROs).

Wyniki prób *OCTAVE* opisano w 6 publikacjach pełnotekstowych:

- *Sandborn 2017* - publikacja główna zawierająca protokół badania, wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla badań *OCTAVE Induction 1*, *OCTAVE Induction 2* i *OCTAVE Sustain*,
- *Panés 2018* – wyniki oceny jakości życia wśród chorych z badań *OCTAVE Induction 1*, *OCTAVE Induction 2* i *OCTAVE Sustain*,
- *Mahadevan 2018* dodatkowa analiza bezpieczeństwa dla badań *OCTAVE Induction 1*, *OCTAVE Induction 2* i *OCTAVE Sustain* oraz *OCTAVE Open* zawierająca opis przypadków nieplanowanych cięż z ekspozycją matki/ojca na tofacytynib,
- *Motoya 2018* i *Motoya 2018a* –wyniki analiz skuteczności i bezpieczeństwa dla badań *OCTAVE Induction 1*, *OCTAVE Induction 2* i *OCTAVE Sustain* w podgrupie chorych z Azji Wschodniej,
- *Winthrop 2018* dodatkowa analiza bezpieczeństwa dla badań *OCTAVE Induction 1*, *OCTAVE Induction 2* i *OCTAVE Sustain* oraz *OCTAVE Open* zawierająca opis przypadków infekcji *H. zoster* w trakcie terapii tofacytynibem,
- *Sandborn 2018* – ocena bezpieczeństwa tofacytynibu w dawkach 5 mg BID i 10 mg BID w trzech kohortach pacjentów, poddanych leczeniu indukującym (w ramach próby *Sandborn 2012* oraz *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*), leczeniu podtrzymującym (w ramach badania *OCTAVE Sustain*) oraz zbiorczo w trakcie całego programu badawczego z uwzględnieniem pacjentów z próby *OCTAVE Open*. Dodatkowo wyróżniono dwie kohorty, w ramach których oceniano wyłącznie zmiany parametrów laboratoryjnych, w ramach leczenia indukującego oraz po takim leczeniu (tj. pacjentów z próby *OCTAVE Sustain*, którzy w ramach leczenia indukującego otrzymywali TOF 10 mg BID) (korzystano z wersji manuskryptowej publikacji z dnia 13 listopada 2018 r., dla której nie były dostępne załączniki).

i 13 doniesieniach konferencyjnych:

- *Colombel 2017* i *Colombel 2018* – wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z badania *OCTAVE Open*, w podgrupie pacjentów, którzy ukończyli pełen okres leczenia indukującego oraz leczenia podtrzymującego w ramach badania *OCTAVE Sustain*, gdzie otrzymywali TOF 5 mg BID lub

TOF 10 mg BID. Chorzy ci zostali włączeni do próby *OCTAVE Open*, w której otrzymywali tofacytynib w dawce 5 mg 2 × dziennie (TOF 5 mg BID) bez zaślepienia,

- *D'Haens 2016* – wyniki analiz skuteczności dla badań *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* w podgrupach wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie,
- *Feagan 2016* – wyniki analiz skuteczności w ocenie lokalnej dla badań *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*,
- *Feagan 2017b* – wyniki analiz skuteczności w ocenie lokalnej dla badania *OCTAVE Sustain*,
- *Feagan 2018* – wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z badania *OCTAVE Open*, w podgrupie pacjentów, którzy w czasie leczenia indukującego w ramach prób *OCTAVE Induction 1* lub *OCTAVE Induction 2* nie uzyskali odpowiedzi klinicznej włączeni zostali do badania *OCTAVE Open*, w którym otrzymywali tofacytynib w dawce 10 mg 2 × dziennie (TOF 10 mg BID) bez zaślepienia,
- *Lichtenstein 2017* – zbiorcze wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z badania *OCTAVE Open*,
- *Lichtenstein 2018* dodatkowa analiza bezpieczeństwa dla badań *OCTAVE Induction 1*, *OCTAVE Induction 2* i *OCTAVE Sustain* oraz *OCTAVE Open* zawierająca opis przypadków nowotworzenia w trakcie terapii tofacytynibem,
- *Lichtenstein 2018a* analiza w podgrupie chorych, którzy ukończyli lub mieli niepowodzenie leczenia w *OCTAVE Sustain*, lub nie wykazywali odpowiedzi na leczenie w *OCTAVE Induction 1* lub *OCTAVE Induction 2*
- *Panés 2018a* – wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z badania *OCTAVE Open*, w podgrupie pacjentów, którzy w ramach leczenia indukującego otrzymywali TOF 10 mg BID i osiągnęli w tym czasie odpowiedź kliniczną, a następnie zostali włączeni do badania *OCTAVE Sustain*, gdzie otrzymywali PBO BID i doświadczyli niepowodzenia terapii. Chorzy ci zostali włączeni do próby *OCTAVE Open*, w której otrzymywali tofacytynib w dawce 10 mg 2 × dziennie (TOF 10 mg BID) bez zaślepienia,
- *Sands 2018* – wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z badania *OCTAVE Open*, w podgrupie pacjentów, którzy w ramach leczenia indukującego otrzymywali TOF 10 mg BID i osiągnęli w tym czasie odpowiedź kliniczną, a następnie zostali włączeni do badania *OCTAVE Sustain*, gdzie otrzymywali TOF 5 mg BID i doświadczyli niepowodzenia terapii. Chorzy ci zostali włączeni do próby *OCTAVE Open*, w której otrzymywali tofacytynib w dawce 10 mg 2 × dziennie (TOF 10 mg BID) bez zaślepienia,

- *Winthrop 2018a* dodatkowa analiza bezpieczeństwa dla badań *OCTAVE Induction 1*, *OCTAVE Induction 2* i *OCTAVE Sustain* oraz *OCTAVE Open* zawierająca opis przypadków infekcji i zakażeń w trakcie terapii tofacytynibem,
- *Chiorean 2018* – przedstawiono wyniki dodatkowej analizy do badań *OCTAVE Induction 1 i 2* oceniające czas poprawy wyniku częściowego skali Mayo – oceny PGA, czyli zmiany wyniku badania lekarskiego i ocena stanu chorego (ból brzucha, wydolność fizyczna).

W badaniu *Sandborn 2012* przeprowadzono randomizację do grup tofacytynibu w dawkach 0,5 mg BID (dwa razy na dobę), 3 mg BID, 10 mg BID lub 15 mg BID lub placebo. W próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* początkowo protokół badania zakładał, że chorzy będą podlegali alokacji do grup otrzymujących tofacytynib w dawce 10 mg BID lub 15 mg BID lub placebo, jednak po 5 zmianie protokołu badania zrezygnowano z rekrutacji chorych do ramienia TOF 15 mg BID (do momentu zmiany protokołu, 38 i 18 pacjentów odpowiednio w badaniach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* poddano randomizacji i przydzielono do trzech grup leczenia, od tego momentu nowych pacjentów randomizowano do dwóch ramion). Decyzja ta nie była podyktowana pojawieniem się nowych danych na temat bezpieczeństwa leku lub interpretacji istniejących już danych, ale oparta na opinii organów rejestracyjnych odnoszącej się do oceny produktu leczniczego Xeljanz we wskazaniu reumatoidalne zapalenie stawów. Z uwagi na dawkowanie tofacytynibu opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego (*ChPL Xeljanz 2018*) w niniejszej analizie uwzględnione zostaną jedynie wyniki dla chorych otrzymujących w leczeniu indukującym tofacytynib w dawce 10 mg BID. Chorzy, którzy ukończyli 8 tygodniowy okres leczenia indukującego w ramach badań *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* i uzyskali odpowiedź kliniczną podlegali włączeniu do próby *OCTAVE Sustain* i ponownej randomizacji do grup tofacytynibu w dawce 10 mg BID lub 5 mg BID lub placebo. Zgodnie z dawkowaniem tofacytynibu opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (*ChPL Xeljanz 2018*) w leczeniu podtrzymującym pacjenci mogą otrzymywać 5 mg tofacytynibu BID, a u pacjentów, u których do 8 tygodnia nie uzyska się wystarczających korzyści terapeutycznych, leczenie indukujące dawką 10 mg BID można przedłużyć o dodatkowe 8 tygodni (co daje łącznie 16 tygodni), a następnie dawkę należy zmniejszyć do 5 mg BID w leczeniu podtrzymującym. Podobnie, w niektórych przypadkach, gdy np. leczenie antagonistami czynnika martwicy nowotworu (TNF) zakończyło się niepowodzeniem, należy rozważyć kontynuację dawki 10 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym w celu utrzymania korzyści terapeutycznych. Poza tym zapisy ChPL wskazują, że pacjenci, u których stwierdzono zmniejszenie odpowiedzi na leczenie podtrzymujące tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę, mogą odnieść ko-

rzyści ze zwiększenia dawki produktu do 10 mg dwa razy na dobę. W związku z powyższym w niniejszych analizach uwzględniono obie grupy otrzymujące tofacytynib w badaniu *OCTAVE Sustain*.

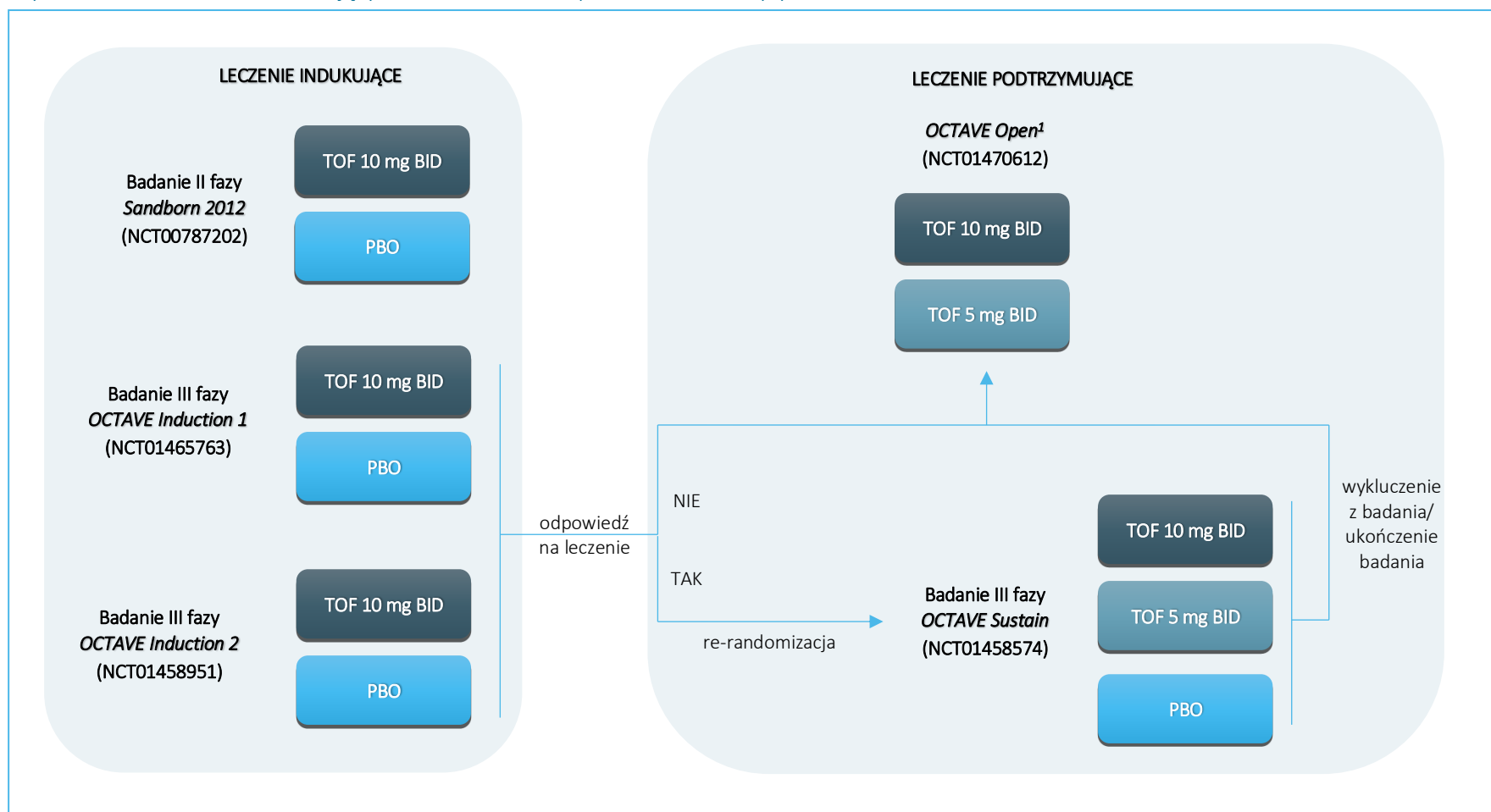
W przypadku prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* uzyskanie odpowiedzi klinicznej w 8 tygodniu terapii było podstawowym kryterium rozpoczęcia leczenia podtrzymującego w ramach próby *OCTAVE Sustain*. Odpowiedź kliniczną w tych próbach zdefiniowano jako obniżenie wartości wyniku w skali Mayo o  $\geq 3$  punkty i o  $\geq 30\%$  w stosunku do wartości wyjściowej przy jednoczesnym obniżeniu wartości w podskali krwawienia z odbyticy o  $\geq 1$  punkt lub uzyskanie całkowitego wyniku 0 lub 1 w podskali krwawienia z odbyticy. We wnioskowanym programie lekowym kryterium rozpoczęcia leczenia podtrzymującego stanowi uzyskanie odpowiedzi na leczenie indukujące w 8 tygodniu, którą zdefiniowano jako zmniejszenie aktywności choroby o  $\geq 3$  punkty w skali Mayo. Definicja odpowiedzi w badaniach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* włączonych do analizy jest więc bardziej szczegółowa niż w proponowanym programie lekowym, a tym samym wyniki analizy mogą mieć charakter konserwatywny.

Pacjenci, którzy nie osiągnęli odpowiedzi klinicznej w trakcie leczenia indukującego w próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* oraz chorzy którzy ukończyli leczenie podtrzymujące lub zostali wykluczeni z badania *OCTAVE Sustain* z powodu niepowodzenia terapii zostali włączeni do próby *OCTAVE Open*. W próbie tej chorzy otrzymywali tofacytynib w dawce 5 mg lub 10 mg BID, bez zaślepienia. Przydział leczenia chorych był dokonywany zgodnie z poniższymi zasadami:

- pacjenci, którzy nie osiągnęli odpowiedzi na leczenie w trakcie badania *OCTAVE Induction 1* lub *OCTAVE Induction 2* w trakcie leczenia tofacytynibem lub placebo włączani byli do grupy otrzymującej TOF 10 mg BID,
- pacjenci otrzymujący TOF 10 mg BID w leczeniu indukującym w trakcie badania *OCTAVE Induction 1* lub *OCTAVE Induction 2*, którzy osiągnęli odpowiedź kliniczną, a następnie w badaniu *OCTAVE Sustain* otrzymywali TOF 5 mg BID lub PBO i doświadczyli niepowodzenia leczenia włączani byli do grupy otrzymującej TOF 10 mg BID,
- pacjenci, którzy osiągnęli remisję w 52 tyg. badania *OCTAVE Sustain* w trakcie leczenia tofacytynibem włączani byli do grupy otrzymującej TOF 5 mg BID (*Lichtenstein 2017, Panés 2018a, Sands 2018*).

Opisany schemat badawczy, wraz z zaznaczeniem grup wyłączonych z analizy, przedstawiono szczegółowo na wykresie poniżej.

Wykres 2. Schemat badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo tofacytynibu.



<sup>1</sup> w analizach przedstawiono dostępne dane dotyczące metodyki próby *OCTAVE Open* oraz wyniki bezpieczeństwa celem przedstawienia pełniejszego obrazu profilu bezpieczeństwa ocenianego leku. Wyniki skuteczności dla tej próby zamieszczono jedynie informacyjnie, w załączniku.

Do badania II fazy *Sandborn 2012* rekrutowano pacjentów w 51 ośrodkach klinicznych na terenie 17 krajów (w tym 3 z Polski) w okresie od stycznia 2009 roku do września 2010 roku. Rekrutacja do badań III fazy trwała od kwietnia 2012 roku do maja 2016 roku i prowadzona była odpowiednio w 144 ośrodkach 31 państwach (w tym 4 ośrodkach w Polsce) dla badania *OCTAVE Induction 1*, 169 ośrodkach w 29 krajach (w tym 7 z Polski) dla próby *OCTAVE Induction 2* i 297 ośrodkach w 31 państwach (w tym 10 ośrodkach w Polsce) w przypadku badania *OCTAVE Sustain*. Badanie *OCTAVE Open* prowadzone jest w 309 ośrodkach w 31 krajach (w tym 11 w Polsce).

Wszystkie badania oceniające tofacytynib były finansowane przez Pfizer, a sponsor brał udział w przygotowaniu projektu metodologicznego prób oraz analizie ich wyników.

W badaniu *Sandborn 2012* zakładano hipotezę wyższości (*superiority*) tofacytynibu nad placebo w częstości uzyskiwania odpowiedzi klinicznej w 8 tygodniu badania (pierwszorzędowy punkt końcowy). Hipoteza zerowa zakładała brak różnic pomiędzy grupami interwencji i placebo, z częstością odpowiedzi na leczenie dla wszystkich dawek leku na poziomie 35%. Hipoteza alternatywna zakładała istnienie związku odpowiedzi na leczenie, która wzrasta wraz z dawką leku, z częstością odpowiedzi na leczenie w grupie placebo 35% i częstością odpowiedzi dla wszystkich dawek tofacytynibu leżącymi poniżej krzywej  $E_{max}$ , gdzie  $E_{max}$  wynosi 65%. Dawka efektywna leku (ED50) nie była uprzednio znana a symulacje wykazały stabilność zastosowanych wzorów w ocenie stałych dawek efektywnych leku (0,5 mg, 1,5 mg, 3 mg i 7,5 mg BID). Oszacowano, że w badaniu należy uwzględnić 45 chorych w grupie PBO oraz w grupie TOF 15 mg oraz po 30 chorych dla pozostałych grup TOF (0,5 mg, 3 mg, 10 mg), łącznie 180 pacjentów. W tym celu, zakładając częstość utraty chorych na poziomie  $\leq 6\%$  randomizacji należy podać 192 pacjentów. W badaniu *Sandborn 2012* oceniano zarówno istotność statystyczną jak i kliniczną odnotowanych pomiędzy grupami różnic. Istotność kliniczna zdefiniowana była jako punktowa różnica na poziomie  $\geq 20\%$  oraz różnica dla przynajmniej jednej z dawek, gdzie dolny zakres 90% przedziału ufności wynosił  $> 0\%$ . Prawdopodobieństwo spełnienia powyższych kryteriów przy zakładanej liczebności próby zostało oszacowane na 80% dla wartości ED50  $\leq 3$  mg i 63% dla wartości ED50 7,5 mg. Częstość występowania wyników fałszywie pozytywnych oszacowano na  $< 1\%$ . Dla dawki ED50  $\leq 3$  mg możliwe było wykrycie z  $\geq 80\%$  mocą statystyczną różnic na poziomie 20% z jednostronnym 5% przedziałem ufności pomiędzy grupami TOF 15 mg BID i PBO.

W badaniach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* testowano hipotezę wyższości (*superiority*) tofacytynibu nad placebo w odsetku chorych osiągających remisję w 8 tygodniu badania (pierwszorzę-

dowy punkt końcowy) oraz odsetku chorych z wygojeniem śluzówki w 8 tygodniu badania (drugorzędowy punkt końcowy), z przyjętym poziomem istotności wynoszącym 0,05. Porównanie dla pierwszorzędowego punktu końcowego pomiędzy grupami interwencji i komparatora prowadzone było za pomocą testu  $\chi^2$  Cochran-Mantel Haenszel ze stratyfikacją na wcześniejsze leczenie anty-TNF $\alpha$ , leczenie GKS i region geograficzny. Różnica pomiędzy odsetkiem odpowiedzi klinicznych w 8 tygodniu leczenia z 95% przedziałem ufności była prezentowana za pomocą rozkładu normalnego różnic z proporcją dwumianową, a pacjenci z brakiem danych na temat odpowiedzi na leczenie w 8 tygodniu traktowani byli jako osoby nieuzyskujące odpowiedzi na leczenie. Analizę dla drugorzędowych punktów końcowych (odsetek chorych z wygojeniem śluzówki oraz odsetek chorych z odpowiedzią kliniczną) prowadzono zgodnie z opisanymi powyżej zasadami. W oparciu o kryteria przyjęte dla pierwszorzędowego punktu końcowego (odsetek chorych osiągających remisję w 8 tygodniu) oraz drugorzędowego punktu końcowego (odsetek chorych z wygojeniem śluzówki w 8 tygodniu badania) oszacowano, że randomizacji w stosunku 4:1 należy poddać 545 chorych. Pozwoli to na wykrycie z 90% mocą statystyczną różnic pomiędzy grupami na poziomie 17,5% dla pierwszorzędowego punktu końcowego za pomocą testu  $\chi^2$  z poziomem istotności 5% i odsetkiem odpowiedzi w ramieniu kontroli na poziomie 15%. W przypadku drugorzędowego punktu końcowego włączenie do badania określonej liczby chorych pozwoli na wykrycie z  $\geq 90\%$  mocą statystyczną różnic pomiędzy grupami na poziomie 17,5% za pomocą testu  $\chi^2$  z poziomem istotności 5% i odsetkiem w ramieniu kontroli na poziomie 35%.

W badaniu *OCTAVE Sustain* testowano hipotezę wyższości (*superiority*) tofacytynibu nad placebo w odsetku chorych osiągających remisję w 52 tygodniu badania (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz odsetku chorych z wygojeniem śluzówki i remisją bez GKS w 52 tygodniu badania (drugorzędowe punkty końcowe). Protokół zakładał przeprowadzenie porównania każdej z dawek tofacytynibu vs placebo dla każdego z wymienionych punktów końcowych (łącznie 6 porównań). W celu zmniejszenia ryzyka popełnienia błędu I typu dla porównań wielokrotnych przy poziomie istotności 5% zastosowano sekwencyjną procedurę wielokrotnego testowania opartą o poprawkę Bonferroniego. Hipoteza zero wa zakładała brak różnic pomiędzy grupami TOF 10 mg vs PBO dla pierwszorzędowego punktu końcowego z poziomem istotności statystycznej 0,05 – w przypadku jej spełnienia nie wykonywano dalszych porównań, natomiast jeśli została ona odrzucona przeprowadzono porównanie dla TOF 5 mg BID vs PBO w odsetku remisji i dla TOF 10 mg BID vs PBO dla różnic w odsetku chorych z wygojeniem śluzówki z poziomem istotności 0,025, a następnie:

- jeśli uzyskano istotność statystyczną dla porównania TOF 5 mg BID vs PBO w odsetku remisji poziom istotności dla pozostałych porównań był zmieniany na 0,05,
- jeśli nie uzyskano istotności statystycznej dla porównania TOF 5 mg BID vs PBO w odsetku remisji dla pozostałych porównań TOF 10 mg vs PBO przyjmowano poziom istotności statystycznej 0,025, przy czym pierwsze porównanie wykonywano dla wygojenia śluzówki, a kolejne dla remisji; w przypadku gdy wszystkie porównania dla wyższej z dawek są istotne statystycznie poziom istotności dla pozostałych porównań dla niższej z dawek był zmieniany na 0,05.

Zakładając, że 65% pacjentów leczonych tofacytynibem i 40% chorych otrzymujących placebo w próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* uzyska odpowiedź kliniczną na leczenie w 8 tygodniu oszacowano, że 654 pacjentów będzie mogło kontynuować terapię tofacytynibem w ramach leczenia podtrzymującego. Przyjmując, że odpowiednio 32,5% i 15% chorych uzyska remisję w 8 tygodniu leczenia indukującego tofacytynibem oraz placebo 315 osób będzie w remisji w momencie rozpoczęcia próby *OCTAVE Sustain*. Poddanie randomizacji 654 osób (218 do każdego z ramion) pozwoli na wykrycie z 90% mocą statystyczną różnic na poziomie 17,5% pomiędzy ramionami interwencji i kontroli dla pierwszorzędowego punktu końcowego (odsetek pacjentów uzyskujących remisję w 52 tygodniu) za pomocą testu  $\chi^2$  z poziomem istotności 5% i odsetkiem w ramieniu kontroli na poziomie 30%. W przypadku pierwszego z drugorzędowych punktów końcowych (wygojenie śluzówki w 52 tygodniu) włączenie do badania określonej liczby chorych pozwoli na wykrycie z 90% mocą statystyczną różnic pomiędzy grupami na poziomie 17,5% za pomocą testu  $\chi^2$  z poziomem istotności 5% i odsetkiem w ramieniu kontroli na poziomie 50%. Przyjmując opisane założenia i poziom istotności 2,5% moc statystyczna utrzymuje się na poziomie 90%. Dla drugiego z drugorzędowych punktów końcowych (remisja bez GKS) włączenie do badania 105 chorych do każdego z ramion, którzy w momencie rozpoczęcia próby będą charakteryzować się stanem remisji pozwoli na wykrycie z 72% mocą statystyczną różnic pomiędzy grupami na poziomie 17,5% za pomocą testu  $\chi^2$  z poziomem istotności 5% i odsetkiem w ramieniu kontroli na poziomie 40%. Przyjmując opisane założenia i poziom istotności 2,5% moc statystyczna zmniejsza się do 62%.

We wszystkich włączonych do oceny tofacytynibu badaniach analizę skuteczności wykonano w populacji ITT, natomiast analizę bezpieczeństwa – w populacji MITT – stanowili ją pacjenci, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku (w próbach *OCTAVE Induction 1*, *OCTAVE Induction 2* i *OCTAVE Sustain* określano tą populację chorych jako *safety analysis set*). Dodatkowo w próbach prowadzono analizę skuteczności



w populacji *per protocol*, którą stanowili pacjenci poddani randomizacji bez poważnego naruszenia protokołu badania.

Tabela 8. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup <sup>^</sup>	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<b>Sandborn 2012</b> (NCT00787202)	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2; B2; W1)	8 tygodni	tak	TOF 10 mg BID vs PBO: 33 vs 48 <sup>1</sup>	skuteczność: ITT, analiza podgrup; bezpieczeństwo: mITT <sup>2</sup>	51 w 17 krajach, w tym w Polsce	Pfizer
<b>OCTAVE Induction 1</b> (NCT01465763)	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2; B2; W1)	8 tygodni	tak	TOF 10 mg BID vs PBO: 476 vs 122	skuteczność: ITT, <i>per protocol</i> <sup>3</sup> , analiza podgrup; bezpieczeństwo: mITT <sup>2</sup>	144 w 31 krajach, w tym w Polsce <sup>4</sup>	Pfizer
<b>OCTAVE Induction 2</b> (NCT01458951)	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2; B2; W1)	8 tygodni	tak	TOF 10 mg BID vs PBO: 429 vs 112	skuteczność: ITT, <i>per protocol</i> <sup>3</sup> , analiza podgrup; bezpieczeństwo: mITT <sup>2</sup>	169 w 29 krajach, w tym w Polsce <sup>4</sup>	Pfizer
<b>OCTAVE Sustain</b> (NCT01458574)	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2; B2; W1)	52 tygodnie	tak	TOF 5 mg BID vs TOF 10 mg BID vs PBO: 198 vs 196 vs 198	skuteczność: ITT, <i>per protocol</i> <sup>3</sup> , analiza podgrup; bezpieczeństwo: mITT <sup>2</sup>	297 w 31 krajach, w tym w Polsce <sup>4</sup>	Pfizer

<sup>^</sup> w badaniu *Sandborn 2012* wyróżniono również grupy TOF 0,5 mg BID (N = 31), TOF 3 mg BID (N = 33), TOF 15 mg BID (N = 49) nieuwzględnione w niniejszym raporcie; w badaniach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wyróżniono również grupy TOF 15 mg BID (odpowiednio N = 16 i N = 6) nieuwzględnione w niniejszym raporcie;

<sup>1</sup> randomizacji do grupy PBO poddano 49 pacjentów, przy czym jeden z chorych nie otrzymał przypisanego leczenia;

<sup>2</sup> chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę przypisanego leczenia;

<sup>3</sup> chorzy poddani randomizacji, bez poważnego naruszenia protokołu badania;

<sup>4</sup> na podstawie informacji zamieszczonych na [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

W badaniach oceniających zastosowanie tofacytynibu w leczeniu indukującym średnio 89% chorych ukończyło pełen okres leczenia, odpowiednio 83% w badaniu *Sandborn 2012* (93,9% TOF 10 mg BID vs 72,9% PBO), 95% chorych w badaniu *OCTAVE Induction 1* (93,5% TOF 10 mg BID vs 96,7% PBO) i 90% chorych w badaniu *OCTAVE Induction 2* (92,5% TOF 10 mg BID vs 86,6% PBO). Brak skuteczności terapii był przyczyną zakończenia badania u średnio 4% chorych z grupy TOF 10 mg BID i 7% chorych z grup PBO. W trakcie badań oceniających zastosowanie tofacytynibu w leczeniu indukującym jeden chory został utracony z obserwacji (w próbie *Sandborn 2012* z grupy PBO) i odnotowano 1 zgon (w próbie *OCTAVE Induction 1* w grupie TOF 10 mg BID).

Z kolei w próbie *OCTAVE Sustain*, oceniającej podanie tofacytynibu w leczeniu podtrzymującym pełen okres leczenia ukończyło 49% pacjentów (56,1% TOF 5 mg BID vs 64,3% TOF 10 mg BID vs 26,8%).

Odpowiednio 1,5%, 1,0% i 0,5% chorych z grup TOF 5 mg BID, TOF 10 mg BID i PBO utracono z obserwacji. Najczęstszą przyczyną zakończenia leczenia był brak jego skuteczności, odnotowany średnio u 31,2% chorych przyjmujących tofacytynib i 66,7% pacjentów z grupy placebo. W trakcie trwania badania *OCTAVE Sustain* nie odnotowano zgonów.

Spśród chorych włączonych do prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* rekrutowanych z rejonów wschodnio-azjatyckich (*Motoya 2018, Motoya 2018a*) pełen okres leczenia ukończyło odpowiednio 93,7% chorych z grupy TOF 10 mg BID i 72,7% chorych z grupy PBO. Podobnie jak w analizie głównej dla wymienionych prób najczęstszą przyczyną przerwania udziału w badaniu była nieskuteczność terapii, występująca u średnio 3,2% pacjentów z grup TOF 10 mg BID i 3,8% pacjentów z grup PBO.

W odniesieniu do analizy dla chorych rekrutowanych z rejonów wschodnio-azjatyckich do udziału w badaniu *OCTAVE Sustain* (*Motoya 2018, Motoya 2018a*) należy zauważyć, że odsetki pacjentów, którzy ukończyli pełen okres obserwacji były zbliżone w obu grupach otrzymujących leczenie aktywne (72,7% w ramieniu TOF 5 mg BID i 66,7% w ramieniu TOF 10 mg BID) i niższe w ramieniu placebo (45,0%). Podobnie jak w przypadku fazy leczenia indukującego najczęstszą przyczyną przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu był brak skuteczności stosowanego leczenia (średnio 28% w grupach otrzymujących tofacytynibu i 50,0% w grupie placebo).

Szczegółowe dane dotyczące przyczyn przedwczesnego zakończenia badania oraz leczenia zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Przepływ chorych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu.

Badanie	Randomizacja (populacja ITT)	Chorzy włączeni do oceny bezpieczeństwa	Wycofanie z badania							Ukończenie badania	Ukończenie leczenia	
			Ogółem	Brak skuteczności	AEs	Naruszenie protokołu	Utrata z obserwacji	Zgon	Inne <sup>1</sup>			
<b>Sandborn 2012</b> (NCT00787202)	TOF 10 mg BID	33	33 (100%*)	2 (6,1%*)	2 (6,1%*)	0	0	0	0	0	31 (93,9%)	31 (93,9%)
	PBO	48 <sup>2</sup>	48 (100%*)	13 (27,1%*)	5 (10,4%*)	3 (6,3%*)	2 (4,2%*)	1 (2,1%*)	0	2 (4,2%*)	35 (72,9%)	35 (72,9%)
<b>OCTAVE Induction 1</b> (NCT01465763)	TOF 10 mg BID	476	476 (100%*)	31 (6,5%)	11 (2,3%*)	9 (1,9%*)	4 (0,8%*)	0	1 (0,2%*)	4 (0,8%*)	445 (93,5%)	445 (93,5%)
	PBO	122	122 (100%*)	4 (3,3%)	1 (0,8%*)	1 (0,8%*)	1 (0,8%*)	0	0	1 (0,8%*)	118 (96,7%)	118 (96,7%)
<b>OCTAVE Induction 2</b> (NCT01458951)	TOF 10 mg BID	429	429 (100%*)	32 (7,5%)	17 (4,0%*)	7 (1,6%*)	5 (1,2%*)	0	0	3 (0,7%*)	397 (92,5%)	397 (92,5%)
	PBO	112	112 (100%*)	15 (13,4%)	11 (9,8%*)	2 (1,8%*)	0	0	0	2 (1,8%*)	97 (86,6%)	97 (86,6%)
<b>OCTAVE Sustain</b> (NCT01458574)	TOF 5 mg BID <sup>3</sup>	198	198 (100%*)	87 (43,9%)	70 (35,4%*)	5 (2,5%*)	0	3 (1,5%*)	0	9 (4,5%*)	111 (56,1%)	111 (56,1%)
	TOF 10 mg BID <sup>4</sup>	197 <sup>6</sup>	197 (100%*)	70 (35,7%)	53 (27,0%*)	9 (4,6%*)	1 (0,5%*)	2 (1,0%*)	0	5 (2,6%*)	126 (64,3%)	126 (64,3%)
	PBO <sup>5</sup>	198	198 (100%*)	145 (73,2%)	132 (66,7%*)	7 (3,5%*)	0	1 (0,5%*)	0	5 (2,5%*)	53 (26,8%)	53 (26,8%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

- inne przyczyny wycofania z badania obejmowały: w próbie *Sandborn 2012* wycofanie zgody na udział w badaniu (PBO n=2); w próbie *OCTAVE Induction 1* wycofanie zgody na udział w badaniu (TOF 10 mg BID n=4 i PBO n=1); w próbie *OCTAVE Induction 2* wycofanie zgody na udział w badaniu (TOF 10 mg BID n=2 i PBO n=2) oraz inne przyczyny (TOF 10 mg BID n=1); w próbie *OCTAVE Sustain* wycofanie zgody na udział w badaniu (TOF 5 mg BID n=6, TOF 10 mg BID n=3 i PBO n=5), ciąża (TOF 5 mg BID n=1 i TOF 10 mg BID=1) oraz inne przyczyny (TOF 5 mg BID n=2 i TOF 10 mg BID=1);
- randomizacji do grupy PBO poddano 49 pacjentów, przy czym jeden z chorych nie otrzymał przypisanego leczenia;
- randomizacji do grupy TOF 5 mg BID poddano n=22 chorych otrzymujących PBO w leczeniu indukującym, n=170 chorych otrzymujących TOF 10 mg BID w leczeniu indukującym i n=6 chorych otrzymujących TOF 15 mg BID w leczeniu indukującym;
- randomizacji do grupy TOF 10 mg BID poddano n=23 otrzymujących PBO w leczeniu indukującym, n=167 chorych otrzymujących TOF 10 mg BID w leczeniu indukującym i n=6 chorych otrzymujących TOF 15 mg BID w leczeniu indukującym;
- randomizacji do grupy PBO poddano n=24 chorych otrzymujących PBO w leczeniu indukującym, n=167 chorych otrzymujących TOF 10 mg BID w leczeniu indukującym i n=7 chorych otrzymujących TOF 15 mg BID w leczeniu indukującym;
- w wyniku randomizacji do tego ramienia przydzielono 197 chorych, ale 1 pacjent nie otrzymał przepisanej terapii.

Tabela 10. Przepływ chorych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu; analiza w podgrupie pacjentów azjatyckich (*Motoya 2018, Motoya 2018a*).

Badanie	Randomizacja (populacja ITT)	Chorzy włączeni do oceny bezpieczeństwa	Wycofanie z badania							Ukończenie badania	Ukończenie leczenia	
			Ogółem	Brak skuteczności	AEs	Naruszenie protokołu	Utrata z obserwacji	Zgon	Inne <sup>4</sup>			
<b>OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2</b>	TOF 10 mg BID	95	95 (100%*)	6 (6,3%)	3 (3,2%*)	1 (1,1%*)	2 (2,1%*)	0	0	0	89 (93,7%)	89 (93,7%)
	PBO	26	26 (100%*)	1 (3,8%)	1 (3,8%)	0	0	0	0	0	25 (96,2%)	25 (96,2%)
<b>OCTAVE Sustain (NCT01458574)</b>	TOF 5 mg BID <sup>1</sup>	22	22 (100%*)	6 (27,3%)	6 (27,3%)	0	0	0	0	0	16 (72,7%)	16 (72,7%)
	TOF 10 mg BID <sup>2</sup>	21	21 (100%*)	7 (33,3%)	6 (28,6%*)	0	0	0	0	1 (4,8%*)	14 (66,7%)	14 (66,7%)
	PBO <sup>3</sup>	20	20 (100%*)	11 (55,0%)	10 (50,0%*)	1 (5,0%*)	0	0	0	0	9 (45,0%)	9 (45,0%)

- 1 randomizacji do grupy TOF 5 mg BID poddano n=3 chorych otrzymujących PBO w leczeniu indukującym, n=18 chorych otrzymujących TOF 10 mg BID w leczeniu indukującym i n=1 chorego otrzymującego TOF 15 mg BID w leczeniu indukującym;
- 2 randomizacji do grupy TOF 10 mg BID poddano n=1 chorego otrzymującego PBO w leczeniu indukującym, n=19 chorych otrzymujących TOF 10 mg BID w leczeniu indukującym i n=1 chorego otrzymującego TOF 15 mg BID w leczeniu indukującym;
- 2 randomizacji do grupy PBO poddano n=1 chorego otrzymującego PBO w leczeniu indukującym, n=18 chorych otrzymujących TOF 10 mg BID w leczeniu indukującym i n=1 chorego otrzymującego TOF 15 mg BID w leczeniu indukującym;
- 4 inne przyczyny wycofania z badania w próbie *OCTAVE Sustain* obejmowały ciężę (TOF 10 mg BID n =1).

Dane na temat przepływu chorych w próbie *OCTAVE Open* opublikowano w postaci abstraktów doniesień konferencyjnych (szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej). Ogółem w badaniu uczestniczyło 914 pacjentów, spośród których do ramienia otrzymującego TOF 5 mg BID przydzielono 156 chorych, natomiast do TOF 10 mg BID 758 chorych (*Lichtenstein 2017*). Spośród wszystkich chorych włączonych do tej próby 381 (41,7%) pacjentów przedwcześnie przerwało leczenie. Najczęstsze przyczyny obejmowały: niewystraczającą odpowiedź na leczenie, 283 (31,0%) pacjentów i zdarzenia niepożądane związane z przyjmowanym lekiem 23 (2,5%) pacjentów (*Lichtenstein 2017*).

Tabela 11. Przepływ chorych w badaniu *OCTAVE Open*, włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu.

Kategoria	OCTAVE Open (NCT01470612)	
	TOF 5 mg BID	TOF 10 mg BID
ogółem	156	758
remisja w trakcie badania <i>OCTAVE Sustain</i> <sup>1</sup>	144 (92,3%*)	nd.
Chorzy włączeni do badania		
z brakiem odpowiedzi na TOF 10 mg BID w leczeniu indukującym <sup>2</sup>	nd.	429 (56,6%*)
z utratą odpowiedzi po leczeniu PBO w leczeniu podtrzymującym <sup>3</sup>	nd.	101 (13,3%*)
z utratą odpowiedzi po leczeniu TOF 5 mg BID w leczeniu podtrzymującym <sup>4</sup>	nd.	58 (7,7%*)
Chorzy włączeni do oceny skuteczności i bezpieczeństwa	156 (100%*)	758 (100%*)
ogółem	381/914 (41,7%)	
Wycofanie z badania		
niewystarczająca skuteczność	7 (4,5%)	276 (36,4%)
AEs związane z lekiem	4 (2,6%)	19 (2,5%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 na podstawie abstraktu doniesienia konferencyjnego *Colombel 2017*;

2 pacjenci otrzymujący TOF 10 mg BID w leczeniu indukującym, którzy nie osiągnęli odpowiedzi klinicznej (*Feagan 2018*);

3 pacjenci otrzymujący TOF 10 mg BID w leczeniu indukującym, którzy osiągnęli odpowiedź kliniczną, a następnie w badaniu *OCTAVE Sustain* otrzymywali PBO i doświadczyli niepowodzenia leczenia (*Panés 2018a*);

4 pacjenci otrzymujący TOF 10 mg BID w leczeniu indukującym, którzy osiągnęli odpowiedź kliniczną, a następnie w badaniu *OCTAVE Sustain* otrzymywali TOF 5 mg BID i doświadczyli niepowodzenia leczenia (*Sands 2018, Sands 2018*).

W badaniu *Sandborn 2012* zastosowano poprawny sposób randomizacji w stosunku 2:2:2:3:3 do grup TOF 0,5 mg BID, TOF 3 mg BID, TOF 10 mg BID, TOF 15 mg BID i PBO, z wykorzystaniem komputerowo generowanych kodów pseudorandomizacyjnych i metody permutacji blokowej zbalansowanej w obrębie każdej z warstw randomizacji. Czynnikiem stratyfikacyjnym było wcześniejsza ekspozycja na leczenie

nia anty-TNF $\alpha$  (tak vs nie). W badaniu zastosowano zaślepienie uczestników i badaczy oraz sponsora próby, placebo dopasowane do ocenianego leczenia. Pobranie próbek krwi w celu oceny parametrów farmakokinetycznych prowadzone było w sposób zaślepiony, natomiast personel analityczny laboratorium nie był zaślepiony, jednak należy podkreślić, że ocena parametrów farmakokinetycznych nie jest uwzględniona w niniejszej analizie. W związku z powyższym, ryzyko błędu systematycznego wynikającego z zastosowania nieprawidłowej procedury randomizacji, braku jej zaślepienia, a także zaślepienia pacjentów, personelu medycznego i oceny wyników uznano za niskie. Ryzyko błędu systematycznego wynikające z niekompletności wyników uznano za niskie: wyniki badania *Sandborn 2012* dla populacji ITT zostały szczegółowo opublikowane – opublikowano wszystkie kluczowe do potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa leku wyniki. Ryzyko błędu systematycznego wynikającego z selektywnej prezentacji wyników uznano za niskie. Z obserwacji w badaniu *Sandborn 2012* utracono 0,0% chorych z grupy TOF 10 mg BID i 2,1% z grupy PBO, a odsetki chorych, którzy ukończyli 8-tygodniowy okres leczenia wyniosły odpowiednio 93,9% i 72,9%. Odsetki pacjentów wycofujących się z poszczególnych przyczyn nie były zrównoważone pomiędzy grupami: w grupie placebo częściej odnotowywano brak skuteczności terapii (co wynika z wyższej skuteczności tofacytynibu i byłoby trudne do uniknięcia), zdarzenia niepożądane, naruszenie protokołu oraz częściej dochodziło do utraty z obserwacji – z uwagi na powyższe ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikającego z niekompletności wyników uznano za niejasne. Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.

W badaniach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* randomizację przeprowadzono w sposób poprawny przydzielając pacjentów do grup TOF 10 mg BID i PBO w proporcji 4:1, z czynnikami stratyfikacji obejmującymi wcześniejsze leczenie anty-TNF $\alpha$ , wyjściowe stosowanie GKS i region geograficzny, natomiast w próbie *OCTAVE Sustain* przydzielając pacjentów do grup TOF 5 mg BID, TOF 10 mg BID i PBO w proporcji 1:1:1, z czynnikami stratyfikacji obejmującymi wcześniejsze leczenie otrzymane w badaniach *OCTAVE Induction1* i *OCTAVE Induction 2* oraz uzyskanie odpowiedzi na leczenie w tych próbach. We wszystkich wymienionych próbach randomizacji dokonano za pomocą generowanych komputerowo kodów pseudorandomizacyjnych i metody permutacji blokowej zbalansowanej w obrębie każdej z warstw randomizacji (dla każdej z warstw przygotowano odrębną listę randomizacyjną). W każdym z badań zastosowano zaślepienie uczestników i badaczy oraz sponsora próby, placebo dopasowane do ocenianego leczenia. Zaślepienie utrzymywano stosując system telerandomizacji dostarczony przez sponsora badania. W próbach składających się na program badawczy *OCTAVE* w trakcie oceny skuteczności wyniki wg skali Mayo obliczane były na podstawie wyników badania endoskopowego ocenianego centralnie oraz na podstawie danych przekazywanych telefonicznie przez pacjentów

z wykorzystaniem IVRS w ramach prowadzonego dziennika oceniającego funkcjonowanie jelit (*bowel movement diary*). Wymagano, by ocena wyników badania endoskopowego oraz wyników PGA była dokonywana przez tego samego badacza dla każdego z pacjentów przez cały okres trwania badania. W przypadku oceny punktów końcowych typu PROs, których pacjent dokonywał samodzielnie za pomocą odpowiednich skal/ kwestionariuszy personel badawczy sprawdzał jedynie kompletność odpowiedzi. Wyniki badań laboratoryjnych (np. CRP), podobnie jak wyniki EKG analizowane były przez laboratorium centralne. Ocena bezpieczeństwa prowadzona była przez badaczy w danym ośrodku. W związku z powyższym, ryzyko błędu systematycznego wynikającego z zastosowania nieprawidłowej procedury randomizacji, braku jej zaślepienia, a także zaślepienia pacjentów, personelu medycznego i oceny wyników uznano za niskie. Ryzyko błędu systematycznego wynikającego z selektywnej prezentacji wyników uznano za niskie. Z obserwacji w badaniach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* nie utracono żadnego z pacjentów, a odsetki chorych, którzy ukończyli 8-tygodniowy okres leczenia wyniosły odpowiednio 93,5% i 96,7% w grupach TOF 10 mg BID i PBO w badaniu *OCTAVE Induction 1* i 92,5% i 86,6% w grupach TOF 10 mg BID i PBO w badaniu *OCTAVE Induction 2*. W przypadku próby *OCTAVE Sustain* utrata z obserwacji dotyczyła średnio 1% chorych ze wszystkich grup (odpowiednio: 1,5%, 1,0% i 0,5% w ramionach TOF 5 mg, TOF 10 mg BID i PBO), a odsetki chorych, którzy ukończyli 52-tygodniowy okres leczenia wyniosły odpowiednio 56,1% dla TOF 5 mg, 64,3% w grupie TOF 10 mg BID i 26,8% w ramieniu PBO. Odsetki pacjentów wycofujących się z poszczególnych przyczyn były zrównoważone pomiędzy grupami, z wyjątkiem braku skuteczności, który odnotowywano częściej w grupie placebo w badaniu *OCTAVE Induction 2* i *OCTAVE Sustain* (co wynika z wyższej skuteczności tofacytynibu i byłoby trudne do uniknięcia). Z uwagi na powyższe ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikającego z niekompletności wyników uznano za niskie. Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.

Szczegółową ocenę ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration* zawiera Tabela 12.

Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do oceny tofacytynibu, przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*.

Badanie	Procedura randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Utajenie randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego ( <i>performance bias</i> )	Zaślepienie oceny wyników ( <i>detection bias</i> )	Niekompletność wyników ( <i>attrition bias</i> )	Selektywna prezentacja wyników ( <i>reporting bias</i> )	Inne czynniki ( <i>other bias</i> )
<b>Sandborn 2012</b> (NCT00787202)	komputerowo generowane kody pseudorandomizacyjnych i metoda permutacji blokowej zbalansowana w obrębie każdej z warstw randomizacji; czynnik stratyfikacyjny ekspozycja na leczenie anty-TNF $\alpha$	tak (komputerowa)	podwójne zaślepienie	Wyniki badań laboratoryjnych i zdarzeń niepożądanych występujących w okresie leczenia oceniał lekarz prowadzący.  Ocena bezpieczeństwa obejmowała zróżnicowane kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs), w związku z czym podatność na błąd detekcji jest zróżnicowany, w zależności od charakteru zdarzenia lub ocenianej kategorii zdarzeń. Nasilenie AEs określone było przez badaczy danego ośrodka.	Analizę skuteczności wykonano w populacji chorych, którzy poddani byli randomizacji.  W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy przyjęli $\geq 1$ dawkę leku.  Z obserwacji w badaniu utracono 0,0% chorych z grupy TOF 10 mg BID i 2,1% z grupy PBO, a odsetki chorych, którzy ukończyli 8-tyg. okres leczenia wyniosły odpowiednio 93,9% i 72,9%. Dla badania opublikowano liczby i przyczyny chorych wycofanych z badania i obserwacji.  Odsetki pacjentów wycofujących się z poszczególnych przyczyn nie były zrównoważone pomiędzy grupami: w grupie placebo częściej odnotowywano brak skuteczności terapii (co wynika z wyższej skuteczności tofacytynibu i byłoby trudne do uniknięcia), zdarzenia niepożądane, naruszenie protokołu oraz częściej dochodziło do utraty z obserwacji.	Dostępny protokół badania: przedstawiono wszystkie najważniejsze wyniki dla punktów końcowych opisanych w protokole	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego

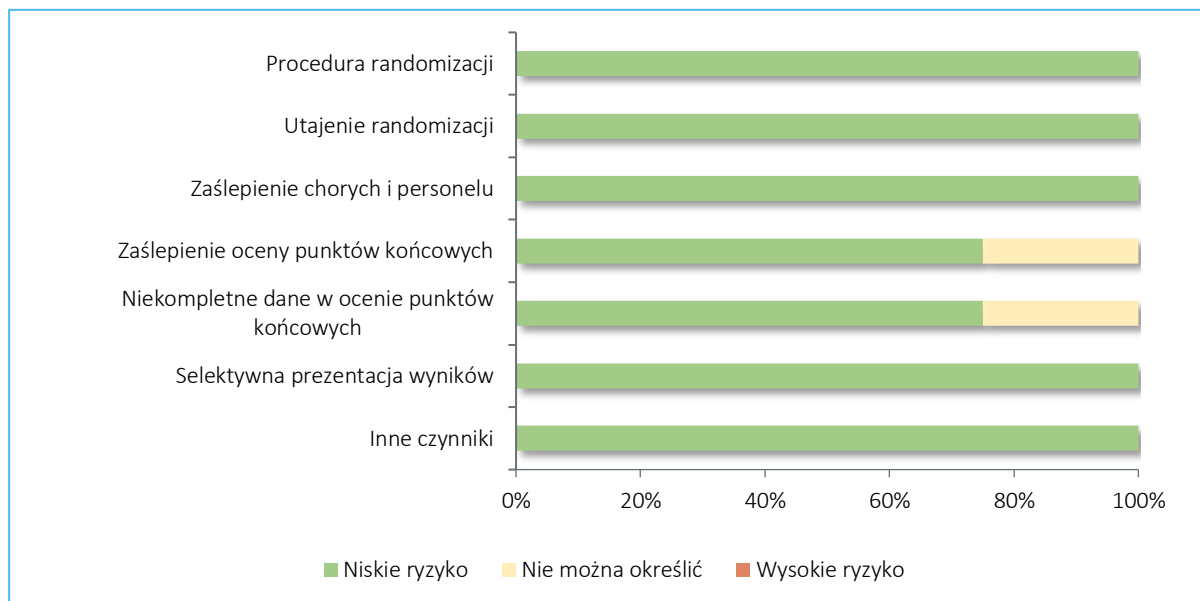


Badanie	Procedura randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Utajnienie randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego ( <i>performance bias</i> )	Zaślepienie oceny wyników ( <i>detection bias</i> )	Niekompletność wyników ( <i>attrition bias</i> )	Selektywna prezentacja wyników ( <i>reporting bias</i> )	Inne czynniki ( <i>other bias</i> )
<b>OCTAVE Induction 1 (NCT01465763)</b>	komputerowo generowane kody pseudorandymizacyjne i metody permutacji blokowej zbalansowanej w obrębie każdej z warstw randomizacji (dla każdej z warstw przygotowano odrębną listę randomizacyjną).	tak (komputerowa); czynniki stratyfikacji: wcześniejsze leczenie anty-TNF $\alpha$ , wyjściowe stosowanie GKS i region geograficzny	podwójne zaślepienie	W próbach składających się na program badawczy OCTAVE w trakcie oceny skuteczności wyniki wg skali Mayo obliczane były na podstawie wyników badania endoskopowego ocenianego centralnie oraz na podstawie danych przekazywanych telefonicznie przez pacjentów z wykorzystaniem IVRS w ramach prowadzonego dziennika oceniającego funkcjonowanie jelit ( <i>bowel movement diary</i> ). Wymagano, by ocena wyników badania endoskopowego oraz wyników PGA była dokonywana przez tego samego badacza dla każdego z pacjentów przez cały okres trwania badania.	Analizę skuteczności wykonano na populacji chorych, którzy poddani byli randomizacji.	Dostępny protokół badania: przedstawiono wszystkie najważniejsze wyniki dla punktów końcowych opisanych w protokole	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów systematycznego
<b>OCTAVE Induction 2 (NCT01458951)</b>				W przypadku oceny punktów końcowych typu PROs, których pacjent dokonywał samodzielnie za pomocą odpowiednich skal/kwestionariuszy personel badawczy sprawdzał jedynie kompletność odpowiedzi. Wyniki badań laboratoryjnych (np. CRP), podobnie jak wyniki EKG analizowane były przez labora-	W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy przyjęli $\geq 1$ dawkę leku.		

Badanie	Procedura randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Utajnienie randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego ( <i>performance bias</i> )	Zaślepienie oceny wyników ( <i>detection bias</i> )	Niekompletność wyników ( <i>attrition bias</i> )	Selektywna prezentacja wyników ( <i>reporting bias</i> )	Inne czynniki ( <i>other bias</i> )
<b>OCTAVE Sustain (NCT01458574)</b>	komputerowo generowane kody pseudorandomizacyjne i metody permutacji blokowej zbalansowanej w obrębie każdej z warstw randomizacji (dla każdej z warstw przygotowano odrębną listę randomizacyjną)	tak (komputerowa); czynniki stratyfikacji: wcześniejsze leczenie otrzymane w badaniach <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> oraz uzyskanie odpowiedzi na leczenie w tych próbach	podwójne zaślepienie	torium centralne. Ocena bezpieczeństwa prowadzona była przez badaczy w danym ośrodku.	W próbie <i>OCTAVE Sustain</i> utrata z obserwacji dotyczyła średnio 1% chorych ze wszystkich grup (odpowiednio: 1,5%, 1,0% i 0,5% w ramionach TOF 5 mg, TOF 10 mg BID i PBO), a odsetki chorych, którzy ukończyli 52-tyg. okres leczenia wyniosły odpowiednio 56,1% dla TOF 5 mg, 64,3% w grupie TOF 10 mg BID i 26,8% w ramieniu PBO. Odsetki pacjentów wycofujących się z poszczególnych przyczyn były zrównoważone pomiędzy grupami, z wyjątkiem braku skuteczności, który odnotowywano częściej w grupie placebo w badaniu (co wynika z wyższej skuteczności tofacytynibu i byłoby trudne do uniknięcia).	Dostępny protokół badania: przedstawiono wszystkie najważniejsze wyniki dla punktów końcowych opisanych w protokole	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów systematycznego

- Kolorem zielonym oznaczono niskie ryzyko błędów systematycznego;
- Kolorem czerwonym oznaczono wysokie ryzyko błędów systematycznego;
- Kolorem żółtym oznaczono niejednoznaczne ryzyko błędów systematycznego (nie można określić).

Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do oceny tofacytynibu.



## 5.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do wszystkich badań oceniających zastosowanie tofacytynibu w ramach leczenia indukującego remisję włączano dorosłych chorych obojga płci ze zdiagnozowanym WZIG: w badaniu *Sandborn 2012* określono jedynie, że diagnoza powinna być oparta o kryteria kliniczne, natomiast w próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wymagano by ocena opierała się na kryteriach endoskopowych lub radiograficznych i histologicznych, a do dokumentacji chorego dołączony był wynik biopsji. Wymienione badania różniły się nieznacznie pod względem wymaganego okresu od zdiagnozowania pacjenta, który w próbie *Sandborn 2012* wynosił  $\geq 3$  miesięcy, a w próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*  $\geq 4$  miesiące. Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt leczniczy Xeljanz stosowany będzie u chorych na WZIG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, co odpowiada kryteriom zastosowanym w wymienionych badaniach: wynik w skali Mayo  $\geq 6$ . Dodatkowo w badaniu *Sandborn 2012* wymagano, by chorzy charakteryzowali się wynikiem oceny endoskopowej w skali Mayo  $\geq 2$ , a w próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wynikiem oceny endoskopowej w skali Mayo  $\geq 2$  i wynikiem oceny krwawienia z odbytu  $\geq 1$ . W porównaniu z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego przyjęte kryteria pozwalają na ocenę leku w nieco szerszej populacji chorych.

W badaniach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wymagano wcześniejszego niepowodzenia lub nietolerancji (rozumianego jako przerwanie terapii z powodu AEs w ocenie badacza) leczenia przynajmniej jedną w wymienionych terapii: doustnymi kortykosteroidami, azatiopryną, 6-merkaptopuryną lub leczeniem anty-TNF $\alpha$  (infliksymabem lub adalimumabem), a z próby *Sandborn 2012* wykluczano chorych wcześniej nieleczonych z powodu WZJG. We wszystkich badaniach chorzy mogli otrzymywać wcześniej doustne preparaty kwasu 5-aminosalicylowego lub sulfasalazynę i doustne kortykosteroidy, a w próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* również przewlektą antybiotykoterapię stosowaną w ramach terapii WZJG. Leczenie to musiało być przyjmowane w stałych dawkach przez określony protokołem okres czasu przed rozpoczęciem badania.

Chorzy włączani do badania *OCTAVE Sustain* musieli spełniać wszystkie kryteria włączenia opisane w protokołach dla prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* oraz ukończyć pełen okres leczenia indukującego w tych próbach, osiągając odpowiedź kliniczną na leczenie. Odpowiedź tą zdefiniowano jako zmniejszenie wyniku całkowitego w skali Mayo o  $\geq 3$  punkty i  $\geq 30\%$  w stosunku do wartości wyjściowej z jednoczesnym zmniejszeniem wyniku dla oceny krwawienia z odbytu o  $\geq 1$  punkt lub wynikiem oceny krwawienia z odbytu wynoszącym 0 lub 1.

We wszystkich badaniach, oceniających lek zarówno w leczeniu indukującym jak i podtrzymującym, wykluczano chorych z rozpoznaniem zapalenia jelita wiążącym się z innymi jednostkami chorobowymi, chorobą nowotworową oraz poważnymi zaburzeniami parametrów laboratoryjnych związanymi z innymi chorobami układowymi, które szczegółowo wymieniono w tabeli poniżej. Podobnie, we wszystkich badaniach oceniających zastosowanie tofacytynibu w leczeniu indukującym wymagano, by wykluczyć u osób kwalifikowanych zakażenie prątkami gruźlicy (zarówno zakażenie aktywne lub postać utajoną, jak i zakażenie niewłaściwie leczone). Do badań nie włączano również chorych z zakażeniami półpaścem (wszystkie badania oceniające leczenie indukujące) lub opryszczką (badania *OCTAVE Induction 1* i *2*). Do udziału w badaniach nie dopuszczano także osób szczepionych szczepionkami żywymi lub atenuowanymi w określonym czasie przed kwalifikacją, lub szczepieniem planowanym w trakcie trwania prób.

Ze wszystkich badań oceniających lek zarówno w leczeniu indukującym jak i podtrzymującym wykluczano chorych, którzy przeszli zabiegi chirurgiczne związane z WJG lub u których prawdopodobna była konieczność ich przeprowadzenia w trakcie trwania okresu obserwacji.

Z uwagi na fakt, że tofacytynib może wykazywać działanie teratogenne, z udziału we wszystkich badaniach oceniających lek zarówno w leczeniu indukującym jak i podtrzymującym, wykluczano pacjentki w trakcie lub planujące ciążę oraz karmiące piersią. Od uczestników badań w trakcie ich trwania oraz do momentu zakończenia pełnego okresu obserwacji wymagano stosowania skutecznych metod antykoncepcji szczegółowo opisanych w protokołach poszczególnych badań. Pozostałe kryteria obejmowały dopełnienie formalności związanych z udziałem w badaniu czy wykluczenie uzależnienia od alkoholu lub substancji psychoaktywnych.

Szczegółowe informacje dotyczące kryteriów selekcji w poszczególnych próbach zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 13. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa tofacytylibu.

Kryteria selekcji	Sandborn 2012 (NCT00787202)	OCTAVE Induction 1 (NCT01465763)	OCTAVE Induction 2 (NCT01458951)	OCTAVE Sustain (NCT01458574)
<b>Kryteria włączenia</b>				
<b>Kryteria kliniczne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnoza kliniczna WZJG na <math>\geq 3</math> miesiące przed włączeniem do badania</li> <li>• aktywne, umiarkowane do ciężkiego WZJG (wynik w skali Mayo <math>\geq 6</math>)</li> <li>• wynik oceny endoskopowej w skali Mayo <math>\geq 2</math> w ciągu 7 dni od pomiaru podstawowego</li> <li>• pacjenci bez dowodów na aktywne lub utajone lub niewłaściwie leczone zakażenie <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (TB) zdefiniowane przez:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ujemny wynik próby tuberkulinowej Mantoux (PPD) (średnica nacieku <math>\leq 5</math> mm) lub ujemny test QuantiFERON TB Gold (test QFT Gold) przeprowadzony w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem (u osób ze szczepieniem Bacille Calmette Guérin [BCG] szczególnie zaleca się test QFT Gold lub test T-Spot) oraz</li> <li>2. brak zmian świadczących o aktywnym zakażeniu TB w RTG klatki piersiowej wykonanym w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem oraz</li> <li>3. brak w wywiadzie nieleczzonego lub niewłaściwie leczonego ukrytego lub aktywnego infekcji TB</li> </ol> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• udokumentowana diagnoza (endoskopowa lub radiograficzna i histologiczna) WZJG na <math>\geq 4</math> miesiące przed włączeniem do badania; wymagano by do dokumentacji chorego dołączony był wynik biopsji potwierdzający diagnozę</li> <li>• aktywne umiarkowane do ciężkiego WZJG (wynik w skali Mayo <math>\geq 6</math>)</li> <li>• wynik oceny krwawienia z odbytu <math>\geq 1</math> i wynik oceny endoskopowej w skali Mayo <math>\geq 2</math> w ciągu 7 dni od wizyty podstawowej (wizyta 2)</li> <li>• niepowodzenie lub nietolerancja (przerwanie terapii z powodu AEs w ocenie badacza) leczenia <math>\geq 1</math> z wymienionych: doustnymi GKS, AZA lub 6-MP, anty-TNF<math>\alpha</math> (IFX lub ADA)</li> <li>• pacjenci bez dowodów na aktywne lub utajone lub niewłaściwie leczone zakażenie <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (TB) zdefiniowane przez:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ujemny wynik testu QuantiFERON TB Gold (QFT-G) lub jeśli jest on niedostępny lub jeśli nie był on przeprowadzony próby tuberkulinowej Mantoux (PPD) wykonany zgodnie z lokalnymi standardami praktyki medycznej (średnica nacieku <math>\leq 5</math> mm) przeprowadzony w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem (u osób ze szczepieniem Bacille Calmette Guérin [BCG] szczególnie zaleca się test QFT-G) oraz</li> <li>2. brak zmian świadczących o aktywnym zakażeniu TB w RTG klatki piersiowej wykonanym w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem w ocenie wykwalifikowanego radiologa oraz</li> <li>3. brak w wywiadzie nieleczzonego lub niewłaściwie leczonego ukrytego lub aktywnego zakażenia TB oraz</li> <li>4. w przypadku pacjentów, którzy uprzednio byli leczeni za pomocą właściwych środków z powodu ukrytego (9 mies. terapii izoniazidem w regionach, w których zapadalność na TB wielolekooporną wynosi <math>&lt; 5\%</math> lub za pomocą innego akceptowanego leczenia) lub aktywnego zakażenia TB nie jest wymagane ani badanie QFT-G, ani test PPD, a jedynie RTG klatki piersiowej, jeśli nie wykonano go w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem; dokumentacja odpowiedniego leczenia gruźlicy powinna być dostarczona przed podaniem pierwszej dawki przypisanego leczenia</li> <li>5. pacjentów, którzy są aktualnie leczeni z powodu aktywnego zakażenia TB należy wykluczyć z badania</li> <li>6. pacjenci, którzy są aktualnie leczeni z powodu ukrytego zakażenia TB, mogą być włączeni do badania jedynie po potwierdzeniu aktualnych wskaźników zapadalności na gruźlicę wielolekooporną w danym regionie, po udokumentowaniu odpowiedniego schematu leczenia, oraz uzyskaniu zgody sponsora</li> </ol> </li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci, którzy spełnili kryteria włączenia i ukończyli 8-tygodniowy okres leczenia indukującego w ramach badania OCTAVE Induction 1 lub OCTAVE Induction 2</li> <li>• pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną <sup>1</sup> w ramach badania OCTAVE Induction 1 lub OCTAVE Induction 2</li> </ul>
<b>Kryteria demograficzne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat</li> </ul>		

Kryteria selekcji	Sandborn 2012 (NCT00787202)	OCTAVE Induction 1 (NCT01465763)	OCTAVE Induction 2 (NCT01458951)	OCTAVE Sustain (NCT01458574)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>mężczyźni lub kobiety</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>mężczyźni lub kobiety</li> </ul>		
<b>Wcześniejsze leczenie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w badania dopuszczano kwalifikację chorych, którzy otrzymywali: doustne 5-ASA lub sulfasalazyna przyjmowane w stałej dawce przez <math>\geq 2</math> tygodnie przed rozpoczęciem badania i przez czas jego trwania i/lub doustne kortykosteroidy (prednizolon w dawce <math>\leq 30</math> mg/dzień lub mniejszej lub jego ekwiwalent) w stałej dawce przez <math>\geq 2</math> tygodnie przed rozpoczęciem badania i przez czas jego trwania</li> <li>chorzy otrzymujący niezabronione leczenie dodatkowe z jakiegokolwiek powodu powinni przyjmować stałe dawki leków – zabronione było rozpoczynanie nowego leczenia lub zmiana dawkowania w ciągu 7 dni lub 5 okresów półtrwania (zależnie od tego co jest dłuższe) przed przyjęciem pierwszej dawki przypisanego leczenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w badania dopuszczano kwalifikację, którzy otrzymywali: doustne 5-ASA lub sulfasalazyna w stałej dawce przez <math>\geq 4</math> tygodnie przed rozpoczęciem badania i przez czas jego trwania, doustne kortykosteroidy (ekwiwalent prednizolonu w dawce <math>\leq 25</math> mg/dzień lub budezonid w dawce <math>\leq 9</math> mg/dzień) w stałej dawce przez <math>\geq 2</math> tygodnie przed rozpoczęciem badania i przez czas jego trwania, przewlekłe leczenie WZJG za pomocą antybiotyków (np. metronidazol, rifaksymina) w stałej dawce przez <math>\geq 2</math> tygodnie przed rozpoczęciem badania i przez czas jego trwania</li> <li>chorzy otrzymujący niezabronione leczenie dodatkowe z jakiegokolwiek powodu powinni przyjmować stałe dawki leków – zabronione było rozpoczynanie nowego leczenia lub zmiana dawkowania w ciągu 7 dni lub 5 okresów półtrwania (zależnie od tego co jest dłuższe) przed przyjęciem pierwszej dawki przypisanego leczenia</li> </ul>		
<b>Pozostałe kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zgoda na stosowanie podwójnych metod antykoncepcji w trakcie trwania badania oraz do momentu zakończenia obserwacji:               <ol style="list-style-type: none"> <li>jeśli pacjentem jest kobieta aktywna seksualnie w wieku rozrodczym wymagano by zarówno ona jak jej partner stosowali jednocześnie dwie skuteczne metody antykoncepcji (barierowe – prezerwatywa, kapturek dopochwowy lub kapturek naszyjkowy) wraz ze środkiem plemnikobójczym; antykoncepcje doustną lub przyjmowaną w podobny sposób (może ona obejmować, ale nie jest ograniczona do środków w postaci wstrzyknięcia, wszczepienia lub plastrów, NuvaRing® i wkładkę domaciczną); udokumentowaną sterylizację chirurgiczną <math>\geq 4</math> tygodnie przed skrynin-</li> </ol> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zgoda na zastosowanie metod antykoncepcji o wysokiej skuteczności w trakcie trwania badania i <math>\geq 4</math> tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki przypisanego leczenia wyrażona przez kobiety w wieku rozrodczym (w opinii badacza biologicznie zdolne do posiadania potomstwa i aktywne seksualnie)</li> <li>ujemny wynik testu ciążyowego u kobiet w wieku rozrodczym przed włączeniem do badania</li> <li>zgoda oraz zdolność do wypełniania przypisanego planu wizyt kontrolnych, planu leczenia, udziału w badaniach laboratoryjnych, codziennych kontroli telefonicznych i innych procedur badawczych</li> <li>wyrażenie zgody na udział w badaniu i potwierdzenie znajomości wszystkich aspektów związanych z badaniem przez jego uczestnika lub jego opiekuna prawnego</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>ujemny wynik testu ciążyowego u kobiet w wieku rozrodczym przed włączeniem do badania</li> <li>zgoda na zastosowanie metod antykoncepcji o wysokiej skuteczności w trakcie trwania badania i <math>\geq 4</math> tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki przypisanego leczenia wyrażona przez kobiety w wieku rozrodczym (w opinii badacza biologicznie zdolne do posiadania potomstwa i aktywne seksualnie)</li> <li>zgoda oraz zdolność do wypełniania przypisanego planu wizyt kontrolnych, planu leczenia, udziału w badaniach laboratoryjnych i innych procedur badawczych</li> <li>wyrażenie zgody na udział w badaniu i potwierdzenie znajomości wszystkich aspektów związanych z badaniem przez je-</li> </ul>

Kryteria selekcji	Sandborn 2012 (NCT00787202)	OCTAVE Induction 1 (NCT01465763)	OCTAVE Induction 2 (NCT01458951)	OCTAVE Sustain (NCT01458574)
	<p>giem; wazektomię partnera <math>\geq 4</math> tygodnie przed skryningiem (nieobecność spermy w ejakulacie musi być udokumentowana na <math>\geq 4</math> tygodnie przed skryningiem). Pacjentki, które deklarują stosowanie antykoncepcji niehormonalnej powinny ją rozpocząć <math>\geq 14</math> dni przed przyjęciem pierwszej dawki przypisanego leczenia;</p> <p>2. jeśli pacjentem jest mężczyzna, który nie był poddany wazektomii wymagano, by stosował on metody barierowe, a jego partnerka w wieku rozrodczym metody barierowe (kapturek dopochwowy lub kapturek naszyjkowy) wraz ze środkiem plemnikobójczym; antykoncepcje doustną lub przyjmowaną w podobny sposób (może ona obejmować, ale nie jest ograniczona do środków w postaci wstrzyknięcia, wszczepienia lub plasterków, NuvaRing® i wkładkę domaciczną); udokumentowaną sterylizację chirurgiczną <math>\geq 4</math> tygodnie przed skryningiem</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgoda oraz zdolność do wypełniania przypisanego planu wizyt kontrolnych, planu leczenia, udziału w badaniach laboratoryjnych i innych procedur badawczych</li> <li>• wyrażenie zgody na udział w badaniu i potwierdzenie znajomości wszystkich aspektów związanych z badaniem</li> </ul>			go uczestnika lub jego opiekuna prawnego
<b>Kryteria wykluczenia</b>				
<b>Kryteria kliniczne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rozpoznanie nieokreślonego zapalenia okrężnicy lub objawy kliniczne wskazujące chorobę Leśniowskiego-Crohna</li> <li>• WZIG, który jest ograniczony do odbytu (odcinek dystalny <math>\leq 15</math> cm)</li> <li>• pacjenci ze zdiagnozowanym WZIG wcze-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rozpoznanie nieokreślonego zapalenia okrężnicy, mikroskopowego zapalenia jelita grubego, niedokrwiennego zapalenia jelita grubego, zakaźnego zapalenia jelita grubego lub objawy kliniczne wskazujące chorobę Leśniowskiego-Crohna</li> <li>• WZIG, który jest ograniczony do 15 cm dystalnego odcinka odbytu</li> <li>• pacjenci wykazujący objawy kliniczne piorunującego zapalenia okrężnicy lub ostrego roz- dęcia okrężnicy</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• rozpoznanie nieokreślonego zapalenia okrężnicy, mikroskopowego zapalenia jelita grubego, niedokrwiennego zapalenia jelita grubego, zakaźnego zapalenia jelita grubego lub objawy kliniczne wskazujące chorobę Leśniowskiego-Crohna</li> </ul>



Kryteria selekcji	Sandborn 2012 (NCT00787202)	OCTAVE Induction 1 (NCT01465763)	OCTAVE Induction 2 (NCT01458951)	OCTAVE Sustain (NCT01458574)
	<p>śniej nieleczeni (bez wcześniejszego ekspozycji na leczenie)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci wykazujący objawy kliniczne niedokrwienne zapalenia okrężnicy, piorującego zapalenia okrężnicy lub ostrego rozdzęcia okrężnicy</li> <li>• pacjenci, którzy przeszli operację jako leczenie WZJG lub prawdopodobnie będą wymagali operacji w okresie badania</li> <li>• pacjenci, u których występują objawy patogennych zakażeń jelit</li> <li>• pacjenci z objawami chorób układu krwiotwórczego: hemoglobina &lt; 9,0 g/dl lub hematokryty &lt; 30% w czasie skryningu lub w ciągu 3 miesięcy przed pierwszą wizytą; WBC &lt; <math>3,0 \times 10^9/l</math> (&lt; <math>3\ 000/mm^3</math>) lub ANC &lt; <math>1,2 \times 10^9/l</math> (&lt; <math>1\ 200/mm^3</math>) w czasie skryningu lub w ciągu 3 miesięcy przed pierwszą wizytą; trombocytopenia: liczba płytek krwi &lt; <math>100 \times 10^9/l</math> (&lt; <math>1\ 00\ 000/mm^3</math>) w czasie skryningu lub w ciągu 3 miesięcy przed pierwszą wizytą</li> <li>• pacjenci z bilirubiną całkowitą, AST lub ALT &gt; <math>2 \times</math> GGN czasie skryningu</li> <li>• pacjenci z eGFR <math>\leq 40</math> ml/min obliczonym w oparciu o wzór Cockcroft-Gault</li> <li>• pacjenci z obecną lub odnotowaną w wywiadzie ciężką, postępującą lub niekontrolowaną chorobą nerek, chorobą wątroby, chorobą układu krwiotwórczego, chorobą układu trawiennego, chorobą metaboliczną, chorobą endokrynologiczną, chorobą układu oddechowego, chorobą układu sercowo-naczyniowego lub chorobą neurologiczną</li> <li>• pacjenci z obecnymi lub odnotowanymi w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą wizytą klinicznie istotnymi zakażeniami (np. wy-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z potwierdzonymi gruczolakami okrężnicy lub dysplazją; osoby z polipami gruczolakowatymi w wywiadzie będą kwalifikowana, jeśli polipy zostały całkowicie usunięte, a osoby badane były wolne od polipów w czasie pierwszej wizyty.</li> <li>• u pacjentów z ryzykiem raka jelita grubego wymagano wykonania kolonoskopii; wynik kolonoskopii i raport z biopsji (jeśli pobrano próbki) musi być dostępny w dokumentacji: <ul style="list-style-type: none"> <li>– jeśli pacjent ma <math>\geq 50</math> lat wymagano kolonoskopii w ciągu 10 lat od skryningu w celu wykluczenia polipów gruczolakowatych, a pacjenci, u których polipy zostały całkowicie wycięte w będą kwalifikowani;</li> <li>– jeśli pacjent ma rozległe zapalenie jelita grubego trwające <math>\geq 8</math> lat lub chorobę ograniczoną do lewej części okrężnicy (np. dystalnie do zgięcia śledziony) przez <math>\geq 10</math> lat, niezależnie od wieku, wymagano kolonoskopii w ciągu 1 roku od skryningu w celu wykluczenia dysplazji, osoby z dysplazją lub rakiem zidentyfikowanym w biopsjach zostaną wykluczone</li> </ul> </li> <li>• pacjenci, którzy przeszli operację jako leczenie WZJG lub prawdopodobnie będą wymagali operacji w okresie badania</li> <li>• pacjenci z dodatnim wynikiem na obecność w kale patogenów enterogennych, patogennych komórek jajowych lub pasożytów lub toksyny <i>Clostridium difficile</i> w czasie skryningu</li> <li>• pacjenci z obecnymi lub odnotowanymi w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą wizytą klinicznie istotnymi zakażeniami (np. wymagającymi hospitalizacji lub antybiotyków podawanych pozajelitowo lub zakażeń oportunistycznych), jakkolwiek zakażenie wymagające leczenia przeciwbakteryjnego w ciągu 2 tygodni od pierwszej wizyty lub jakąkolwiek infekcją w wywiadzie ocenianą przez badacz jako potencjalnie ulegającą zaostrzeniu przez udział w badaniu</li> <li>• pacjenci z <math>\geq 1</math> epizodem zakażenia <i>Herpes zoster</i> (półpaścem), rozsianym półpaścem lub rozsianą <i>Herpes simplex</i> (opryszczką pospolitą) w wywiadzie</li> <li>• pacjenci z HIV lub wirusem zapalenia wątroby typu B lub C (chorzy z ujemnym wynikiem antygenu powierzchniowego HBV i jednoczesnym dodatnim wynikiem antygenu rdzenia HBV muszą być poddani dalszym badaniom na obecność antygenów powierzchniowych HBV i jeśli ich wynik będzie ujemny nie będą włączeni do badania)</li> <li>• jakiegokolwiek zaburzenia limfoproliferacyjne (takich jak zaburzenia limfoproliferacyjne związane z EBV, odnotowywane u niektórych pacjentów przyjmujących inne leki immunosupresyjne), chłoniak, białaczka, zaburzenia mieloproliferacyjne, szpiczak mnogiego w wywiadzie lub oznaki i objawy sugerujące obecną chorobę limfatyczną</li> <li>• pacjenci z nowotworami złośliwymi (aktualnie lub w wywiadzie), z wyj. odpowiednio leczonych lub usuniętych nieprzerzutowych komórek raka podstawnkomórkowego lub raka kolczystokomórkowego skóry</li> <li>• zabiegi chirurgiczne w obrębie jelit w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed pierwszą wizytą</li> <li>• znaczny uraz lub poważna operacja w ciągu 4 tygodni od skryningu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci, którzy przeszli operację jako leczenie WZJG lub prawdopodobnie będą wymagali operacji w okresie badania</li> <li>• badanie 12-odprowadzeniowe EKG, które wykazuje istotne klinicznie nieprawidłowości, które mogą wpływać na bezpieczeństwo uczestnika lub interpretację wyników badań (np. wyjściowe QTcF &gt; 450 ms, kompletny blok lewej odnogi pęczka Hisa, blok serca przedsionkowo-komorowy 2 lub 3 stopnia, poważna bradyarytmia lub tachyarytmia)</li> <li>• jakiegokolwiek ciężki ostry lub przewlekły stan medyczny lub psychiczny lub zaburzenia laboratoryjne, które mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu lub podaniem badanego leku lub mogą wpływać na interpretację wyników badania i w ocenie badacza wykluczają udział pacjenta w badaniu</li> </ul>	

Kryteria selekcji	<i>Sandborn 2012</i> (NCT00787202)	<i>OCTAVE Induction 1</i> (NCT01465763)	<i>OCTAVE Induction 2</i> (NCT01458951)	<i>OCTAVE Sustain</i> (NCT01458574)
	<p>magającymi hospitalizacji lub antybiotyków podawanych pozajelitowo lub zakażeń oportunistycznych) lub pacjenci z <math>\geq 1</math> epizodem zakażenia <i>Herpes zoster</i> (półpaścem), pojedynczym epizodem rozsianego półpaśca, jakąkolwiek infekcją w wywiadzie ocenianą przez badacz jako potencjalnie ulegającą zaostrzeniu przez udział w badaniu lub jakiegokolwiek zakażenie wymagające leczenia przeciwbakteryjnego w ciągu 2 tygodni od skryningu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jakiegokolwiek zaburzenia limfoproliferacyjne (takich jak zaburzenia limfoproliferacyjne związane z EBV, odnotowywane u niektórych pacjentów przyjmujących inne leki immunosupresyjne), chłoniak, białaczka, zaburzenia mieloproliferacyjne, szpiczak mnogowy w wywiadzie lub oznaki i objawy sugerujące obecność limfatyczną</li> <li>• pacjenci z dowolnymi schorzeniami, które mogą wpływać na wchłanianie leku drogą doustną, np. gastrektomia lub klinicznie znamienne gastroenteropatię cukrzycową lub niektórymi rodzajami zabiegów bariatrycznych tj. obejście żołądka (procedury, takie jak opaska żołądka, które po prostu dzielą żołądek w oddzielne komory nie są wykluczające)</li> <li>• badanie 12-odprowadzeniowe EKG, które wykazuje istotne klinicznie nieprawidłowości, które mogą wpływać na bezpieczeństwo uczestnika lub interpretację wyników badań</li> <li>• oddanie krwi w objętości <math>&gt; 500</math> ml w ciągu 2 miesięcy przed pierwszą wizytą</li> <li>• znaczny uraz lub poważna operacja w ciągu 4 tygodni od skryningu.</li> <li>• pacjenci z temperaturą ciała <math>\geq 38</math> °C lub wyższą podczas skryningu lub pierwszej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci wymagający przeprowadzenia operacji w czasie trwania badania</li> <li>• pacjenci wartościami parametrów laboratoryjnych w momencie skryningu: hemoglobina <math>&lt; 9,0</math> g/dl lub hematokryty <math>&lt; 30\%</math>; WBC <math>&lt; 3,0 \times 10^9/l</math> (<math>&lt; 3\ 000/mm^3</math>) lub ANC <math>&lt; 1,2 \times 10^9/l</math> (<math>&lt; 1\ 200/mm^3</math>); trombocytopenia: liczba płytek krwi <math>&lt; 100 \times 10^9/l</math> (<math>&lt; 1\ 00\ 000/mm^3</math>); eGFR <math>\leq 50</math> ml/min obliczonym w oparciu o wzór Cockcroft-Gault; bilirubina całkowita, AST lub ALT <math>&gt; 1,5 \times</math> GGN</li> <li>• pacjenci ze stwierdzoną lub podejrzaną chorobą wątroby np. uszkodzeniem wątroby związanym ze stosowaniem MTX lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych</li> <li>• pacjenci z obecną lub odnotowaną w wywiadzie ciężką, postępującą lub niekontrolowaną chorobą nerek, chorobą układu krwiotwórczego, chorobą układu trawiennego, chorobą metaboliczną (w tym niekontrolowaną hipercholesterolemią), chorobą endokrynologiczną, chorobą układu oddechowego, chorobą układu sercowo-naczyniowego lub chorobą neurologiczną</li> <li>• pacjenci z dowolnymi schorzeniami, które mogą wpływać na wchłanianie leku drogą doustną, np. gastrektomia lub klinicznie znamienne gastroenteropatię cukrzycową lub niektórymi rodzajami zabiegów bariatrycznych tj. obejście żołądka (procedury, takie jak opaska żołądka, które po prostu dzielą żołądek w oddzielne komory nie są wykluczające)</li> <li>• badanie 12-odprowadzeniowe EKG, które wykazuje istotne klinicznie nieprawidłowości, które mogą wpływać na bezpieczeństwo uczestnika lub interpretację wyników badań (np. wyjściowe QTcF <math>&gt; 450</math> ms, kompletny blok lewej odnogi pęczka Hisa, blok serca przedsionkowo-komorowy 2 lub 3 stopnia, poważna bradyarytmia lub tachyarytmia)</li> <li>• oddanie krwi w objętości <math>&gt; 500</math> ml w ciągu 8 tygodni przed pierwszą wizytą</li> <li>• jakiegokolwiek ciężki ostry lub przewlekły stan medyczny lub psychiczny lub zaburzenia laboratoryjne, które mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu lub podaniem badanego leku lub mogą wpływać na interpretację wyników badania i w ocenie badacza wykluczają udział pacjenta w badaniu</li> </ul>		

Kryteria selekcji	Sandborn 2012 (NCT00787202)	OCTAVE Induction 1 (NCT01465763)	OCTAVE Induction 2 (NCT01458951)	OCTAVE Sustain (NCT01458574)
	<p>wizyty</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z nowotworami złośliwymi lub z nowotworami złośliwymi w wywiadzie, z wyjątkiem odpowiednio leczonych lub usuniętych nieprzerzutowych komórek raka podstawnokomórkowego lub raka kolczystokomórkowego skóry</li> <li>pacjenci z HIV lub wirusem zapalenia wątroby typu B lub C</li> </ul>			
<b>Kryteria demograficzne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z krewnym pierwszego stopnia z dziedzicznym niedoborem odporności</li> </ul>			–
<b>Wcześniejsze leczenie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie: AZA/6-MP lub MTX w ciągu 7 dni przed pierwszą wizytą; CysA, mykofenolanem lub takrolimusem w ciągu 4 tygodni przed pierwszą wizytą; IFX w ciągu 8 tygodni przed pierwszą wizytą; anty-TNF<math>\alpha</math> w ciągu 8 tygodni przed pierwszą wizytą; dożylnymi kortykosteroidami lub postaciami doodbytnicznymi kortykosteroidów lub 5-ASA w ciągu 2 tygodni przed pierwszą wizytą</li> <li>pacjenci obecnie szczepieni jakąkolwiek szczepionką żywą lub z szczepieniem tego typu wywiadzie w ciągu 8 tygodni przed pierwszą wizytą</li> <li>pacjenci, którzy w trakcie 8 tygodni trwania leczenia oraz 8 tygodni po zakończeniu badania mogą mieć codzienny domowy kontakt z osobami, które a) otrzymały doświadczenie szczepionkę przeciw grypie Flu-Mist® w ciągu 1 tygodnia, b) otrzymały atenuowaną szczepionkę przeciw rotawirusom w ciągu 10 dni takiego kontaktu, c) z ospą wietrzną lub które otrzymały atenuowaną szczepionkę przeciw durowi brzuszemu w ciągu 4 tygodni do takiego kontaktu lub d) otrzymały doustną szczepionkę przeciw polio w ciągu 6 tygodni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci wcześniej nieleczeni z powodu WZJG</li> <li>pacjenci otrzymujący opisane leczenie w danym okresie czasu lub u których oczekuje się, że leczenie takie zostanie rozpoczęte w trakcie trwania badania: AZA/6-MP lub MTX w ciągu 2 tygodni przed pierwszą wizytą; anty-TNF<math>\alpha</math> (np. IFX, ADA, certolizumab) w ciągu 8 tygodni przed pierwszą wizytą; CysA, mykofenolanem lub takrolimusem w ciągu 8 tygodni przed pierwszą wizytą; IFX w ciągu 8 tygodni przed pierwszą wizytą; dożylnymi kortykosteroidami lub postaciami doodbytnicznymi kortykosteroidów lub 5-ASA w ciągu 2 tygodni przed pierwszą wizytą; leki anty-adhezyjne (np. natalizumab lub leki w trakcie badań klinicznych) w ciągu ostatniego roku</li> <li>pacjenci szczepieni jakąkolwiek szczepionką żywą lub atenuowaną w ciągu 6 tygodni przed pierwszą wizytą lub zakwalifikowani do takiego szczepienia w trakcie trwania badania lub w okresie 6 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki przypisanego leczenia</li> <li>otrzymywanie zabronionego leczenia dodatkowego, w tym umiarkowanie silnych induktorów CYP3A i inhibitorów CYP3A w określonym czasie przed przyjęciem pierwszej dawki przypisanego leczenia lub jeśli oczekuje się konieczności przyjmowania takiego leczenia w czasie trwania badania</li> <li>pacjenci otrzymujący wcześniej aferezę limfocytów lub selektywną aferezę granulocytów i monocytów (np. Cellsorba®) w ciągu 1 roku przed skryningiem i w czasie badania</li> <li>wcześniejszy udział w badaniu oceniającym tofacytynib</li> <li>wcześniejszy udział w badaniu oceniającym inne leki w ciągu 3 miesięcy przed pierwszą wizytą</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci, u których oczekuje się, że będą wymagali podawania zabronionego leczenia dodatkowego, w tym umiarkowanie silnych induktorów CYP3A i inhibitorów CYP3A w czasie trwania badania</li> <li>pacjenci, u których oczekuje się, że będą szczepieni jakąkolwiek szczepionką żywą lub atenuowaną w czasie trwania badania lub w okresie 6 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki przypisanego leczenia</li> <li>wcześniejszy udział lub zamiar udziału w badaniu oceniającym tofacytynib</li> </ul>	

Kryteria selekcji	Sandborn 2012 (NCT00787202)	OCTAVE Induction 1 (NCT01465763)	OCTAVE Induction 2 (NCT01458951)	OCTAVE Sustain (NCT01458574)
	<p>takiego kontaktu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>każde wcześniejsze leczenie środkami / terapiami niszczącymi limfocyty (takimi jak CamPath®[alemtuzumab], czynniki alkilujące [np. cyklofosamid lub chlorambucyl], całkowite napromieniowanie limfoidalne, itp.); pacjenci, którzy otrzymali rytuksymab lub inne selektywne leki zubażające limfocyty B są kwalifikowani, jeśli nie otrzymali takiej terapii przez co najmniej 1 rok przed 1 wizytą</li> <li>wcześniejszy udział w badaniu oceniającym tofacytynib</li> <li>wcześniejszy udział w badaniu oceniającym inne leki w ciągu 3 miesięcy przed pierwszą wizytą</li> <li>pacjenci otrzymujący wcześniej aferezę limfocytów lub selektywną aferezę granulocytów i monocytów (np. Cellsorba®) w ciągu 12 miesięcy przed skryningiem i w czasie badania</li> </ul>			
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub planujące ciążę w trakcie badania</li> <li>uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w wywiadzie z abstynencją &lt; 6 miesięcy przed pierwszą wizytą</li> <li>pacjenci, którzy w ocenie badaczy lub sponsora nie są zdolni do współpracy lub do wypełniania procedur wymaganych protokołem badania</li> <li>jakakolwiek inna przyczyna, która w opinii badaczy wyklucza udział pacjenta w badaniu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub planujące ciążę w trakcie badania</li> <li>uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w wywiadzie z abstynencją &lt; 6 miesięcy przed pierwszą wizytą</li> <li>pacjenci, którzy w ocenie badaczy lub sponsora nie są zdolni do współpracy lub do wypełniania procedur wymaganych protokołem badania</li> <li>członkowie zespołu badawczego lub ich krewni lub osoby zatrudnione przez Pfizer bezpośrednio zaangażowane w przeprowadzenie badania</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z poważnym naruszeniem protokołu badań OCTAVE Induction 1 lub OCTAVE Induction 2 (kryteria zdefiniowane przez sponsora badania)</li> <li>kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub planujące ciążę w trakcie badania</li> <li>pacjenci, którzy w ocenie badaczy lub sponsora nie są zdolni do współpracy lub do wypełniania procedur wymaganych protokołem badania</li> <li>członkowie zespołu badawczego lub ich krewni lub osoby zatrudnione przez Pfizer bezpośrednio zaangażowane w przeprowadzenie badania</li> </ul>
1	<p>odpowieź kliniczną zdefiniowano jako zmniejszenie wyniku całkowitego w skali Mayo o <math>\geq 3</math> punkty i <math>\geq 30\%</math> w stosunku do wartości wyjściowej z jednoczesnym zmniejszeniem wyniku dla oceny krwawienia z odbytu o <math>\geq 1</math> punkt lub wynikiem oceny krwawienia z odbytu wynoszącym 0 lub 1; dla potrzeb kryteriów kwalifikacji do badania OCTAVE Sustain odpowiedź kliniczna w badaniach oparta była o wynik oceny endoskopowej wykonywanej centralnie w 0 lub 8 tygodniu;</p>			

---

5-ASA	preparaty kwasu 5-aminoacetylosalicylowego;
6-MP	6-merkaptopuryna;
ADA	adalimumab;
ALT	aminotransferaza alaninowa;
AST	aminotransferaza asparginowa;
AZA	azatiopryna;
CysA	cyklosporyna A;
EBV	wirus Epsteina-Barr;
eGFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (z ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> );
GGN	górną granicę normy;
IFX	infliksymab;
IFN	interferon.

Do badania *OCTAVE Open* włączano pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej w trakcie leczenia indukującego w próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* oraz chorych którzy ukończyli leczenie podtrzymujące lub zostali wykluczeni z badania *OCTAVE Sustain* z powodu niepowodzenia terapii. Kryteria wykluczenia obejmowały poważne naruszenie protokołów badań *OCTAVE Induction 1*, *OCTAVE Induction 2* i *OCTAVE Sustain*. Z badania wykluczano również chorych wykazujących objawy nieokreślonego zapalenia okrężnicy, mikroskopowego zapalenia okrężnicy, niedokrwiennego zapalenia okrężnicy, zakaźnego zapalenia okrężnicy lub objawy kliniczne sugerujące chorobę Leśniowskiego-Crohna oraz osoby, które przeszły operację z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub w opinii badacza, prawdopodobnie wymagałyby operacji na podczas okresu trwania badania.

Tabela 14. Kryteria selekcji w badaniu *OCTAVE Open*, włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak odpowiedzi klinicznej w trakcie leczenia indukującego w próbach <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> lub</li> <li>• ukończenie leczenia podtrzymującego lub wczesne wykluczenie z badania <i>OCTAVE Sustain</i> z powodu niepowodzenia terapii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• objawy nieokreślonego zapalenia okrężnicy, mikroskopowego zapalenia okrężnicy, niedokrwiennego zapalenia okrężnicy, zakaźnego zapalenia okrężnicy lub objawy kliniczne sugerujące chorobę Leśniowskiego-Crohna</li> <li>• osoby, które przeszły operację z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub w opinii badacza, prawdopodobnie wymagałyby operacji na podczas okresu trwania badania</li> </ul>

## 5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

### Leczenie indukujące

W badaniu *Sandborn 2012* ogółem włączono 194 chorych, z czego 33 pacjentów przypisano do grupy TOF 10 mg BID a 48 pacjentów do grupy PBO. Autorzy podali, że wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne włączonych pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami, z wyjątkiem odsetka chorych, którzy wyjściowo stosowali glikokortykosteroidy ( $p < 0,05$ ). W badaniu *OCTAVE Induction 1* randomizacji poddano 614 chorych: 16 chorych przypisano do grupy TOF 15 mg BID (ramię nieuwzględnione w niniejszych analizach), 476 chorych do grupy TOF 10 mg BID i 122 chorych do grupy PBO, natomiast w badaniu *OCTAVE Induction 2* alokacja objęła 547 pacjentów: 6 do grupy TOF 15 mg BID (ramię nieuwzględnione w niniejszych analizach), 429 chorych do grupy TOF 10 mg BID i 112 do grupy PBO. Wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne włączonych pacjentów były dobrze

zbalansowane pomiędzy grupami, z wyjątkiem odsetka chorych płci męskiej, który był wyższy w ramieniu interwencji w badaniu *OCTAVE Induction 2* ( $p = 0,03$ ).

We wszystkich badaniach oceniających zastosowanie tofacytynibu w leczeniu indukującym włączono nieco więcej mężczyzn (średnio 57%), a wiek pacjentów wynosił średnio około 42 lat. Czas trwania choroby w momencie włączenia do badań wynosił średnio 9,85 lat w badaniu *Sandborn 2012*, a w badaniach *OCTAVE Induction 1* i *2* mediana czasu trwania choroby mieściła się w zakresie 6,0-6,5 lat. U większości pacjentów choroba przybierała postać WZIG rozległego lub *pancolitis* (49%) lub WZIG lewostronnego (32%).

Chorzy włączeni do prób oceniających leczenie indukujące tofacytynibem mieli WZIG o ciężkim nasileniu, na co wskazuje wynik całkowity wg skali Mayo, wynoszący we wszystkich próbach średnio 8,7 punktów. Blisko połowa chorych włączonych do oceny tofacytynibu w leczeniu indukującym stosowała wcześniej glukokortykosteroidy (średnio odpowiednio 42,5% chorych z badania *Sandborn 2012* i 59,7% w badaniach *OCTAVE Induction 1* i *2*). W badaniach *OCTAVE Induction 1* i *2* odsetek chorych stosujących wyjściowo leczenie anty-TNF był większy niż w badaniu *Sandborn 2012* (leczenie takie stosowało średnio 52,6% vs 30,5% pacjentów). W badaniu *Sandborn 2012* raportowano również, że średnio 68% chorych z obu grup stosowało wyjściowo mesalazynę. Ze względu na zastosowane w badaniach kryteria włączenia, w próbie *Sandborn 2012* w porównaniu do badań *OCTAVE Induction 1* i *2* odnotowano niższe odsetki chorych po niepowodzeniu terapii GKS (średnio 23% vs 75%), leczenia anty-TNF (średnio 21,5% vs 52%) oraz leczenia immunosupresyjnego (średnio 45% vs 70%) – w przypadku leczenia immunosupresyjnego w badaniach *OCTAVE Induction 1* i *2* pod uwagę brano terapię azatiopryną i 6-merkaptopuryną a w próbie *Sandborn 2012* dodatkowo również metotreksatem. Na tej podstawie należy przyjąć, że populacja włączona do wymienionych badań spełniała kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Pacjenci rekrutowani z rejonu Azji Wschodniej opisani w publikacjach *Motoya 2018* i *Motoya 2018a* stanowili odpowiednio 10% (95 osób) i 11% (26 osób) pacjentów włączonych do ramion TOF 10 mg BID i PBO w próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*. Wyjściowe charakterystyki tych chorych były zbliżone do ogólnych charakterystyk pacjentów uwzględnionych w analizie głównej – większość chorych stanowili mężczyźni (59,3%), a średni wiek pacjentów wynosił 40,75 lat. Mediana czasu trwania choroby w momencie włączenia do badań mieściła się w zakresie 5,3-7,6 lat. U większości pacjentów choroba przybierała postać WZIG rozległego lub *pancolitis* (66%) lub WZIG lewostronnego (28%). Chorzy włączeni do prób charakteryzowali się WZIG o ciężkim nasileniu na co wskazuje wynik

całkowity wg skali Mayo, wynoszący we wszystkich grupach średnio 8,8 punktów. Zdecydowana większość pacjentów przyjmowała wyjściowo GKS (93,25%) lub stosowała leczenie anty-TNF (56,2%).

### Leczenie podtrzymujące

W badaniu *OCTAVE Sustain* randomizacja objęła 593 pacjentów, z których 198 przypisano do grupy TOF 5 mg BID, 197 do grupy TOF 10 mg BID i 198 do grupy PBO. Autorzy podali, że wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne włączonych pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami, z wyjątkiem odsetka chorych, którzy byli palaczami. Do badania *OCTAVE Sustain* mogli być włączeni pacjenci, którzy w ramach prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* stosowali tofacytynib lub placebo i uzyskali odpowiedź kliniczną na leczenie. Zdecydowana większość chorych poddanych randomizacji do próby *OCTAVE Sustain* otrzymywała w leczeniu indukującym leczenie aktywne (88%): do grupy TOF 5 mg BID przydzielono 167 (84,8%) osób otrzymujących wcześniej TOF 10 mg BID, 6 (3,0%) otrzymujących wcześniej TOF 15 mg BID i 24 (12,2%) otrzymujących wcześniej PBO; do grupy TOF 10 mg BID odpowiednio 170 (85,9%), 6 (3,0%) i 65 (32,8%) takich chorych, a do grupy PBO 167 (84,3%), 7 (3,5%) i 24 (12,1%) takich osób.

Ponad połowę chorych włączonych do próby *OCTAVE Sustain* stanowili mężczyźni (średnio 55%) o średniej wieku 42,7 lat. Mediana czasu trwania choroby wyniosła średnio 6,8 lat we wszystkich wyróżnionych podgrupach chorych, a pacjenci charakteryzowali się łagodną postacią WZJG (średni wynik całkowity w skali Mayo 3,3 punktu). U większości pacjentów choroba przybierała postać WZJG rozległego lub *pancolitis* (53%) lub WZJG lewostronnego (33%).

Podobnie jak w próbach oceniających leczenie indukujące tofacytynibem (*OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*) w badaniu *OCTAVE Sustain* prawie połowa pacjentów stosowała wyjściowo GKS (średnio 49%) lub leczenie anty-TNF $\alpha$  (średnio 48%). Podobnie, najwyższy odsetek chorych z tej próby charakteryzował się wcześniejszym niepowodzeniem terapii GKS (średnio 75%) lub leczenia immunosupresyjnego (średnio 70%), z nieco mniejszym odsetkiem niepowodzenia leczenia anty-TNF $\alpha$  (45%).

Spośród chorych re-randomizowanych do próby *OCTAVE Sustain* pacjenci rekrutowani z rejonu Azji Wschodniej opisani w publikacji *Motoya 2018* i *Motoya 2018a* stanowili odpowiednio 11% (22 osoby), 11% (21 osób) i 10% (20 osób) pacjentów włączonych do ramion TOF 5 mg BID, TOF 10 mg BID i PBO. Wyjściowe charakterystyki tych chorych były zbliżone do ogólnych charakterystyk pacjentów uwzględnionych w analizie głównej – większość chorych stanowili mężczyźni (55,4%), a średni wiek pacjentów wynosił 42,97 lat. Mediana czasu trwania choroby w momencie włączenia do badań mieściła się



---

w zakresie 8,4-10,5 lat. U większości pacjentów choroba przybierała postać WZJG rozległego lub *pan-colitis* (64%) lub WZJG lewostronnego (28%). Chorzy włączeni do prób charakteryzowali się łagodną postacią WZJG (średni wynik całkowity w skali Mayo 3,2 punktu). Blisko połowa pacjentów stosowała wyjściowo leczenie anty-TNF (44,6%).

Tabela 15. Wyjściowa charakterystyka demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu.

Badanie	Wiek, średnia (SD) [lata] <sup>1</sup>	Liczba mężczyzn (%)	Masa ciała, średnia (SD) [kg]	BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Rasa biała, n (%)	Status palenia, n/N (%)		
						Osoby nigdy nie palące	Obecni palacze	Byli palacze
Sandborn 2012 (NCT00787202)	TOF 10 mg BID N = 33	21 (64%)	75,9 (13,2)	25,4 (4,0)	30 (91%)	24/32 (75%)	1/32 (3%)	7/32 (22%)
	PBO N = 48	23 (48%)	74,6 (15,8)	25,3 (4,0)	43 (90%)	34/48 (71%)	2/48 (4%)	12/48 (25%)
OCTAVE Induction 1 (NCT01465763)	TOF 10 mg BID N = 476	277 (58,2%)	72,9 (16,8)	bd.	395 (84,6%)	301 (63,2%)	22 (4,6%)	153 (32,1%)
	PBO N = 122	77 (63,1%)	72,7 (16,7)	bd.	98 (83,1%)	80 (65,6%)	4 (3,3%)	38 (31,1%)
OCTAVE Induction 2 (NCT01458951)	TOF 10 mg BID N = 429	259 (60,4%)*	74,4 (16,8)	bd.	331 (80,3%)	268 (62,5%)	25 (5,8%)	136 (31,7%)
	PBO N = 112	55 (49,1%)*	73,2 (16,2)	bd.	88 (83,0%)	81 (72,3%)	5 (4,5%)	26 (23,2%)
OCTAVE Sustain (NCT01458574)	TOF 5 mg BID N = 198	103 (52,0%)	74,6 (15,1)	bd.	164 (84,5%)	142 (71,7%)*	7 (3,5%)*	49 (24,7%)*
	TOF 10 mg BID N = 197	110 (55,8%)	73,4 (17,8)	bd.	153 (81,8%)	128 (65,0%)*	6 (3,0%)*	63 (32,0%)*
	PBO N = 198	116 (58,6%)	76,2 (16,7)	bd.	155 (80,3%)	113 (57,1%)*	12 (6,1%)*	73 (36,9%)*

\* różnice istotne statystycznie (p = 0,03);

BMI wskaźnik masy ciała (z ang. *body mass index*);

Tabela 16. Wyjściowa charakterystyka kliniczna chorych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu.

Badanie	Czas trwania choroby, średnia (SD), mediana (zakres) [lata]	Obszar objęty chorobą, n/N (%) <sup>2</sup>	Wynik wg skali Mayo, średnia (SD) <sup>1</sup>	CRP, średnia (SD), mediana (zakres) [mg/l] <sup>1</sup>	Leczenie stosowane wyjściowo, n (%)			Niepowodzenie leczenia, n (%) <sup>2</sup>		
					MES	GKS <sup>1</sup>	anty-TNFα <sup>2</sup>	GKS	anty-TNFα	IM <sup>3</sup>
Sandborn 2012 (NCT00787202)	TOF 10 mg BID N = 33 10,9 (6,6) bd.	• rektosigmoidalny: 7/31 (23%)	8,0 (1,7)	11,3 (16,5) bd.	25 (76%)	19 (58%)	10 (30%)	5 (15%)	6 (18%)	16 (48%)

Xeljanz® (tofacytynib)

w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Badanie	Czas trwania choroby, średnia (SD), mediana (zakres) [lata]	Obszar objęty chorobą, n/N (%) <sup>2</sup>	Wynik wg skali Mayo, średnia (SD) <sup>1</sup>	CRP, średnia (SD), mediana (zakres) [mg/l] <sup>1</sup>	Leczenie stosowane wyjściowo, n (%)			Niepowodzenie leczenia, n (%) <sup>2</sup>		
					MES	GKS <sup>1</sup>	anty-TNFα <sup>2</sup>	GKS	anty-TNFα	IM <sup>3</sup>
PBO N = 48	8,8 (5,4) bd.	<ul style="list-style-type: none"> <li>WZIG lewostronne: 1/31 (35%)</li> <li>WZIG rozległe: 13/31 (42%)</li> </ul>	8,2 (1,6)	9,7 (12,8) bd.	29 (60%)	13 (27%)	15 (31%)	15 (31%)	12 (25%)	20 (42%)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>rektosigmoidalny: 14/46 (30%)</li> <li>WZIG lewostronne: 12/46 (26%)</li> <li>WZIG rozległe: 20/46 (43%)</li> </ul>								
OCTAVE Induction 1 (NCT01465763)	TOF 10 mg BID N = 476	<ul style="list-style-type: none"> <li>bd.</li> <li>6,5 (0,3-42,5)</li> </ul>	9,0 (1,4)	bd. 4,4 (0,1-208,4)	bd.	214 (45,0%)	254 (53,4%)	350 (73,5%)	243 (51,1%)	360 (75,6%)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>proctosigmoiditis: 65/475 (13,7%)</li> <li>WZIG lewostronne : 158/475 (33,3%)</li> <li>WZIG rozległe lub pancolitis: 252/475 (53,1%)</li> </ul>								
PBO N = 122	bd. 6,0 (0,5-6,2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>proctosigmoiditis: 19/122 (15,6%)</li> <li>WZIG lewostronne : 37/122 (30,3%)</li> <li>WZIG rozległe lub pancolitis: 66/122 (54,1%)</li> </ul>	9,1 (1,4)	bd. 4,7 (0,1-82,5)	bd.	58 (47,5%)	65 (53,3%)	98 (80,3%)	64 (52,5%)	83 (68,0%)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>proctosigmoiditis: 67/428 (15,7%)</li> <li>WZIG lewostronne : 149/428 (34,8%)</li> <li>WZIG rozległe lub pancolitis: 211/428 (49,3%)</li> </ul>								
OCTAVE Induction 2 (NCT01458951)	TOF 10 mg BID N = 429	<ul style="list-style-type: none"> <li>bd.</li> <li>6,0 (0,4-39,4)</li> </ul>	9,0 (1,5)	bd. 4,6 (0,2-156,0)	bd.	198 (46,2%)	234 (54,5%)	303 (70,6%)	222 (51,7%)	301 (70,2%)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>proctosigmoiditis: 16/111 (14,4%)</li> <li>WZIG lewostronne: 39/111 (35,1%)</li> <li>WZIG rozległe lub pancolitis: 56/111 (50,5%)</li> </ul>								
PBO N = 112	bd. 6,2 (0,4-27,9)	<ul style="list-style-type: none"> <li>proctosigmoiditis: 16/111 (14,4%)</li> <li>WZIG lewostronne: 39/111 (35,1%)</li> <li>WZIG rozległe lub pancolitis: 56/111 (50,5%)</li> </ul>	8,9 (1,5)	bd. 5,0 (0,2-205,1)	bd.	55 (49,1%)	65 (58,0%)	83 (74,1%)	60 (53,6%)	75 (67,0%)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>proctosigmoiditis: 67/428 (15,7%)</li> <li>WZIG lewostronne : 149/428 (34,8%)</li> <li>WZIG rozległe lub pancolitis: 211/428 (49,3%)</li> </ul>								

Badanie	Czas trwania choroby, średnia (SD), mediana (zakres) [lata]	Obszar objęty chorobą, n/N (%) <sup>2</sup>	Wynik wg skali Mayo, średnia (SD) <sup>1</sup>	CRP, średnia (SD), mediana (zakres) [mg/l] <sup>1</sup>	Leczenie stosowane wyjściowo, n (%)			Niepowodzenie leczenia, n (%) <sup>2</sup>										
					MES	GKS <sup>1</sup>	anty-TNFα <sup>2</sup>	GKS	anty-TNFα	IM <sup>3</sup>								
OCTAVE Sustain (NCT01458574)	TOF 5 mg BID N = 198	bd. 6,5 (0,6-40,3)	3,3 (1,8)	bd. 0,7 (0,1-33,7)	bd.	101 (51,0%)	90 (45,5%)	145 (73,2%)	83 (41,9%)	143 (72,2%)								
	TOF 10 mg BID N = 197	bd. 6,8 (0,6-35,7)									3,4 (1,8)	bd. 0,9 (0,1-74,3)	bd.	87 (44,2%)	101 (51,3%)	149 (75,6%)	93 (47,2%)	141 (71,6%)
	PBO N = 198	bd. 7,2 (0,6-42,7)																

1 wartości wyjściowe dla wieku chorych w badaniu OCTAVE Sustain w momencie rozpoczęcia tej próby;

2 wartości wyjściowe dla obszaru objętego chorobą chorych w badaniu OCTAVE Sustain w momencie rozpoczęcia prób OCTAVE Induction 1 lub OCTAVE Induction 2;

3 leczenie immunosupresyjne obejmujące AZA lub 6-MP lub MTX w badaniu II fazy oraz AZA lub 6-MP, bez uwzględnienia leków biologicznych (np. anty-TNFα) lub GKS w badaniach Induction 1 i OCTAVE Induction 2;

GKS glikokortykosteroidy,

MES mesalazyna;

IM leczenie immunosupresyjne.

Tabela 17. Wyjściowa charakterystyka demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu; analiza w podgrupie pacjentów azjatyckich (*Motoya 2018, Motoya 2018a*).

Badanie	Wiek, średnia (SD) [lata] <sup>1</sup>	Liczba mężczyzn (%) <sup>1</sup>	Masa ciała, średnia (SD) [kg] <sup>1</sup>	Status palenia, n (%) <sup>2</sup>			
				Osoby nigdy nie palące	Obecni palacze	Byli palacze	
<i>OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2</i>	TOF 10 mg BID N = 95	42,1 (13,5)	58 (61,1%)	61,8 (12,7)	56 (58,9%)	3 (3,2%)	36 (37,9%)
	PBO N = 26	39,4 (14,1)	15 (57,5%)	59,5 (11,7)	17 (65,4%)	3 (11,5%)	6 (23,1%)
<i>OCTAVE Sustain</i>	TOF 5 mg BID N = 22	41,5 (15,0)	13 (59,1%)	59,7 (11,0)	16 (72,7%)	0	6 (27,3%)
	TOF 10 mg BID N = 21	43,0 (11,6)	12 (57,1%)	63,3 (13,8)	14 (66,7%)	1 (4,8%)	6 (28,6%)
	PBO N = 20	44,4 (15,1)	10 (50,0%)	62,1 (8,5)	8 (40,0%)	1 (5,0%)	11 (55,0%)

1 wartości wyjściowe dla chorych w badaniu *OCTAVE Sustain* w momencie rozpoczęcia tej próby;

2 wartości wyjściowe dla chorych w badaniu *OCTAVE Sustain* w momencie rozpoczęcia prób *OCTAVE Induction 1* lub *OCTAVE Induction 2*.

Tabela 18. Wyjściowa charakterystyka kliniczna chorych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu; analiza w podgrupie pacjentów azjatyckich (*Motoya 2018, Motoya 2018a*).

Badanie	Czas trwania choroby, średnia (SD), mediana (zakres) [lata] <sup>1</sup>	Obszar objęty chorobą, n (%) <sup>2</sup>	Wynik całkowity wg skali Mayo, średnia (SD) <sup>1</sup>	Wynik częściowy wg skali Mayo, średnia (SD) <sup>1</sup>	CRP <sup>1</sup> , n (%) [mg/l]				Leczenie stosowane wyjściowo, n (%)		Niepowodzenie leczenia, n (%)	
					≤3	>3	≤6	>6	GKS <sup>2</sup>	anty-TNFα <sup>2</sup>	anty-TNFα <sup>2</sup>	IM <sup>2</sup>
<i>OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2</i>	TOF 10 mg BID N = 95	7,6 (0,8-25,5)	8,6 (1,5)	5,9 (1,3)	49 (51,6%)	46 (48,4%)	64 (67,4%)	31 (32,6%)	86 (90,5%)	52 (54,7%)	49 (51,6%)	78 (82,1%)
	PBO N = 26	5,3 (1,6-15,2)	9,0 (1,5)	6,3 (1,3)	9 (34,6%)	17 (65,4%)	14 (53,8%)	12 (46,2%)	25 (96,0%)	15 (57,7%)	14 (53,8%)	24 (92,3%)

- proctosigmoiditis: 9 (9,5%)
- WZJG lewostronne: 23 (24,2%)
- WZJG rozległe lub pancolitis: 63 (66,3%)

- proctosigmoiditis: 1 (3,8%)
- WZJG lewostronne: 8 (30,8%)
- WZJG rozległe lub pancolitis: 17 (65,4%)

Badanie	Czas trwania choroby, średnia (SD), mediana (zakres) [lata] <sup>1</sup>	Obszar objęty chorobą, n (%) <sup>2</sup>	Wynik całkowity wg skali Mayo, średnia (SD) <sup>1</sup>	Wynik częściowy wg skali Mayo, średnia (SD) <sup>1</sup>	CRP <sup>1</sup> , n (%) [mg/l]				Leczenie stosowane wyjściowo, n (%)		Niepowodzenie leczenia, n (%)	
					≤3	>3	≤6	>6	GKS <sup>2</sup>	anty-TNFα <sup>2</sup>	anty-TNFα <sup>2</sup>	IM <sup>2</sup>
		tis: 17 (65,4%)										
OCTAVE Sustain	TOF 5 mg BID N = 22	9,8 (2,2-25,1)	2,9 (1,5)	1,3 (0,8)	19 (86,4%)	3 (13,6%)	22 (100,0%)	0	nd.	7 (31,8%)	7 (31,8%)	18 (81,8%)
	TOF 10 mg BID N = 21	10,5 (2,1-24,0)	3,0 (2,0)	1,5 (1,2)	19 (95,0%)	2 (9,5%)	19 (95,0%)	2 (9,5%)	nd.	12 (57,1%)	11 (52,4%)	17 (81,0%)
	PBO N = 20	8,4 (1,0-25,2)	3,8 (1,9)	1,8 (1,4)	17 (85,0%)	3 (15,0%)	17 (85,0%)	3 (15,0%)	nd.	9 (45,0%)	9 (45,0%)	16 (80,0%)

1 wartości wyjściowe dla chorych w badaniu OCTAVE Sustain w momencie rozpoczęcia tej próby;

2 wartości wyjściowe dla chorych w badaniu OCTAVE Sustain w momencie rozpoczęcia prób OCTAVE Induction 1 lub OCTAVE Induction 2;

GKS glikokortykosteroidy;

IM leczenie immunosupresyjne.

W przypadku badania *OCTAVE Open* w odnalezionych abstraktach doniesień konferencyjnych zamieszczono szczerkowe dane na temat charakterystyki wyjściowej włączonych pacjentów. Dane te przedstawiono jedynie w odniesieniu do pacjentów z wyjściowym z brakiem odpowiedzi na TOF 10 mg BID w leczeniu indukującym przydzielonych do grupy TOF 10 mg BID oraz pacjentów z remisją w trakcie badania *OCTAVE Sustain*. Na ich podstawie należy sądzić, że do grup otrzymujących TOF 5 mg BID i TOF 10 mg BID włączono podobne odsetki mężczyzn (52,8% vs 60,8%), a chorzy byli w zbliżonym wieku (45 vs 39,5 lat). Autorzy doniesienia konferencyjnego *Colombel 2017* sprecyzowali, że wśród pacjentów z remisją w trakcie badania *OCTAVE Sustain* włączonych do grupy TOF 5 mg BID wyjściowo 58 pacjentów stosowało TOF 5 mg BID, a 69 TOF 10 mg BID. Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne chorych w badaniu *OCTAVE Open* zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 19. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu *OCTAVE Open*, włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu.

Kryterium	OCTAVE Open (NCT01470612)	
	TOF 5 mg BID pacjenci z remisją w trakcie badania <i>OCTAVE Sustain</i> <sup>2</sup> N = 144	TOF 10 mg BID pacjenci z wyjściowym z brakiem odpowiedzi na TOF 10 mg BID w leczeniu indukującym <sup>1</sup> N = 429
Liczba mężczyzn	76 (52,8%)*	261 (60,8%*)
Wiek, średnia (SD) [lata]	45,0 (bd.)	39,5 (13,6)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	bd.	7,6 (6,5)
Obszar objęty chorobą, n (%)	<i>proctosigmoiditis</i>	64 (14,9%)
	lewostronne WZJG	150 (35,0%)
	rozległe WZJG lub <i>pan-colitis</i>	215 (50,1%)
Wynik w sakli Mayo, średnia (SD)	bd.	8,6 (1,6)
Wyjściowe stosowani GKS, n (%)	bd.	179 (41,7%)
Niepowodzenie leczenia anty-TNF $\alpha$ , n (%)	bd.	261 (60,8%)

1 pacjenci otrzymujący TOF 10 mg BID w leczeniu indukującym, którzy nie osiągnęli odpowiedzi klinicznej (*Feagan 2018*);

2 na podstawie abstraktu doniesienia konferencyjnego *Colombel 2017*.

### 5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

#### Leczenie indukujące

W badaniu *Sandborn 2012* przeprowadzono randomizację do grup tofacytynibu w dawkach 0,5 mg BID, 3 mg BID, 10 mg BID lub 15 mg BID lub placebo, jednak z uwagi na dawkowanie produktu leczniczego Xeljanz we wnioskowanym wskazaniu opisane w ChPL (*ChPL Xeljanz 2018*) w niniejszych analizach uwzględniono jedynie dawkę TOF 10 mg BID. Każdy z chorych otrzymywał przypisaną interwencję w postaci tabletek dostarczonych przez sponsora w butelkach zawierających liczbę tabletek na 4 tygodnie terapii. Tabletki przyjmowane były samodzielnie przez pacjentów w domu, z wyjątkiem pierwszej dawki w czasie pierwszej wizyty (dzień 1) oraz porannej dawki leku na ostatniej wizycie (8 tydzień), którą pacjent powinien przyjąć w ośrodku. W przypadku gdy wizyta odbywała się wieczorem, pacjent powinien przyjąć poranną dawkę w domu, a wieczorną w ośrodku. Tabletki przyjmowane były z/bez jedzenia w odstępach 12 godzinnych.

W badaniach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wybór dawek tofacytynibu oparty był na wynikach dotyczących odpowiedzi na leczenie zależnej od dawkowania (remisji klinicznej w 8 tygodniu terapii) uzyskanych przez pacjentów włączonych do próby *Sandborn 2012*, w którym zaobserwowano najwyższy odsetek remisji u chorych z ramion TOF 10 mg BID i TOF 15 mg BID. W związku ze zmianą protokołu badań randomizacja do grupy TOF 15 mg BID zakończyła się przedwcześnie, ponadto dawka ta jest niezgodna z dawkowaniem produktu leczniczego Xeljanz we wnioskowanym wskazaniu opisanym w ChPL (*ChPL Xeljanz 2018*) i nie została uwzględniona w niniejszych analizach. Po przydzieleniu pacjentów do grup TOF 10 mg BID lub PBO każdy z chorych otrzymywał zestaw składający się z trzech butelek zawierających po 90 tabletek ocenianego leku lub dopasowanego pod względem wyglądu placebo (białe, okrągłe tabletki). Każdy zestaw wystarczał na okres leczenia plus jeden dodatkowy tydzień. Chorzy przydzieleni do grup TOF 10 mg BID otrzymywali 2 butelki zawierające tofacytynib w dawce 5 mg i 1 butelka zawierającą placebo, natomiast przydzieleni do grupy PBO 3 butelki, w których znajdowało się wyłącznie placebo. Tabletki przyjmowane były samodzielnie przez pacjentów w domu, z wyjątkiem pierwszej dawki (wizyta 2) oraz wizyt w 2 i 8 tygodniu (wizyta 3 i 5). Pacjenci byli instruowani, by przyjmować po jednej tabletkę z każdej z butelek rano i wieczorem, w odstępach 12 godzinnych – łącznie chory przyjmował 3 tabletki 2 x dziennie, z/bez jedzenia.



W protokołach wszystkich badań włączonych do oceny tofacytynibu w leczeniu indukującym szczegółowo opisano dodatkowe leczenie dozwolone i zabronione przed i w trakcie trwania prób wraz z ramami czasowymi (informacje te przedstawiono również w tabeli poniżej). Ogółem, w trakcie trwania wszystkich badań dozwolone było zastosowanie doustnych preparatów kwasu 5-aminoacetylosalicylowego (5-ASA), sulfasalazyny i doustnych glikokortykosteroidów, a w próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* również przewlekłej antybiotykoterapii stosowanej z powodu WZJG. Niedopuszczalne było stosowanie azatiopryny, 6-merkaptopuryny, metotreksatu, mykofenolanu, takrolimusu, interferonu, leczenia anty-TNF $\alpha$ , leczenia dożylnymi kortykosteroidami lub postaciami doodbytniczymi kortykosteroidów lub preparatów kwasu 5-aminoacetylosalicylowego, podawanie induktorów i inhibitorów CYP3A, a w próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* również cyklosporyny A, leków anty-adhezyjnych i zastosowanie aferezy limfocytów lub selektywnej aferezy granulocytów i monocytów.

We wszystkich włączonych próbach wymagano, by dawkowanie leków stosowanych w terapii WZJG było stałe w czasie skryningu i fazy leczenia zaślepionego. Ponadto określono, że osoby wymagające leczenia ratunkowego lub zwiększenia dawki leków podstawowych (badanie II fazy) lub rozpoczęcia nowych terapii WZJG (próby *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*) powinny zostać wykluczone z dalszego udziału w badaniu.

### **Leczenie podtrzymujące**

W badaniu *OCTAVE Sustain* oceniane dawki leku były tożsame z dawkami ocenianymi w leczeniu indukującym w próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*, a pacjentów przypisano do grupy TOF 5 mg BID, TOF 10 mg BID i do grupy PBO. Każdy z pacjentów otrzymywał zestaw składający się z dwóch butelek zawierających oceniany lek lub dopasowane pod względem wyglądu placebo (białe, okrągłe tabletki), który wystarczał na okres leczenia plus jeden dodatkowy tydzień. Chorzy przydzieleni do grupy TOF 5 mg BID otrzymywali 2 butelki: jedną zawierającą tofacytynib w dawce 5 mg i jedną butelkę zawierającą placebo, pacjenci z grupy TOF 10 mg BID dwie butelki zawierające tofacytynib w dawce 5 mg, a pacjenci z grupy PBO dwie butelki zawierające wyłącznie placebo. Tabletki przyjmowane były samodzielnie przez pacjentów w domu, z jedzeniem lub bez, z wyjątkiem pierwszej dawki w danym dniu w tygodniu 8 (wizyta 3), 24 (wizyta 5) i 52 (wizyta 8), które powinny być przyjęte w ośrodku. Pacjenci byli instruowani, by przyjmować po jednej tabletkę z każdej z butelek rano i wieczorem, w odstępach 12 godzinnych – łącznie chory przyjmował po 2 tabletki 2 × dziennie.

W trakcie trwania badania *OCTAVE Sustain* dozwolone było stosowanie doustnych preparatów kwasu 5-aminoacetylosalicylowego, sulfasalazyny, przewlekłej antybiotykoterapii stosowanej z powodu WZJG. Niedopuszczalne było stosowanie azatiopryny, 6-merkaptopuryny, metotreksatu, cyklosporyny A, mykofenolanu, takrolimusu, interferonu, leczenia anty-TNF $\alpha$ , leczenia dożylnymi kortykosteroidami lub postaciami doodbytniczymi kortykosteroidów lub preparatów kwasu 5-aminoacetylosalicylowego, podawanie induktorów i inhibitorów CYP3A, leków anty-adhezyjnych i zastosowanie aferezy limfocytów lub selektywnej aferezy granulocytów i monocytów.

Podobnie jak w badaniach oceniających tofacytynib w leczeniu indukującym (*OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*) wymagano, by dawkowanie leków stosowanych w terapii WZJG było stale w czasie skryningu i fazy leczenia zaślepionego – wyjątek stanowiły doustne GKS, dla których dopuszczane było zmniejszenie dawki zgodnie z opisanym w protokole schematem. Ponadto określono, że osoby wymagające rozpoczęcia nowych terapii WZJG powinny zostać wykluczone z dalszego udziału w badaniu.

W badaniu *OCTAVE Open* wszyscy chorzy włączeni do próby otrzymywali TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID w postaci tabletek, podawanych bez zaślepienia.

Tabela 20. Opis interwencji stosowanych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu.

	próba II fazy (NCT00787202)	OCTAVE Induction 1 (NCT01465763)	OCTAVE Induction 2 (NCT01458951)	OCTAVE Sustain (NCT01458574)
<b>Leczenie oceniane</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TOF 10 mg lub PBO w postaci tabletek dostarczonych przez sponsora w butelkach zawierających liczbę tabletek na 4 tygodnie terapii</li> <li>• tabletki przyjmowane są samodzielnie przez pacjentów, z wyjątkiem pierwszej dawki w czasie pierwszej wizyty (dzień 1) oraz porannej dawki leku na ostatniej wizycie (8 tydzień), którą pacjent powinien przyjąć w ośrodku; w przypadku gdy wizyta odbywała się wieczorem, pacjent powinien przyjąć poranną dawkę w domu, a wieczorną w ośrodku</li> <li>• tabletki podaje się z/bez jedzenia w odstępach 12 godzinnych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TOF lub PBO w postaci identycznych białych, okrągłych tabletek dostarczonych przez sponsora w butelkach zawierających po 90 tabletek; każdy chory otrzymywał zestaw składający się z 3 butelek, który wystarczał na okres leczenia i jeden dodatkowy tydzień leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>TOF 10 mg</b>: 2 butelki zawierające TOF w dawce 5 mg i 1 butelka zawierająca PBO</li> <li>– <b>PBO</b>: 3 butelki zawierające PBO</li> </ul> </li> <li>• tabletki przyjmowane są samodzielnie przez pacjentów, z wyjątkiem pierwszej dawki (wizyta 2) oraz wizyt w 2 i 8 tygodniu (wizyta 3 i 5)</li> <li>• pacjenci byli instruowani, by przyjmować po jednej tabletkę z każdej z butelek rano i wieczorem, w odstępach 12 godzinnych – łącznie chory przyjmował 3 tabletki 2 × dziennie</li> <li>• tabletki podaje się z/bez jedzenia</li> <li>• w przypadku pominięcia dawki TOF i jeśli odstęp czasowy do następnej dawki wynosił &lt; 6 godzin nie należy przyjmować pominiętej dawki leku</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TOF lub PBO w postaci identycznych białych, okrągłych tabletek dostarczonych przez sponsora w butelkach; każdy chory otrzymywał zestaw składający się z 2 butelek, który wystarczał na okres leczenia i jeden dodatkowy tydzień leczenia</li> <li>• : <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>TOF 5 mg</b>: 1 butelka zawierająca TOF w dawce 5 mg i 1 butelka zawierająca PBO</li> <li>– <b>TOF 10 mg</b>: 2 butelki zawierające TOF w dawce 5 mg</li> <li>– <b>PBO</b>: 2 butelki zawierające PBO</li> </ul> </li> <li>• tabletki przyjmowane są samodzielnie przez pacjentów</li> <li>• pierwsza dawka przypisanego leczenia powinna być przyjęta 12 godzin od ostatniej dawki leków przyjętych w badaniach OCTAVE Induction 1 lub OCTAVE Induction 2, w domu chorego; pierwsze dawki w danym dniu w tygodniu 8 (wizyta 3), 24 (wizyta 5) i 52 (wizyta 8) powinny być przyjęte w ośrodku</li> <li>• pacjenci byli instruowani, by przyjmować po jednej tabletkę z każdej z butelek rano i wieczorem, w odstępach 12 godzinnych – łącznie chory przyjmował 2 tabletki 2 × dziennie</li> <li>• tabletki podaje się z/bez jedzenia</li> <li>• w przypadku pominięcia dawki TOF i jeśli odstęp czasowy do następnej dawki wynosił &lt; 6 godzin nie należy przyjmować pominiętej dawki leku</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TOF lub PBO w postaci identycznych białych, okrągłych tabletek dostarczonych przez sponsora w butelkach; każdy chory otrzymywał zestaw składający się z 2 butelek, który wystarczał na okres leczenia i jeden dodatkowy tydzień leczenia</li> <li>• : <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>TOF 5 mg</b>: 1 butelka zawierająca TOF w dawce 5 mg i 1 butelka zawierająca PBO</li> <li>– <b>TOF 10 mg</b>: 2 butelki zawierające TOF w dawce 5 mg</li> <li>– <b>PBO</b>: 2 butelki zawierające PBO</li> </ul> </li> <li>• tabletki przyjmowane są samodzielnie przez pacjentów</li> <li>• pierwsza dawka przypisanego leczenia powinna być przyjęta 12 godzin od ostatniej dawki leków przyjętych w badaniach OCTAVE Induction 1 lub OCTAVE Induction 2, w domu chorego; pierwsze dawki w danym dniu w tygodniu 8 (wizyta 3), 24 (wizyta 5) i 52 (wizyta 8) powinny być przyjęte w ośrodku</li> <li>• pacjenci byli instruowani, by przyjmować po jednej tabletkę z każdej z butelek rano i wieczorem, w odstępach 12 godzinnych – łącznie chory przyjmował 2 tabletki 2 × dziennie</li> <li>• tabletki podaje się z/bez jedzenia</li> <li>• w przypadku pominięcia dawki TOF i jeśli odstęp czasowy do następnej dawki wynosił &lt; 6 godzin nie należy przyjmować pominiętej dawki leku</li> </ul>
<b>Leczenie dodatkowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>dozwolone</b>: doustne 5-ASA lub sulfasalazyna przyjmowane w stałej dawce przez ≥ 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania i przez czas jego trwania; doustne kortykocy...</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>dozwolone</b>: leki stosowane w terapii WZJG, jeśli były przyjmowane w stabilnej dawce przez określony czas przed przyjęciem pierwszej dawki ocenianego leczenia i których dawka nie ulegała zmianie w czasie trwania badania: doustne 5-ASA lub sulfasalazyna przyjmowane w stałej dawce przez ≥ 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania; przewlekła antybiotykoterapia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>dozwolone</b>: leki stosowane w terapii WZJG, jeśli były przyjmowane w stabilnej dawce przez określony czas przed przyjęciem pierwszej dawki ocenianego leczenia i któ...</li> </ul>	

próba II fazy (NCT00787202)	OCTAVE Induction 1 (NCT01465763)	OCTAVE Induction 2 (NCT01458951)	OCTAVE Sustain (NCT01458574)
<p>steroidy (prednizolon w dawce <math>\leq 30</math> mg/dzień lub mniejszej lub jego ekwiwalent) w stałej dawce przez <math>\geq 2</math> tygodnie przed rozpoczęciem badania; zmniejszenie dawki sterydów było dozwolone o 5 mg w każdym tygodniu do dawki 20 mg, a następnie o 2,5 mg do dawki 0 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>zabronione:</b> AZA, 6-MP i MTX w ciągu 7 dni od pierwszej wizyty, mykofenolan i takrolimus w ciągu 4 tygodni od pierwszej wizyty; IFN w ciągu 8 tygodni od pierwszej wizyty i anty-TNF<math>\alpha</math> w ciągu 8 tygodni od pierwszej wizyty; leczenie dożylnymi kortykosteroidami lub postaciami doodbytniczymi kortykosteroidów lub 5-ASA w ciągu 2 tygodni od pierwszej wizyty; jednoczesne podawanie induktorów CYP3A i umiarkowanie silnych inhibitorów CYP3A o działaniu ogólnoustrojowym w czasie trwania badania</li> </ul>	<p>z powodu WZJG (np. metronidazol, rifaksymina) po wykazaniu, że były one przyjmowane w stałej dawce przez <math>\geq 2</math> tygodnie przed rozpoczęciem badania; doustne GKS w dawce do 25 mg/dzień doustnego prednizonu lub jego ekwiwalentu i do 9 mg/dzień budezonidu po wykazaniu, że były one przyjmowane w stałej dawce przez <math>\geq 2</math> tygodnie przed rozpoczęciem badania (pacjenci przyjmujący <math>&gt; 20</math> mg/dzień doustnych GKS mogli zmniejszać dawkę do 20 mg/dzień po decyzji badacza począwszy od 5 tygodnia, po wykazaniu, że wynik cząstkowy wg skali Mayo <math>\leq 2</math>, przy braku pojedynczych wyników <math>&gt; 1</math> i wyniku dla podskali oceniającej krwawienie z odbytu nie wzrastał <math>&gt;0</math> w 4 tygodniu; jeśli pacjent doświadczył pogorszenia oznak lub objawów WZJG, które w opinii badacza miały związek z zmniejszeniem dziennej dawki GKS, należy przywrócić poprzednie dawkowanie a w dalszym okresie leczenia indukującego niedozwolone jest powtórne zmniejszenie dawki tych leków u tego chorego)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>zabronione:</b> AZA, 6-MP i MTX w ciągu 2 tygodni od pierwszej wizyty, CysA, mykofenolan i takrolimus w ciągu 8 tygodni od pierwszej wizyty; IFN w ciągu 8 tygodni od pierwszej wizyty; anty-TNF<math>\alpha</math> (IFX, ADA, cetrolizumab) w ciągu 8 tygodni od pierwszej wizyty; dożylnymi kortykosteroidami lub postaciami doodbytniczymi kortykosteroidów lub 5-ASA w ciągu 1 roku przed pierwszą wizytą; leki anty-andhezyjne (np. natalizumab lub leki w trakcie badań klinicznych) w ciągu ostatnich 12 miesięcy; pacjenci otrzymujący wcześniej aferezę limfocytów lub selektywną aferezę granulocytów i monocytów (np. Cellsorba®) w ciągu 12 miesięcy od pierwszej wizyty; przyjmowanie umiarkowanie silnych induktorów i inhibitorów CYP3A powinno zostać przerwane na 28 dni lub 5 okresów półtrwania (w zależności które dłuższe) przed przyjęciem pierwszej dawki leków aż do zakończenia pełnego okresu obserwacji</li> </ul>		<p>rych dawka nie ulegała zmianie w czasie trwania badania (z wyjątkiem doustnych GKS): doustne 5-ASA lub sulfasalazyna; przewlekła antybiotykoterapia z powodu WZJG (np. metronidazol, rifaksymina); doustne GKS w dawce do 25 mg/dzień doustnego prednizonu lub jego ekwiwalentu i do 9 mg/dzień budezonidu z obowiązkowym zmniejszeniem ich dawkowania zgodnie z następującym schematem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– konwencjonalne doustne GKS: dzienna dawka prednizonu lub jego ekwiwalentu powinna być zmniejszana o 5 mg/tydzień do osiągnięcia dawki 20 mg/dzień, a następnie o 2,5-5,0 mg/tydzień do osiągnięcia dawki 0 mg;</li> <li>– doustny budezonid: dzienna dawka powinna być zmniejszana o 3 mg/ 3 tygodnie aż do zaprzestania stosowania</li> <li>– jeśli pacjent doświadczył pogorszenia oznak lub objawów WZJG, które w opinii badacza miały związek z zmniejszeniem dziennej dawki GKS, należy jednocześnie przywrócić poprzednie dawkowanie a w dalszym okresie leczenia wznowić e zmniejszanie dawki tych leków aż do osiągnięcia stanu niezależności od GKS</li> <li>• <b>zabronione</b> (w okresie leczenia z podwójnym zaślepieniem): AZA, 6-MP i MTX, CysA, mykofenolan i takrolimus; IFN; anty-TNF<math>\alpha</math> (IFX, ADA, cetrolizumab); dożylnymi kortykosteroidami lub postaciami doodbytniczymi kortykosteroidów lub 5-ASA; leki anty-andhezyjne (np. natalizumab lub inne leki); afereza limfocytów lub selektywna afereza granulocytów i monocytów (np. Cellsorba®); umiarkowanie silne induktory i inhibitory CYP3A aż do zakończenia pełne-</li> </ul>

	próba II fazy (NCT00787202)	OCTAVE Induction 1 (NCT01465763)	OCTAVE Induction 2 (NCT01458951)	OCTAVE Sustain (NCT01458574)
				go okresu obserwacji
<b>Modyfikacja lub zakończenie leczenia z powodu AEs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dawkowanie leków podstawowych stosowanych w terapii WZJG nie powinno ulegać zmianie w czasie skryningu i fazy leczenia zaślepionego</li> <li>osoby wymagające leczenia ratunkowego lub zwiększenia dawki leków podstawowych stosowanych w terapii WZJG powinny zostać wykluczone z udziału w badaniu, a właściwe leczenie powinno zostać zastosowane wg wyboru badacza</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dawkowanie leków podstawowych stosowanych w terapii WZJG nie powinno ulegać zmianie w czasie skryningu i fazy leczenia zaślepionego</li> <li>osoby wymagające zastosowania nowych terapii WZJG powinny zostać wykluczone z udziału w badaniu, a właściwe leczenie powinno zostać zastosowane wg wyboru badacza</li> </ul>		
ADA	adalimumab;		GGN	górną granicę normy;
ALT	aminotransferaza alaninowa;		GKS	glikokortykosteroidy;
ANC	całkowita liczba neutrofilów (z ang. <i>absolute neutrophil count</i> );		HBV	wirus zapalenia wątroby typu B;
AST	aminotransferaza asparaginianowa;		IFX	infliksymab;
AZA	azatiopryna;		MTX	metotreksat;
CysA	cyklosporyna A;		WBC	leukocyty, krwinki białe (z ang. <i>white blood cells</i> );
EBV	wirus Epsteina-Barr;		WZJG	wrzdziejące zapalenie jelita grubego;
eGFR	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> );		QTcF	odstęp QT;
EKG	elektrokardiogram;		5-ASA	preparaty kwasu 5-aminosalicylowego;
			6-MP	6-merkaptopuryna.

Tabela 21. Opis interwencji stosowanych w badaniu *OCTAVE Open*, włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu.

Leczenie	<i>OCTAVE Open</i> (NCT01470612)
Leczenie oceniane	TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID w postaci tabletek, podawanych bez zaślepienia
Leczenie dodatkowe	bd.
Modyfikacja lub zakończenie leczenia z powodu AEs	bd.

## 5.4 Porównanie populacji badań uwzględnionych w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu z wnioskowanym programem lekowym

W ramach wnioskowanego programu lekowego do leczenia tofacytynibem kwalifikowani będą pacjenci od 18 roku życia z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:

- 1) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), (ocena > 6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥18 r.ż.), lub
- 2) nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, lub
- 3) mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-MP lub AZA.

W kryteriach włączenia do wnioskowanego programu lekowego zdefiniowano pacjentów z ciężką postacią WZJG jako osoby dorosłe charakteryzujące się wynikiem > 6 punktów w skali Mayo. Do badań klinicznych kwalifikowani byli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią WZJG, definiowaną jako wynik w skali Mayo ≥ 6 punktów, w tym ≥ 2 w podskali kolonoskopowej. Należy także zauważyć, że średni wynik w skali Mayo wśród pacjentów włączonych do prób wynosił ok. 8 punktów, co świadczy o ciężkiej postaci choroby. Dodatkowo w badaniach wymagano, aby nasilenie WZJG oceniane było nie tylko na podstawie obrazu klinicznego, ale także w badaniu endoskopowym z częściowym, endoskopowym wynikiem skali Mayo ≥ 2, co świadczy o zastosowaniu bardziej szczegółowych kryteriów potwierdzających ciężkość choroby niż we wnioskowanym programie lekowym.

W badaniach włączonych do analizy brali udział pacjenci po niepowodzeniu leczenia standardowego (rozumianego jako niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja kortykosteroidów, 6-merkaptopuryny, azatiopryny). Wyjątkiem było badanie *Sandborn 2012*, w którym nie wymagano wcześniejszego niepowodzenia leczenia w kryteriach włączenia, jednak analizując charakterystyki wyjściowe pacjentów zauważalnym jest, że u większości pacjentów stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia (anty-TNF, kortykosteroidów, immunosupresantów). Ponadto badanie to było najmniejszą pod względem liczebności próbą włączoną do analizy, a wnioskowanie dla tofacytynibu oparte jest głównie o wyniki z pozostałych prób III fazy. W żadnej z prób nie wprowadzono kryterium selekcji dotyczącego przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny, jedynie w kryteriach dla badań *Sandborn 2012*, *OCTAVE Induction 1 i 2* zaznaczono, że zabronione było rozpoczynanie leczenia cyklosporyną (i

innymi lekami immunosupresyjnymi) w okresie 8 tyg. przed rozpoczęciem badania. Ograniczenie to dotyczy jednak także innych badań klinicznych włączonych do porównania pośredniego przeprowadzonych dla leków biologicznych refundowanych obecnie w polskich warunkach.

Pozostałe kryteria włączenia i wykluczenia do wnioskowanego programu lekowego obejmują przeciwwskazania do stosowania tofacytynibu i zostały one uwzględnione we wszystkich włączonych próbach.

W terapii WZIG wyróżnia się dwie fazy leczenia: indukującego i podtrzymującego. We wnioskowanym programie faza leczenia indukującego będzie trwała do 8 tygodni, a następnie następować będzie ocena odpowiedzi na leczenie, którą zdefiniowano jako zmniejszenie aktywności choroby o  $\geq 3$  punkty w skali Mayo. Włączone do analizy próby oceniały skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tofacytynibu w leczeniu indukującym (*Sandborn 2012, OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2*) oraz podtrzymującym (*OCTAVE Sustain*). Warunkiem rozpoczęcia leczenia podtrzymującego w ramach próby *OCTAVE Sustain* było uzyskanie odpowiedzi klinicznej w 8 tygodniu trwania leczenia indukującego w próbach *OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2*, gdzie odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako zmniejszenie punktacji w skali Mayo o  $\geq 3$  punkty i o  $\geq 30\%$  wartości wyjściowej oraz zmniejszenie punktacji w podskali krwawienia z odbytu o  $\geq 1$  punkt lub punktacja w podskali krwawienia z odbytu  $\leq 1$ . Zauważalnym jest, że przyjęte we włączonych próbach kryteria odpowiedzi na leczenie są bardziej szczegółowe niż te we wnioskowanym programie lekowym, a więc wyniki analizy mogą mieć charakter bardziej konserwatywny.

Z uwagi na powyższe należy przyjąć, że populacja w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu odpowiada populacji chorych, którzy będą włączani do wnioskowanego programu lekowego.

Tabela 22. Zgodność populacji w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu z wnioskowanym programem lekowym.

Kryteria włączenia do programu lekowego [PL]	<i>Sandborn 2012</i>	<i>OCTAVE Induction 1</i>	<i>OCTAVE Induction 2</i>	<i>OCTAVE Sustain</i>
Potwierdzone rozpoznanie WZIG	+	+	+	+
Ciężka postać choroby (> 6 punktów w skali Mayo)	+	+	+	+

- do badań włączano chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią WZIG, definiowaną jako wynik w skali Mayo  $\geq 6$  punktów, w tym  $\geq 2$  w podskali kolonoskopowej; a średni wynik w skali Mayo wynosił ok. 8 punktów;
- ciężka postać WZIG potwierdzona nie tylko w obrazie klinicznym, ale też potwierdzona w badaniu endoskopowym (częściowy, endoskopowy wynik skali Mayo  $\geq 2$ ) – bardziej szczegółowa i obiektywna ocena ciężkości



Kryteria włączenia do programu lekowego [PL]	Sandborn 2012	OCTAVE Induction 1	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Sustain
Dorośli obojga płci	+	+	+	+
Leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:	+/-	+	+	+
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie GKS i 6-MP lub AZA, lub</li> <li>▪ nietolerujący leczenia GKS i 6-MP lub AZA, lub</li> <li>▪ mający przeciwwskazania do leczenia GKS i 6-MP lub AZA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ w żadnym z badań nie wprowadzono kryterium selekcji dotyczącego przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny – w kryteriach badań <i>Sandborn 2012</i>, <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>2</i> zaznaczono jedynie, że zabronione było rozpoczynanie leczenia cyklosporyną (i innymi lekami immunosupresyjnymi) w okresie 8 tyg. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>▪ do badań włączano chorych z niepowodzeniem <math>\geq 1</math> wcześniejszego standardowego leczenia (rozumianego jako niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja GKS, 6-MP, AZA), wyjątkiem było badanie <i>Sandborn 2012</i>, w którym nie wymagano wcześniejszego niepowodzenia leczenia, aczkolwiek u większości stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia: anty-TNF (22%), GKS (25%), immunosupresantów (44%); badanie <i>Sandborn 2012</i> było małym liczebnie badaniem RCT (N = 81, najmniejszym z grupy badań RCT dla tofacytynibu), główne wyniki dotyczące wnioskowania dla tofacytynibu pochodzą z pozostałych badań III fazy</li> </ul>			
<b>Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie</b>				
nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze	+	+	+	+
ciężkie zakażenia wirusowe, grzybicze lub bakteryjne	+	+	+	+
zaburzenia/choroby głównych narządów wewnętrznych, tj. umiarkowana lub ciężka niewydolność mięśnia sercowego, niestabilna choroba wieńcowa, przewlekła niewydolność oddechowa, przewlekła niewydolność nerek, przewlekła niewydolność wątroby, zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół, choroba alkoholowa, poalkoholowe uszkodzenie wątroby lub każda czynna postępująca choroba wątroby	+	+	+	+
ciąża lub karmienie piersią	+	+	+	+
rozpoznanie stanów przednowotworowych lub nowotworów złośliwych, również w okresie 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu	+	+	+	+
powikłania wymagające innego postępowania (np. leczenia operacyjnego)	+	+	+	+
<b>Kryteria rozpoczęcia leczenia podtrzymującego</b>				
	+	+	+	+
Odpowiedź na leczenie indukujące w 8 tygodniu, definiowana jako zmniejszenie aktywności choroby o $\geq 3$ punkty w skali Mayo	Brak leczenia podtrzymującego, badanie oceniało tylko etap leczenia indukującego (8 tyg.), odpowiedź kliniczną oceniano w 8 tyg. Odpowiedź na leczenie w 8 tyg. uzyskało ▪ TOF: 61% ▪ PBO: 42%	Brak leczenia podtrzymującego, badanie oceniało tylko etap leczenia indukującego (8 tyg.), odpowiedź kliniczną oceniano w 8 tyg. Chorzy ( <u>z grup TOF i PBO</u> ) uzyskujący odpowiedź na leczenie kontynuowali leczenie	Brak leczenia podtrzymującego, badanie oceniało tylko etap leczenia indukującego (8 tyg.), odpowiedź kliniczną oceniano w 8 tyg. Chorzy ( <u>z grup TOF i PBO</u> ) uzyskujący odpowiedź na leczenie kontynuowali leczenie	Chorzy uzyskujący w 8 tyg. odpowiedź kliniczną na leczenie w badaniach <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>2</i> rozpoczynali leczenie podtrzymujące w badaniu <i>OCTAVE Sustain</i> .

Kryteria włączenia do programu lekowego [PL]	<i>Sandborn 2012</i>	<i>OCTAVE Induction 1</i>	<i>OCTAVE Induction 2</i>	<i>OCTAVE Sustain</i>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem: 49%</li> </ul>	podtrzymujące w badaniu <i>OCTAVE Sustain</i>  Odpowiedź na leczenie w 8 tyg. uzyskało <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TOF: 60%</li> <li>▪ PBO: 33%</li> <li>▪ Ogółem: 55%</li> </ul>	podtrzymujące w badaniu <i>OCTAVE Sustain</i>  Odpowiedź na leczenie w 8 tyg. uzyskało <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TOF: 61%</li> <li>▪ PBO: 42%</li> <li>▪ Ogółem: 49%</li> </ul>	
Definicja odpowiedzi klinicznej: zmniejszenie punktacji w skali Mayo o $\geq 3$ punkty i o $\geq 30\%$ wartości wyjściowej oraz zmniejszenie punktacji w podskali krwawienia z odbytu o $\geq 1$ punkt lub punktacja w podskali krwawienia z odbytu $\leq 1$ ;  Definicja odpowiedzi bardziej szczegółowa i obiektywna niż w PL, wyniki mogą mieć charakter konserwatywny				

TOF – tofacytynib, VDZ – wedolizumab, IFX- infliksymab,  
AZA – azatiopryna, 6-MP – 6-merkaptopuryna, GKS – kortykosteroidy.

## 5.5 Skuteczność kliniczna

### 5.5.1 Leczenie indukujące

Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych w ramach oceny skuteczności stosowania tofacytynibu w leczeniu indukującym u chorych na WZJG przedstawiono w rozdziałach poniżej. W ramach analizy porównano tofacytynib w dawce 10 mg podawany dwa razy dziennie (TOF 10 mg BID) z placebo podawanym dwa razy dziennie (PBO BID), w miarę możliwości prezentując obliczenia własne oraz obliczenia wykonane przez autorów publikacji, co zostało odpowiednio zaznaczone w opisie.

W badaniu *Sandborn 2012* w ramach predefiniowanej analizy podstawowej dla głównych (odpowieź kliniczna) i dodatkowych punktów końcowych (remisja kliniczna, odpowiedź endoskopowa, remisja endoskopowa), nie uwzględniano pacjentów, dla których brak danych wynikał z przyczyn innych niż niedostateczna odpowiedź na leczenie lub AEs związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. W przypadku prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* w ramach analiz podstawowych przedstawiano wyniki oceny prowadzonej centralnie, a dodatkowo uwzględniono wyniki oceny prowadzonej lokalnie, przez badaczy w danym ośrodku.

#### 5.5.1.1 Odpowiedź na leczenie

##### 5.5.1.1.1 Odpowiedź kliniczna

We wszystkich włączonych do raportu badaniach przedstawiono wyniki oceny odpowiedzi klinicznej. Zarówno w próbie II fazy *Sandborn 2012*, jak i próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* (*Sandborn 2017*) odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako obniżenie wartości wyniku w skali Mayo o  $\geq 3$

punkty i o  $\geq 30\%$  w stosunku do wartości wyjściowej przy jednoczesnym obniżeniu wartości w podskali krwawienia z odbyticy o  $\geq 1$  punkt lub uzyskanie całkowitego wyniku 0 lub 1 w podskali krwawienia z odbyticy.

W przypadku prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* uzyskanie odpowiedzi klinicznej w 8 tygodniu terapii było podstawowym kryterium rozpoczęcia leczenia podtrzymującego w ramach próby *OCTAVE Sustain*. We wnioskowanym programie lekowym kryterium rozpoczęcia leczenia podtrzymującego stanowi uzyskanie odpowiedzi na leczenie indukujące w 8 tygodniu, którą zdefiniowano jako zmniejszenie aktywności choroby o  $\geq 3$  punkty w skali Mayo. Definicja odpowiedzi w badaniach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* włączonych do analizy jest więc bardziej szczegółowa niż w proponowanym programie lekowym, a tym samym wyniki analizy mogą być konserwatywne.

Autorzy publikacji *Sandborn 2012* przedstawili wyniki w dwóch wariantach – analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości, w której w grupie placebo uwzględniono 5 chorych, którzy zostali wykluczeni z badania z przyczyn niezwiązanych z leczeniem i których traktowano jako pacjentów uzyskujących odpowiedź kliniczną. Dla badania *Sandborn 2012* odnaleziono również wyniki kolejnej analizy wrażliwości zamieszczone w dokumencie *Pfizer 2014*, w której nie uwzględniono chorych z brakiem danych dla 8 tyg. terapii wynikających z przyczyn inne niż niepowodzenie leczenia. Z kolei dla prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wyniki przedstawiono zarówno dla oceny wykonywanej centralnie (*Sandborn 2017*), jak i przez lokalnie, w ośrodkach prowadzących badania (*Feagan 2016*). Odnalezione wyniki podsumowano w tabeli poniżej, wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 23. Odpowiedź kliniczna; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* oraz badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%) (95% CI)	N	n (%) (95% CI)		
<b>analiza podstawowa</b>							
<i>Sandborn 2012</i>	8 tygodni	33	20 (61%) (95% CI: 44; 77),	48	20 (42%) (95% CI: 28; 56)	1,45 (0,94; 2,24) p = 0,0901	0,19 (-0,03; 0,41) p = 0,0877
<b>analiza wrażliwości nr. 1<sup>1</sup></b>							
<i>Sandborn 2012</i>	8 tygodni	33	20 (60,6%)	48	25 (52,1%)	1,16 (0,79; 1,71) p = 0,4420	0,09 (-0,13; 0,30) p = 0,4447
<b>analiza wrażliwości nr. 2<sup>2</sup></b>							
<i>Sandborn 2012</i> ( <i>Pfizer 2014</i> )	8 tygodni	30	19 (63,3%)	40	19 (47,5%)	1,33 (0,87; 2,04) p = 0,1842	0,16 (-0,07; 0,39) p = 0,1805

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%) (95% CI)	N	n (%) (95% CI)		
<b>ocena centralna</b>							
<i>OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)</i>	8 tygodni	476	285 (59,9%)	122	40 (32,8%)	<b>1,83 (1,40; 2,38)</b> p < 0,0001	<b>0,27 (0,18; 0,37)</b> NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
<i>OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)</i>	8 tygodni	429	236 (55,0%)	112	32 (28,6%)	<b>1,93 (1,42; 2,61)</b> p < 0,0001	<b>0,26 (0,17; 0,36)</b> NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
<b>ocena lokalna</b>							
<i>OCTAVE Induction 1 (Feagan 2016)</i>	8 tygodni	476	289 (60,7%)	122	42 (34,4%)	<b>1,76 (1,37; 2,28)</b> p < 0,0001	<b>0,26 (0,17; 0,36)</b> NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
<i>OCTAVE Induction 2 (Feagan 2016)</i>	8 tygodni	429	249 (58,0%)	112	33 (29,5%)	<b>1,97 (1,46; 2,65)</b> p < 0,0001	<b>0,29 (0,19; 0,38)</b> NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 w analizie wrażliwości w grupie PBO uwzględniono 5 chorych, którzy zostali wykluczeni z badania z przyczyn niezwiązanych z leczeniem i których traktowano jako pacjentów uzyskujących odpowiedź kliniczną;

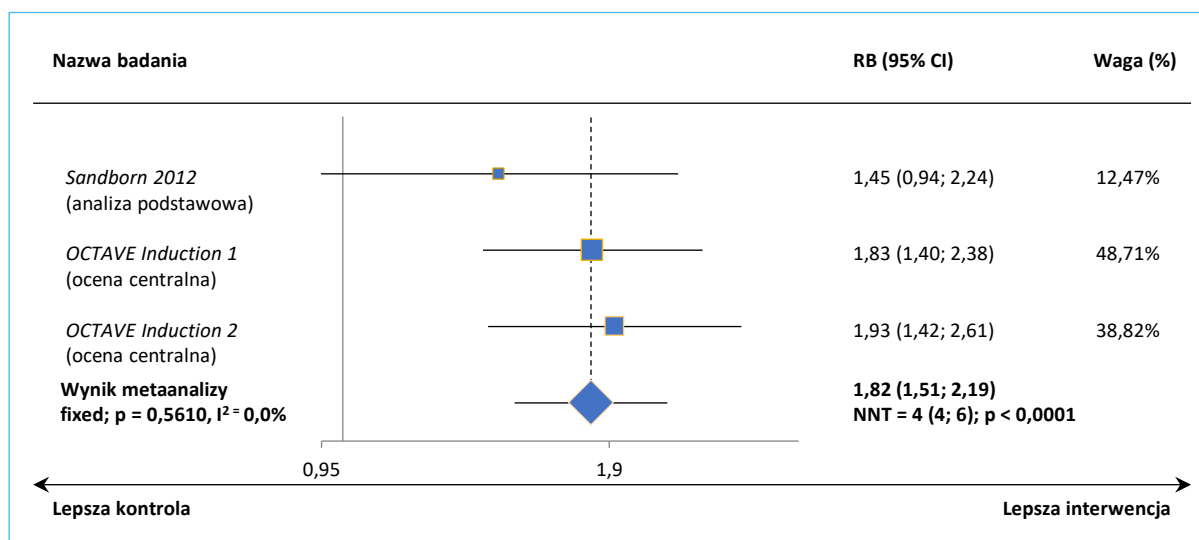
2 w analizie wrażliwości nie uwzględniono chorych z brakiem danych dla 8 tyg. terapii wynikających z przyczyn inne niż niepowodzenie leczenia np. wykluczenie z badania niezaklasyfikowane jako niepowodzenie leczenia, wizytę poza predefiniowanym przedziałem czasowym.

W 8 tygodniu trwania próby *Sandborn 2012* odpowiedź kliniczną na leczenie odnotowano u 20 pacjentów (61%) [(95% CI: 44; 77)] z grupy TOF 10 mg BID i 20 pacjentów (42% [(95% CI: 28; 56)]) pacjentów z grupy PBO BID, jednak korzyść względna wynikająca z osiągnięcia tego punktu końcowego dla porównania TOF 10 mg BID vs PBO BID nie była znamienna statystycznie, RB = 1,45 (95% CI: 0,94; 2,24), p = 0,0901. Przeprowadzone przez autorów publikacji *Sandborn 2012* i *Pfizer 2014* analizy wrażliwości potwierdziły powyższe wnioskowanie.

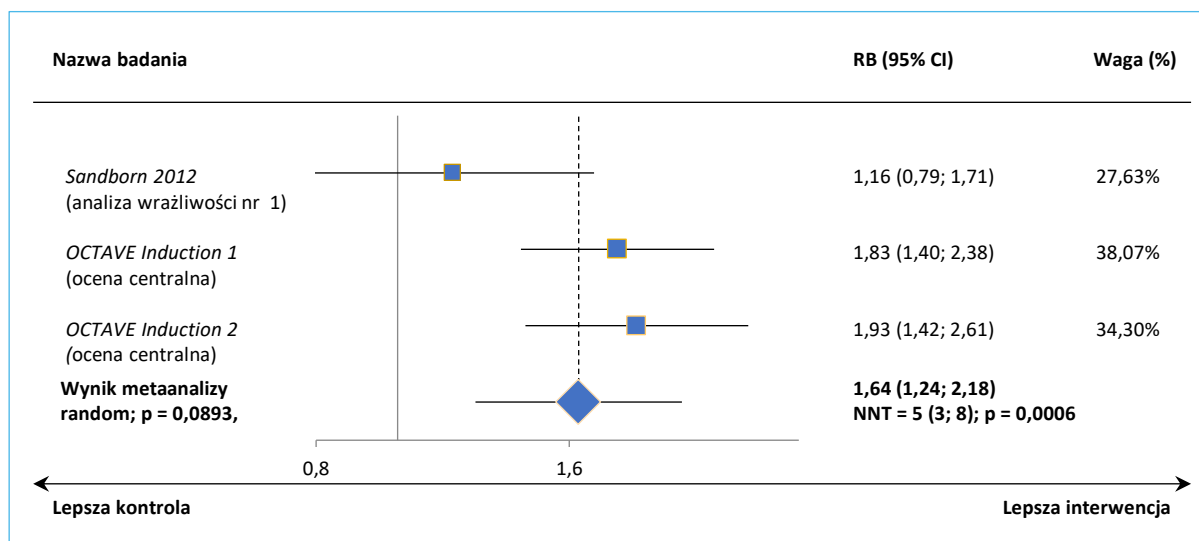
Prawdopodobieństwo osiągnięcia odpowiedzi klinicznej w 8 tygodniu terapii w próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* oparte o wyniki oceny prowadzonej centralnie było istotnie wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg w porównaniu do placebo, RB = 0,83 (95% CI: 1,40; 2,38), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p < 0,0001 dla badania *OCTAVE Induction 1* i RB = 1,93 (95% CI: 1,42; 2,61), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p < 0,0001 dla badania *OCTAVE Induction 2*. Analiza w oparciu o wyniki oceny prowadzonej lokalnie potwierdza powyższe wnioskowanie, przy nieznacznie wyższych odsetkach chorych uzyskujących odpowiedź kliniczną, RB = 1,76 (95% CI: 1,37; 2,28), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p < 0,0001 dla badania *OCTAVE Induction 1* i RB = 1,97 (95% CI: 1,46; 2,65), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p < 0,0001 dla badania *OCTAVE Induction 2*.

W wyniku metaanalizy danych z powyższych badań przeprowadzonej z zastosowaniem modelu efektów stałych (ze względu na nieistotną heterogeniczność danych,  $p = 0,5610$ ) wykazano istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi klinicznej, uwzględniając wyniki oceny prowadzonej centralnie w próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* i dane dla analizy podstawowej z publikacji *Sandborn 2012*:  $RB = 1,82$  (95% CI: 1,51; 2,19),  $NNT = 4$  (95% CI: 4; 6);  $p < 0,0001$  lub dla analizy wrażliwości nr 1 z publikacji *Sandborn 2012*:  $RB = 1,82$  (95% CI: 1,51; 2,19),  $NNT = 4$  (95% CI: 4; 6);  $p < 0,0001$  lub dla analizy wrażliwości nr 1 z dokumentu *Pfizer 2014*:  $RB = 1,80$  (95% CI: 1,50; 2,17),  $NNT = 4$  (95% CI: 4; 6);  $p < 0,0001$ . Wyniki metaanaliz przedstawiono na wykresach poniżej.

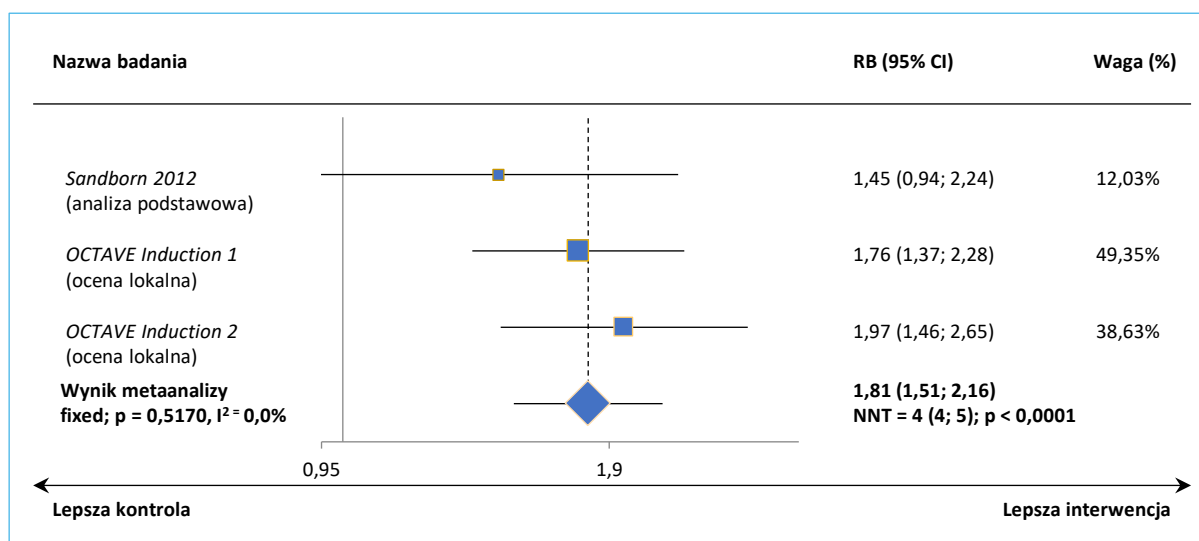
Wykres 4. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi klinicznej, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* (analiza podstawowa) i badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* (ocena centralna).



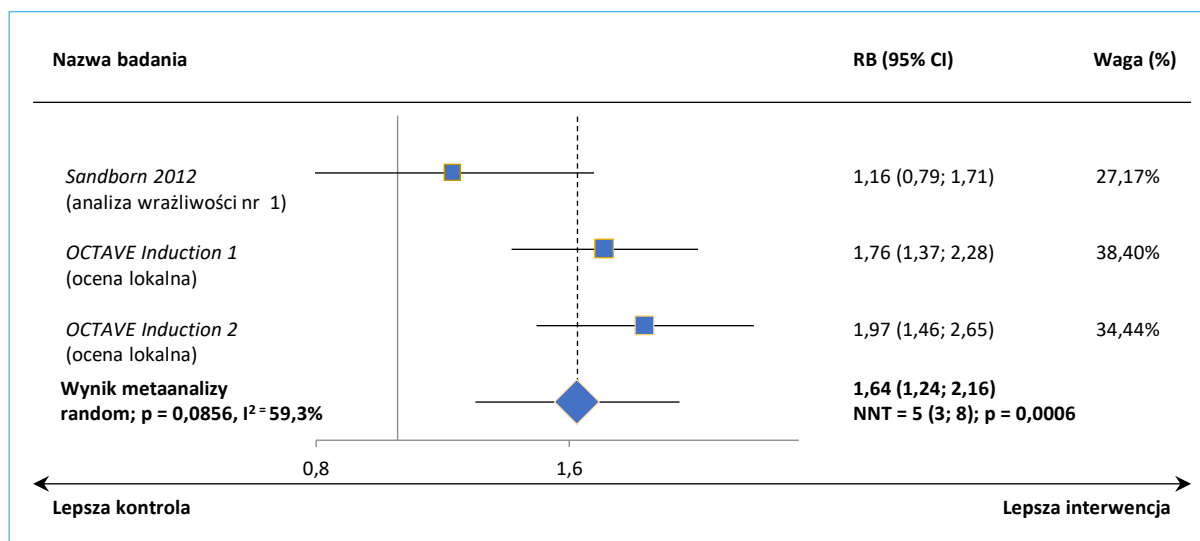
Wykres 5. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi klinicznej, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* (analiza wrażliwości nr 1) i badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* (ocena centralna).



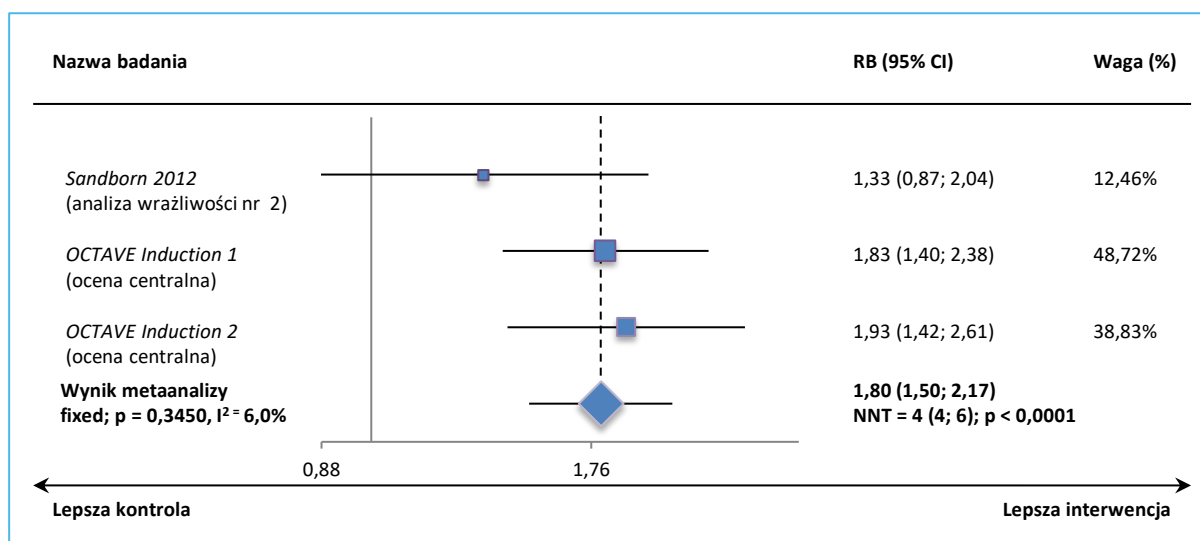
Wykres 6. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi klinicznej, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* (analiza podstawowa) i badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* (ocena lokalna).



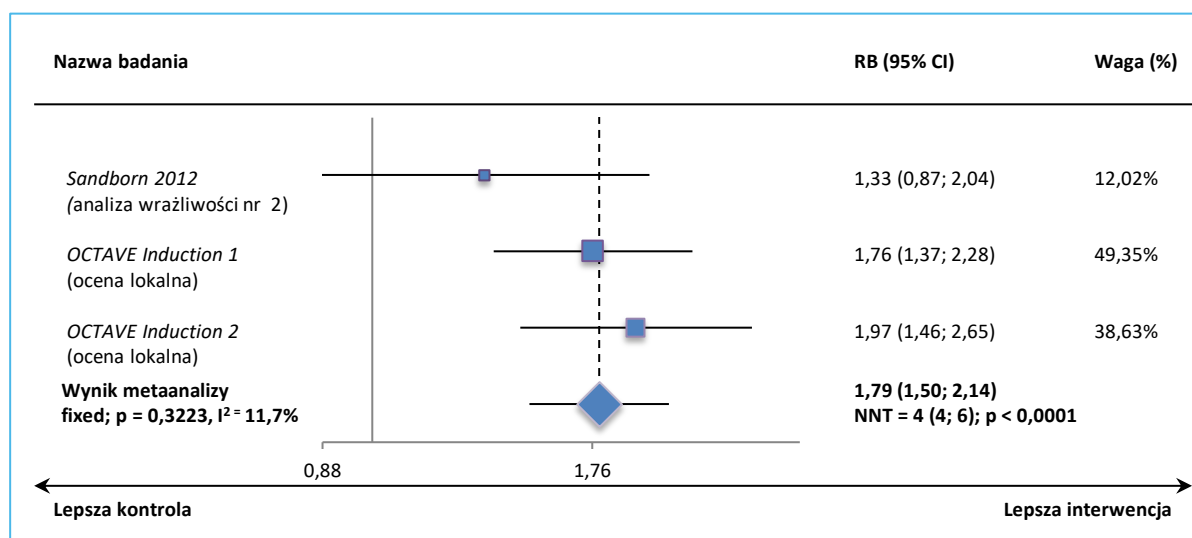
Wykres 7. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi klinicznej, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* (analiza wrażliwości nr 1) i badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* (ocena lokalna).



Wykres 8. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi klinicznej, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* (analiza wrażliwości nr 2) i badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* (ocena centralna).



Wykres 9. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi klinicznej, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* (analiza wrażliwości nr 2) i badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* (ocena lokalna).



#### 5.5.1.1.1 Odpowiedź kliniczna – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie

Wyniki analizy w podgrupach wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie odnaleziono w publikacji głównej do próby *Sandborn 2012* oraz w doniesieniu konferencyjnym *D'Haens 2016* dla chorych z badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*. W doniesieniu konferencyjnym *D'Haens 2016* dane analizowano zbiorczo dla obu badań, w populacji ITT (*full analysis set*) z imputacją danych dla osób bez odpowiedzi klinicznej.

Tabela 24. Odpowiedź kliniczna – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* oraz badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	
		N	n (%)	N	n (%)			
<b>chorzy wcześniej leczeni anty-TNF</b>								
<i>Sandborn 2012</i>	<i>Sandborn 2012</i>	8 tygodni	33	6 (18,2%*)	48	5 (10,4%*)	1,75 (0,58; 5,25) $p = 0,3214$	0,08 (-0,08; 0,24) $p = 0,3337$
	<i>Pfizer 2014<sup>1</sup></i>	8 tygodni	10	6 (60,0%)	13	5 (38,5%)	1,56 (0,66; 3,66) $p = 0,3073$	0,22 (-0,19; 0,62) $p = 0,2945$
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>D'Haens 2016</i> )	8 tygodni	488	254 (52,0%)	130	29 (22,3%)	<b>2,33 (1,67; 3,25)</b> $p < 0,0001$	<b>0,30 (0,21; 0,38)</b> NNT = 4 (3; 5) $p < 0,0001$	



Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	
		N	n (%)	N	n (%)			
<b>chorzy wcześniej nieleczeni anty-TNF</b>								
Sandborn 2012	Sandborn 2012	8 tygodni	33	14 (42,4%*)	48	15 (31,3%*)	1,36 (0,76; 2,42) p = 0,2999	0,11 (-0,10; 0,33) p = 0,3052
	Pfizer 2014 <sup>1</sup>	8 tygodni	20	13 (65,0%)	27	14 (51,9%)	1,25 (0,77; 2,04) p = 0,3614	0,13 (-0,15; 0,41) p = 0,3599
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (D'Haens 2016)	8 tygodni	417	267 (64,0%)	104	43 (41,3%)	<b>1,55 (1,22; 1,97)</b> <b>p = 0,0004</b>	<b>0,23 (0,12; 0,33)</b> <b>NNT = 5 (4; 9)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	
<b>chorzy z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia anty-TNF</b>								
Sandborn 2012 (Pfizer 2014 <sup>1</sup> )	8 tygodni	6	3 (50,0%)	11	4 (36,4%)	1,38 (0,45; 4,21) p = 0,5769	0,14 (-0,35; 0,63) p = 0,5861	
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (D'Haens 2016)	8 tygodni	465	237 (51,0%)	124	29 (23,4%)	<b>2,18 (1,57; 3,03)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>0,28 (0,19; 0,36)</b> <b>NNT = 4 (3; 6)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	
<b>chorzy bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia anty-TNF</b>								
Sandborn 2012 (Pfizer 2014 <sup>1</sup> )	8 tygodni	24	16 (66,7%)	29	15 (51,7%)	0,78 (0,49; 1,22) p = 0,2704	-0,15 (-0,41; 0,11) p = 0,2637	
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (D'Haens 2016)	8 tygodni	440	284 (64,5%)	110	43 (39,1%)	<b>1,65 (1,29; 2,11)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>0,25 (0,15; 0,36)</b> <b>NNT = 4 (3; 7)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	
<b>chorzy z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia anty-TNF – pierwotny brak odpowiedzi</b>								
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (D'Haens 2016)	8 tygodni	253	116 (45,8%)	74	19 (25,7%)	<b>1,79 (1,18; 2,69)</b> <b>p = 0,0056</b>	<b>0,20 (0,08; 0,32)</b> <b>NNT = 5 (4; 12)</b> <b>p = 0,0007</b>	
<b>chorzy z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia anty-TNF – wtórny brak odpowiedzi</b>								
OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (D'Haens 2016)	8 tygodni	187	102 (54,5%)	43	9 (20,9%)	<b>2,61 (1,44; 4,73)</b> <b>p = 0,0016</b>	<b>0,34 (0,20; 0,48)</b> <b>NNT = 3 (3; 6)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	
<b>chorzy z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia immunosupresyjnego</b>								
Sandborn 2012 (Pfizer 2014 <sup>1</sup> )	8 tygodni	15	9 (60,0%)	17	6 (35,3%)	1,70 (0,79; 3,65) p = 0,1739	0,25 (-0,09; 0,58) p = 0,1499	
<b>chorzy bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia immunosupresyjnego</b>								
Sandborn 2012 (Pfizer 2014 <sup>1</sup> )	8 tygodni	15	10 (66,7%)	23	13 (56,5%)	1,18 (0,71; 1,96) p = 0,5229	0,10 (-0,21; 0,41) p = 0,5252	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 w analizie wrażliwości nie uwzględniono chorych z brakiem danych dla 8 tyg. terapii wynikających z przyczyn inne niż niepowodzenie leczenia np. wykluczenie z badania niezaklasyfikowane jako niepowodzenie leczenia, wizytę poza predefiniowanym przedziałem czasowym.

W 8 tygodniu trwania próby Sandborn 2012 odpowiedź kliniczną na leczenie odnotowano u zbliżonych odsetków chorych z grupy TOF 10 mg BID i PBO BID bez względu na wcześniejsze stosowanie lub nie

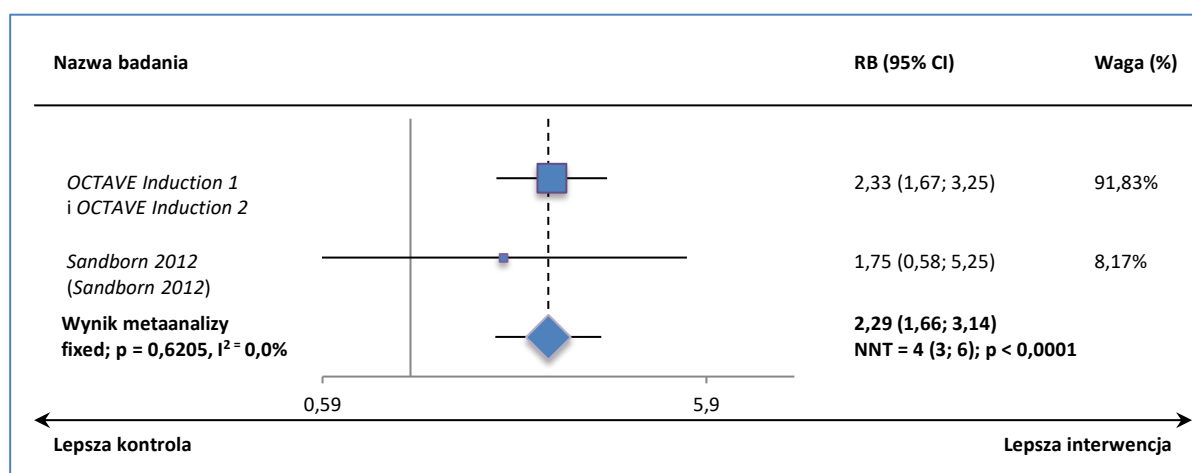
leczenia anty-TNF, a korzyść względna wynikająca z osiągnięcia tego punktu końcowego dla porównania TOF 10 mg BID vs PBO BID nie była znamienne statystycznie.

W przypadku prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* przeprowadzone analizy dodatkowe w podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na wcześniej otrzymywane leczenie lub jego niepowodzenie potwierdziły wnioskowanie z analizy głównej – w każdym z przypadków zastosowanie tofacytynibu wiązało się z istotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi klinicznej.

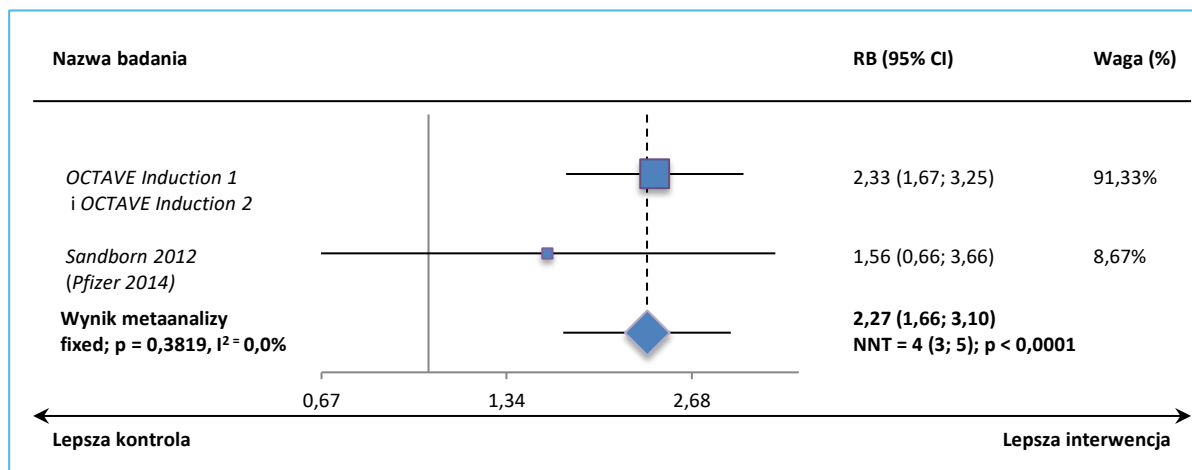
W wyniku metaanalizy danych z powyższych badań wykazano istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi klinicznej podczas terapii tofacytynibem w dawce 10 mg 2 × dziennie zarówno wśród pacjentów leczonych wcześniej terapią anty-TNF: RB = 2,29 (95% CI: 1,66; 3,14), NNT = 4 (95% CI: 3; 6);  $p < 0,0001$ , jak i pacjentów niestosujących wcześniej tego typu leczenia: RB = 1,52 (95% CI: 1,22; 1,90), NNT = 5 (95% CI: 4; 10);  $p = 0,0002$ . W każdym z przypadków metaanalizę przeprowadzono z zastosowaniem modelu efektów stałych (ze względu na nieistotną heterogeniczność danych,  $p = 0,6205$  oraz  $p = 0,6801$ ).

Również metaanalizy przeprowadzone wśród podgrupy wyróżnionej z uwagi na niepowodzenie wcześniejszej terapii anty-TNF wykazały istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi klinicznej podczas terapii tofacytynibem w dawce 10 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo, RB = 2,13 (95% CI: 1,55; 2,93), NNT = 4 (95% CI: 3; 6);  $p < 0,0001$  (metaanalizę przeprowadzono z zastosowaniem modelu efektów stałych ze względu na nieistotną heterogeniczność danych,  $p = 0,4356$ ).

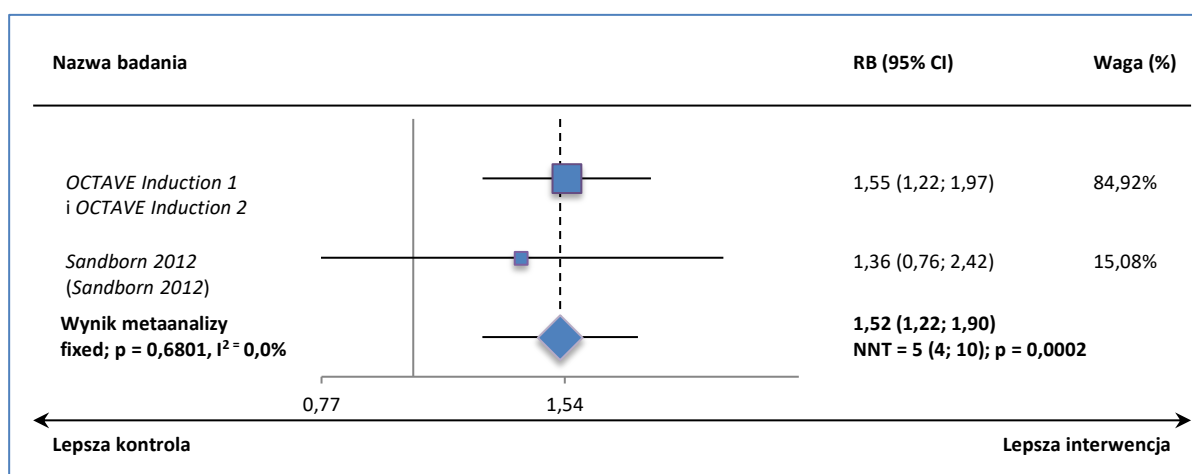
Wykres 10. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi klinicznej – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie - chorzy wcześniej leczeni anty-TNF; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* (analiza podstawowa) i badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



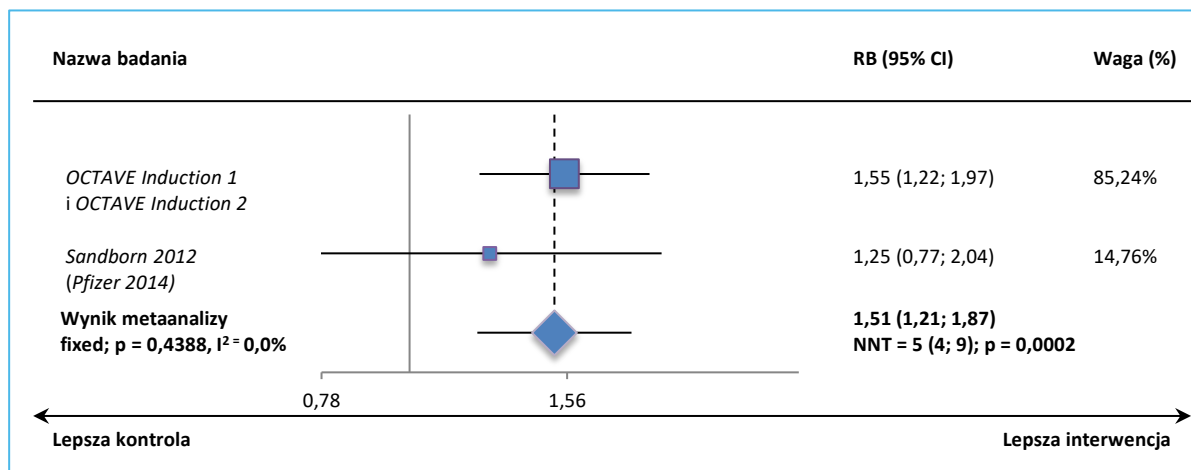
Wykres 11. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi klinicznej – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie - chorzy wcześniej leczeni anty-TNF; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* (analiza wrażliwości) i badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



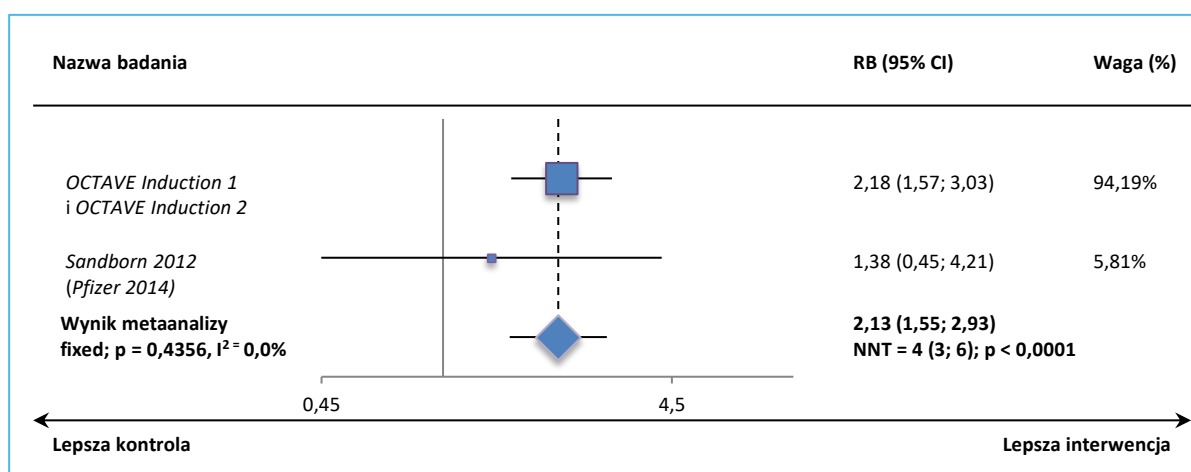
Wykres 12. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi klinicznej – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie - chorzy wcześniej nieleczeni anty-TNF; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* (analiza podstawowa) i badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



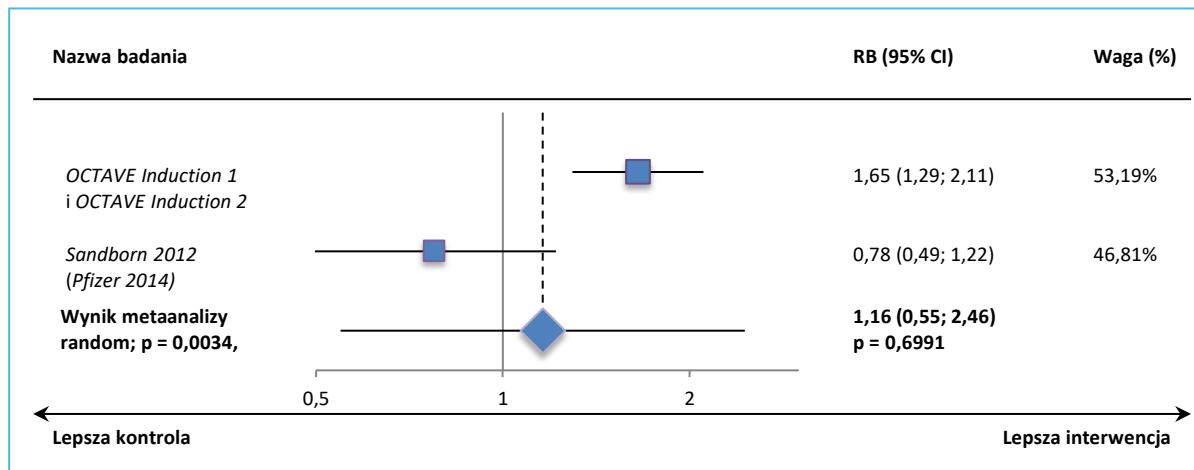
Wykres 13. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi klinicznej – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie - chorzy wcześniej nieleczeni anty-TNF; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* (analiza wrażliwości) i badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



Wykres 14. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi klinicznej – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie – chorzy z niepowodzeniem leczenia anty-TNF; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* (analiza wrażliwości) i badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



Wykres 15. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi klinicznej – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie – chorzy bez niepowodzenia leczenia anty-TNF; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* (analiza wrażliwości) i badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



#### 5.5.1.1.1.2 Odpowiedź kliniczna – analiza w podgrupach ze względu na wyjściowy wynik w skali Mayo

W doniesieniu konferencyjnym *D’Haens 2016* zaprezentowano również wyniki analizy w podgrupach chorych z badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wyróżnionych ze względu na wyjściowy wynik w skali Mayo (< 9 vs ≥ 9). Dane analizowano zbiorczo dla obu badań, w populacji ITT (*full analysis set*) z imputacją danych dla osób bez odpowiedzi klinicznej. Podobnie, autorzy publikacji *Sandborn 2012* przedstawili wyniki analizy w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyjściowy wynik w skali Mayo (< 8 vs > 8).

Tabela 25. Odpowiedź kliniczna – analiza w podgrupach ze względu na wyjściowy wynik w skali Mayo; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* i badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<b>chorzy z wyjściowym wynikiem &lt; 9</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>D’Haens 2016</i> )	8 tygodni	321	205 (63,9%)	82	30 (36,6%)	<b>1,75 (1,30; 2,35)</b> <b>p = 0,0002</b>	<b>0,27 (0,16; 0,39)</b> <b>NNT = 4 (3; 7)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
<b>chorzy z wyjściowym wynikiem ≥ 9</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>D’Haens 2016</i> )	8 tygodni	582	316 (54,3%)	151	42 (27,8%)	<b>1,95 (1,49; 2,55)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>0,26 (0,18; 0,35)</b> <b>NNT = 4 (3; 6)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<b>chorzy z wyjściowym wynikiem &lt; 8</b>							
<i>Sandborn 2012</i>	8 tygodni	33	12 (36,4%*)	48	13 (27,1%*)	48,00 (0,70; 2,57) p = 0,3724	0,09 (-0,11; 0,30) p = 0,3790
<b>chorzy z wyjściowym wynikiem &gt; 8</b>							
<i>Sandborn 2012</i>	8 tygodni	33	8 (24,2%*)	48	7 (14,6%*)	48,00 (0,67; 4,14) p = 0,2750	0,10 (-0,08; 0,27) p = 0,2850

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wyniki przeprowadzonych analiz dodatkowych wśród chorych z prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* potwierdziły wnioskowanie z analizy głównej – w każdym z przypadków zastosowanie tofacytynibu wiązało się z istotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi klinicznej. W przypadku analiz dla chorych z badania *Sandborn 2012* odnotowane różnice między grupami nie były znamienne.

#### 5.5.1.1.1.3 Odpowiedź kliniczna - analiza w podgrupach ze względu na płeć

W publikacji *Sandborn 2012* zamieszczono również wyniki analizy w podgrupach wyróżnionych ze względu na płeć pacjentów leczonych tofacytynibem lub placebo.

Tabela 26. Odpowiedź kliniczna - analiza w podgrupach ze względu na płeć; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
<b>mężczyźni</b>							
<i>Sandborn 2012</i>	8 tygodni	33	10 (30,3%*)	48	10 (20,8%*)	48,00 (0,68; 3,10) p = 0,3315	0,09 (-0,10; 0,29) p = 0,3397
<b>kobiety</b>							
<i>Sandborn 2012</i>	8 tygodni	33	10 (30,3%*)	48	10 (20,8%*)	48,00 (0,68; 3,10) p = 0,3315	0,09 (-0,10; 0,29) p = 0,3397

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na płeć nie wykazała znamienych różnic pomiędzy grupami tofacytynibu i placebo.

#### 5.5.1.1.1.4 Odpowiedź kliniczna – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej

Autorzy publikacji *Motoya 2018* przedstawili wyniki analizy w podgrupach chorych z badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* rekrutowanych z obszaru Azji Wschodniej (dane analizowano zbiorczo dla obu badań).

Tabela 27. Odpowiedź kliniczna – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Motoya 2018</i> )	8 tygodni	95	57 (60,0%)	26	5 (19,2%)	<b>3,12 (1,40; 6,98)</b> p = 0,0056	<b>0,41 (0,23; 0,59)</b> NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Analiza dodatkowa przeprowadzona wśród pacjentów z Azji Wschodniej potwierdziła wnioskowanie z analizy głównej – prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi klinicznej w tej grupie chorych było ponad 3-krotnie wyższe po zastosowaniu tofacytynibu w porównaniu z kontrolą placebo.

#### 5.5.1.1.1.5 Odpowiedź kliniczna – analiza w pozostałych podgrupach chorych wyróżnionych w próbie *Sandborn 2012*

W publikacji *Sandborn 2012* zamieszczono również wyniki analizy w podgrupach wyróżnionych ze względu wiek pacjentów, masę ciała chorych, czas trwania choroby, obszar objęty chorobą, wyjściowe CRP, wyjściowe stężenie kalprotektyny oraz jednoczesne stosowanie GKS czy jednoczesne stosowanie mesalazyny. Odnotowane pomiędzy grupami różnice w nie były znamienne, jednak liczbowo efekt był spójny z obserwowanym w analizie głównej i wskazywał na korzyść kliniczną z zastosowania tofacytynibu w tych podgrupach chorych.

#### 5.5.1.1.2 Odpowiedź endoskopowa

W badaniu II fazy *Sandborn 2012* jeden z punktów oceny skuteczności tofacytynibu stanowiła odpowiedź endoskopowa zdefiniowana jako zmniejszenie wyniku wyjściowego dla podskali endoskopowej skali Mayo o  $\geq 1$  punkt. Wyniki dla tego punktu końcowego odnaleziono w publikacji pełnotekstowej *Sandborn 2012* (wyniki te przyjęto jako analizę podstawową) oraz w dokumencie *Pfizer 2014* (wyniki potraktowano jako analizę wrażliwości).

Tabela 28. Odpowiedź endoskopowa; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)*	N	n (%)*		
<b>analiza podstawowa</b>							
<i>Sandborn 2012</i> ( <i>Sandborn 2012</i> )	8 tygodni	33	22 (67%)	48	22 (46%)	p = 0,07, 1,45 (0,98; 2,15) p = 0,0603	0,21 (-0,01; 0,42) p = 0,0562
<b>analiza wrażliwości</b>							
<i>Sandborn 2012</i> ( <i>Pfizer 2014</i> <sup>1</sup> )	8 tygodni	30	21 (70%)	40	22 (55%)	1,27 (0,88; 1,83) p = 0,1957	0,15 (-0,08; 0,38) p = 0,1915

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 w analizie wrażliwości nie uwzględniono chorych z brakiem danych dla 8 tyg. terapii wynikających z przyczyn inne niż niepowodzenie leczenia np. wykluczenie z badania niezaklasyfikowane jako niepowodzenie leczenia, wizytę poza predefiniowanym przedziałem czasowym.

Odpowiedź endoskopową po 8 tygodniach terapii odnotowano u wyższego odsetka pacjentów otrzymujących TOF 10 mg BID (67%) w porównaniu do PBO BID (46%), jednak odnotowane różnice nie były znamienne, RB = 1,45 (95% CI: 0,98; 2,15), p = 0,0603. Przeprowadzona analiza wrażliwości nie zmieniła wnioskowania.

### 5.5.1.2 Remisja

Ocena odsetka chorych osiągających remisję stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*. Remisję zdefiniowano jako remisję kliniczną (wynik uzyskany w skali Mayo  $\leq 2$  punktów oraz brak w którejkolwiek z podskal wyniku  $> 1$  punktu) oraz wynik uzyskany w podskali krwawienia z odbytnicy równy 0. Jak podali autorzy doniesienia konferencyjnego *Feagan 2016* różnice względem placebo obliczano za pomocą testu  $\chi^2$  ze stratyfikacją z uwagi na wcześniejsze leczenie anty-TNF, wyjściowe stosowanie glukokortykosteroidów i region geograficzny.

Tabela 29. Remisja; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<b>ocena centralna</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> ( <i>Sandborn 2017</i> )	8 tygodni	476	88 (18,5%)	122	10 (8,2%)	2,26 (1,21; 4,21) p = 0,0105	0,10 (0,04; 0,16) NNT = 10 (7; 24) p = 0,0008
<i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Sandborn 2017</i> )	8 tygodni	429	71 (16,6%)	112	4 (3,6%)	4,63 (1,73; 12,42)	0,13 (0,08; 0,18)



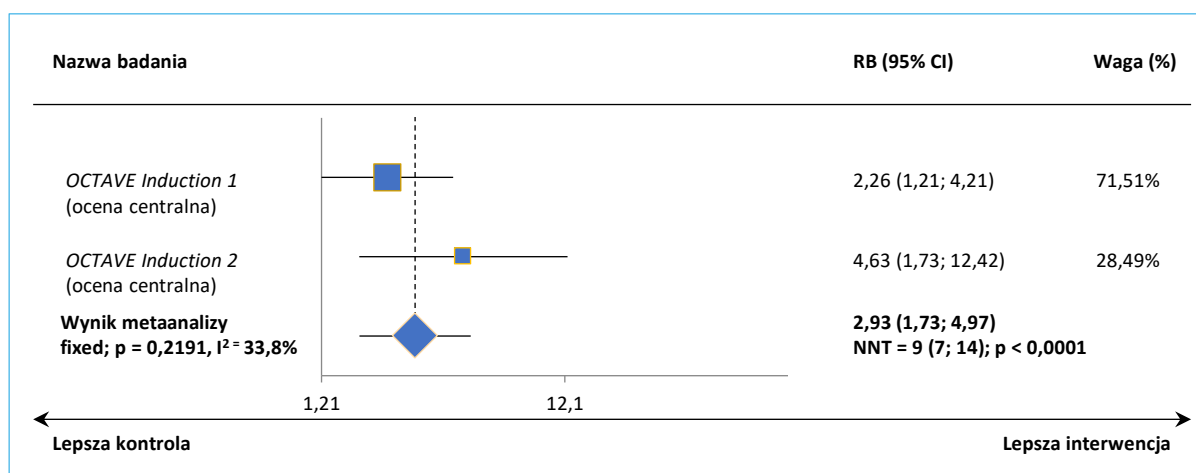
Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
						<b>p = 0,0023</b>	<b>NNT = 8 (6; 13)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
<b>ocena lokalna</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Feagan 2016)	8 tygodni	476	118 (24,8%)	122	14 (11,5%)	<b>2,16 (1,29; 3,62)</b> <b>p = 0,0035</b>	<b>0,13 (0,06; 0,20)</b> <b>NNT = 8 (5; 16)</b> <b>p = 0,0001</b>
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Feagan 2016)	8 tygodni	429	89 (20,7%)	112	6 (5,4%)	<b>3,87 (1,74; 8,62)</b> <b>p = 0,0009</b>	<b>0,15 (0,10; 0,21)</b> <b>NNT = 7 (5; 11)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

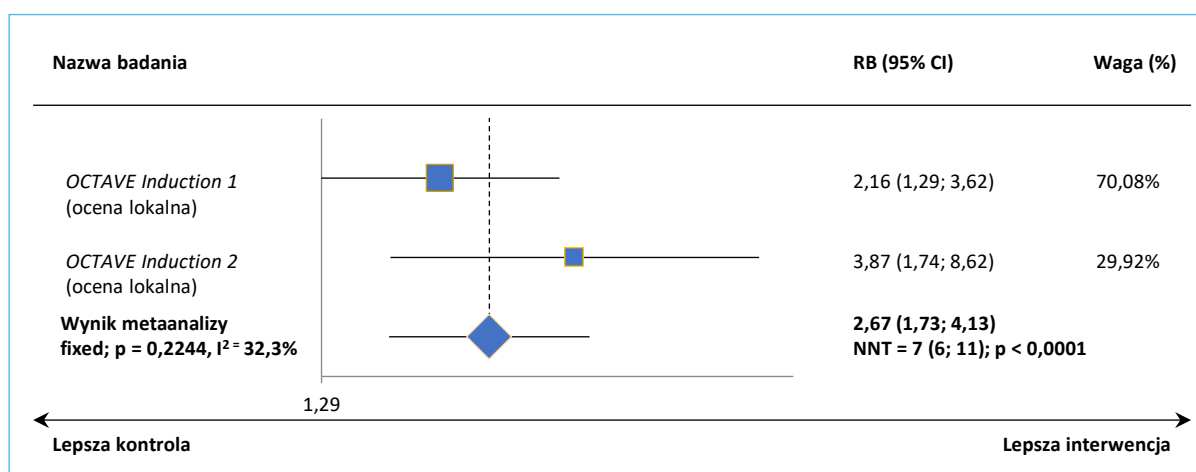
Prawdopodobieństwo uzyskania remisji w 8 tygodniu terapii oparte o wyniki oceny prowadzonej centralnie było istotnie wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg w porównaniu do placebo, RB = 2,26 (95% CI: 1,21; 4,21), NNT = 10 (95% CI: 7; 24), p = 0,0105 dla próby *OCTAVE Induction 1* i RB = 4,63 (95% CI: 1,73; 12,42), NNT = 8 (95% CI: 6; 13), p = 0,0023 dla próby *OCTAVE Induction 2*. Odsetki chorych uzyskujących remisję w ocenie lokalnych badaczy były nieco wyższe dla obu prób – prawdopodobieństwo uzyskania tego punktu końcowego było ponad 13-krotnie wyższe dla próby *OCTAVE Induction 1* i ponad 15-krotnie wyższe dla próby *OCTAVE Induction 2* w ramieniu tofacytynibu w porównaniu do placebo.

Wyniki te potwierdziła przeprowadzona metaanaliza (jej wynik prezentuje wykres poniżej) – prawdopodobieństwo uzyskania remisji było znamienne, ponad 2-krotnie większe podczas terapii tofacytynibem w dawce 10 mg BID przez okres 8 tygodni niż dla grupy placebo, RB = 2,93 (95% CI: 1,73; 4,97), NNT = 9 (95% CI: 7; 14), p < 0,0001.

Wykres 16. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania remisji, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* (ocena centralna).



Wykres 17. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania remisji, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* (ocena lokalna).



#### 5.5.1.2.1 Remisja – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie

Wyniki analizy w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wyjściowo stosowane leczenie w momencie włączenia do badania *OCTAVE Induction 1* lub *OCTAVE Induction 2* odnaleziono w publikacji *Sandborn 2017* i w doniesieniu konferencyjnym *D'Haens 2016*, w którym dane analizowano zbiorczo dla obu badań, w populacji ITT (*full analysis set*) z imputacją danych dla osób bez odpowiedzi klinicznej. Autorzy doniesienia konferencyjnego *D'Haens 2016* podali, że różnice pomiędzy grupami interwencji i kontroli z 95% przedziałem ufności było prezentowane za pomocą rozkładu normalnego różnic z proporcją dwumianową.

Tabela 30. Remisja – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<b>chorzy wcześniej leczeni anty-TNF</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	254	32 (12,6%)	65	1 (1,5%)	<b>8,19 (1,14; 58,82)</b> p = 0,0366	<b>0,11 (0,06; 0,16)</b> NNT = 10 (7; 17) p < 0,0001
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	234	28 (12,0%)	65	0 (0,0%)	16,01 (0,99; 258,73) p = 0,0508	<b>0,12 (0,07; 0,17)</b> p = 0,0000
<b>chorzy wcześniej nieleczeni anty-TNF</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	222	56 (25,2%)	57	9 (15,8%)	1,60 (0,84; 3,03)* p = 0,1519	0,09 (-0,02; 0,20) p = 0,0944
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	195	43 (22,1%)	47	4 (8,5%)	2,59 (0,98; 6,86) p = 0,0553	<b>0,14 (0,04; 0,23)</b> p = 0,0072
<b>chorzy z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia anty-TNF</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	243	27 (11,1%)	64	1 (1,6%)	<b>7,11 (0,98; 51,34)</b> p = 0,0518	<b>0,10 (0,05; 0,15)</b> p = 0,0002
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	222	26 (11,7%)	60	0 (0,0%)	14,50 (0,90; 234,50) p = 0,0597	<b>0,12 (0,07; 0,17)</b> p = 0,0000
<b>chorzy bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia anty-TNF</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	233	61 (26,2%)	58	9 (15,5%)	1,69 (0,89; 3,19) p = 0,1081	0,11 (0,00; 0,22) p = 0,0551
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	207	45 (21,7%)	52	4 (7,7%)	<b>2,83 (1,06; 7,50)</b> p = 0,0370	<b>0,14 (0,05; 0,23)</b> NNT = 8 (5; 21) p = 0,0027
<b>chorzy z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia anty-TNF – pierwotny brak odpowiedzi</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (D’Haens 2016)	8 tygodni	253	19 (7,5%)	74	1 (1,4%)	5,56 (0,76; 40,82) p = 0,0918	<b>0,06 (0,02; 0,10)</b> p = 0,0039
<b>chorzy z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia anty-TNF – wtórny brak odpowiedzi</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (D’Haens 2016)	8 tygodni	187	31 (16,6%)	43	0 (0,0%)	14,74 (0,92; 236,34) p = 0,0573	<b>0,17 (0,10; 0,23)</b> p = 0,0000
<b>chorzy wcześniej leczenie GKS</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	214	37 (17,3%)	58	5 (8,6%)	2,01 (0,83; 4,87) p = 0,1244	0,09 (0,00; 0,17) p = 0,0541
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	198	33 (16,7%)	55	3 (5,5%)	3,06 (0,97; 9,59) p = 0,0556	<b>0,11 (0,03; 0,19)</b> p = 0,0056
<b>chorzy wcześniej nieleczeni GKS</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	262	51 (19,5%)	64	5 (7,8%)	<b>2,49 (1,04; 5,99)</b> p = 0,0413	<b>0,12 (0,04; 0,20)</b> NNT = 9 (6; 29) p = 0,0050
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	231	38 (16,5%)	57	1 (1,8%)	<b>9,38 (1,32; 66,86)</b>	<b>0,15 (0,09; 0,21)</b>

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
(Sandborn 2017)						p = 0,0255	NNT = 7 (5; 12) p < 0,0001

^ dane odczytano z wykresu;

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

ABI bezwzględne zwiększenie korzyści (z ang. *absolute benefit increase*).

Według autorów publikacji źródłowych przeprowadzone analizy dodatkowe w podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na wcześniej otrzymywane leczenie lub jego niepowodzenie potwierdziły wnioskowanie z analizy głównej – w każdym z przypadków odnotowano istotne statystycznie bezwzględne zwiększenie korzyści dla oceny punktu końcowego remisja po zastosowaniu tofacytynibu w porównaniu z placebo.

W analizie własnej przeprowadzonej w niniejszym raporcie wykazano znamienne różnice w prawdopodobieństwie osiągnięcia remisji dla podgrup chorych leczonych wcześniej terapią anty-TNF (RB = 8,19 [95% CI: 1,14; 58,82], NNT = 10 [95% CI: 7; 17], p = 0,0366) oraz nieleczonych wcześniej glikokortykosteroidami (RB = 2,49 [95% CI: 1,04; 5,99], NNT = 9 [95% CI: 6; 29], p = 0,0413) z próby *OCTAVE Induction 1*, a także dla podgrup chorych bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia anty-TNF (RB = 2,83 [95% CI: 1,06; 7,50], NNT = 8 [95% CI: 5; 21], p = 0,0370) oraz nieleczonych wcześniej glikokortykosteroidami (RB = 9,38 [95% CI: 1,32; 66,86], NNT = 7 [95% CI: 5; 12], p = 0,0255) z próby *OCTAVE Induction 2*.

#### 5.5.1.2.2 Remisja – analiza w podgrupach ze względu na wyjściowy wynik w skali Mayo

W doniesieniu konferencyjnym *D’Haens 2016* zaprezentowano również wyniki analizy w podgrupach chorych z badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wyróżnionych ze względu na wyjściowy wynik w skali Mayo. Dane analizowano zbiorczo dla obu badań, w populacji ITT (*full analysis set*) z imputacją danych dla osób bez odpowiedzi klinicznej. Autorzy doniesienia konferencyjnego *D’Haens 2016* podali, że różnice pomiędzy grupami interwencji i kontroli z 95% przedziałem ufności było prezentowane za pomocą rozkładu normalnego różnic z proporcją dwumianową.

Tabela 31. Remisja – analiza w podgrupach ze względu na wyjściowy wynik w skali Mayo; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<b>chorzy z wyjściowym wynikiem &lt; 9</b>							

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<i>OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (D'Haens 2016)</i>	8 tygodni	321	91 (28,3%)	82	6 (7,3%)	<b>3,87 (1,76; 8,53)</b> p = 0,0008	<b>0,21 (0,14; 0,29)</b> NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001
<b>chorzy z wyjściowym wynikiem ≥ 9</b>							
<i>OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 (D'Haens 2016)</i>	8 tygodni	582	68 (11,7%)	151	8 (5,3%)	<b>2,21 (1,08; 4,49)</b> p = 0,0291	<b>0,06 (0,02; 0,11)</b> NNT = 16 (10; 51) p = 0,0047

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wyniki przeprowadzonych analiz dodatkowych potwierdziły wnioskowanie z analizy głównej – w każdym z przypadków zastosowanie tofacytynibu wiązało się z istotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania remisji.

### 5.5.1.2.3 Remisja – analiza w podgrupach ze względu na region geograficzny

W publikacji pełnotekstowej *Sandborn 2017* przedstawiono wyniki analiz w podgrupach chorych z prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wyróżnionych z uwagi na region geograficzny, z którego pochodzili rekrutowani pacjenci.

Tabela 32. Remisja – analiza w podgrupach ze względu na region geograficzny; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<b>chorzy z Europy</b>							
<i>OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)</i>	8 tygodni	285	49 (17,2%)	72	7 (9,7%)	1,77 (0,84; 3,74) p = 0,1355	0,07 (-0,01; 0,16) p = 0,0715
<i>OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)</i>	8 tygodni	249	48 (19,3%)	63	2 (3,2%)	<b>6,07 (1,52; 24,31)</b> p = 0,0108	<b>0,16 (0,10; 0,23)</b> NNT = 7 (5; 11) p < 0,0001
<b>chorzy z Ameryki Północnej</b>							
<i>OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)</i>	8 tygodni	102	17 (16,7%)	30	1 (3,3%)	5,00 (0,69; 36,04) p = 0,1103	<b>0,13 (0,04; 0,23)</b> p = 0,0069
<i>OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)</i>	8 tygodni	85	11 (12,9%)	23	2 (8,7%)	1,49 (0,35; 6,25) p = 0,5870	0,04 (-0,09; 0,18) p = 0,5391
<b>chorzy z innych regionów geograficznych</b>							
<i>OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)</i>	8 tygodni	89	22 (24,7%)	20	2 (10,0%)	2,47 (0,63; 9,67)* p = 0,1934*	0,15 (-0,01; 0,31) p = 0,0698
<i>OCTAVE Induction 2</i>	8 tygodni	95	12 (12,6%)	26	0 (0,0%)	7,03 (0,43; 114,97)*	<b>0,13 (0,04; 0,21)</b>

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
(Sandborn 2017)						p = 0,1713*	p = 0,0033

^ dane odczytano z wykresu;

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Znamienne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania remisji odnotowano dla chorych pochodzących z Europy włączonych do próby *OCTAVE Induction 2*, RB = 6,07 (95% CI: 1,52; 24,31), NNT = 7 (95% CI: 5; 11), p = 0,0108.

#### 5.5.1.2.4 Remisja – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej

Autorzy publikacji *Motoya 2018* przedstawili wyniki analizy w podgrupach chorych z badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* rekrutowanych z obszaru Azji Wschodniej (dane analizowano zbiorczo dla obu badań).

Tabela 33. Remisja – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (Motoya 2018)	8 tygodni	95	18 (18,9%)	26	1 (3,8%)	4,93 (0,69; 35,20) p = 0,1120	<b>0,15 (0,04; 0,26)</b> p = 0,0062

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Remisję po 8 tygodniach terapii odnotowano u 18,9% chorych leczonych TOF 10 mg BID i 3,8% chorych z grupy PBO BID. Prawdopodobieństwo uzyskania remisji w tej podgrupie chorych nie różniło się znamienne dla tofacytynibu w porównaniu z kontrolą.

#### 5.5.1.3 Remisja kliniczna

Remisja kliniczna była punktem końcowym ocenianym we wszystkich badaniach włączonych do analizy, po upływie 8-tygodniowego okresu leczenia i zdefiniowano ją jako wynik uzyskany w skali Mayo  $\leq 2$  punktów oraz brak w którejkolwiek z podskal wyniku  $> 1$  punktu. W przypadku badania *Sandborn 2012* wyniki dla tego punktu końcowego odnaleziono w publikacji pełnotekstowej *Sandborn 2012* (wyniki te przyjęto jako analizę podstawową) oraz w dokumencie *Pfizer 2014* (wyniki potraktowano jako analizę wrażliwości).

Tabela 34. Remisja kliniczna; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* oraz badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

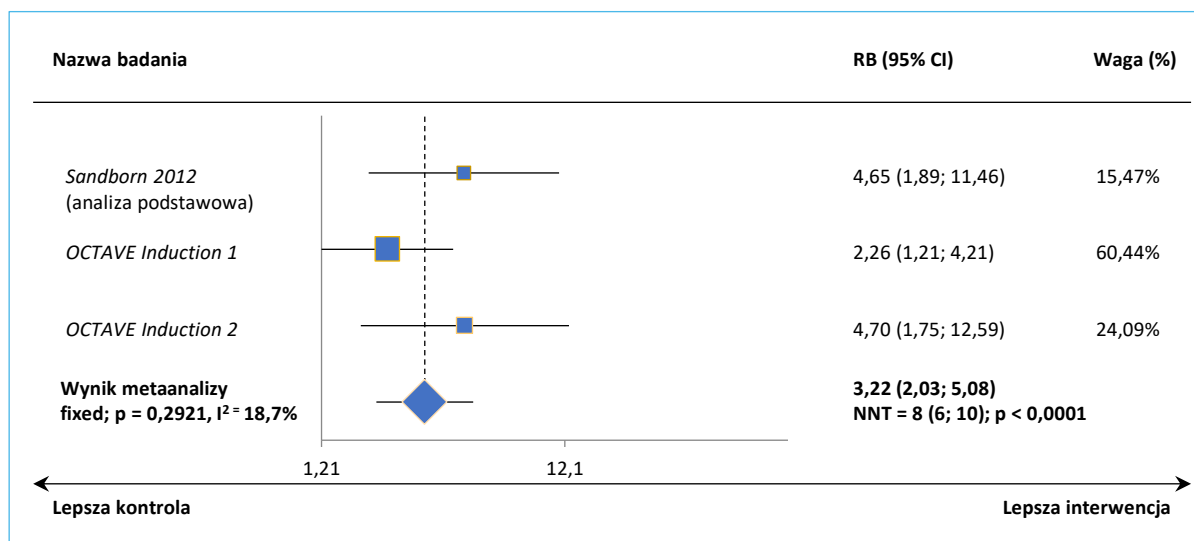
Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%) (95% CI)	N	n (%) (95% CI)		
<b>analiza podstawowa</b>							
<i>Sandborn 2012</i>	8 tygodni	33	16 (48%) (95% CI: 31; 66)	48	5 (10%) (95% CI: 2; 19)	<b>4,65 (1,89; 11,46)</b> p = 0,0008	<b>0,38 (0,19; 0,57)</b> NNT = 3 (2; 6) p < 0,0001
<i>OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)</i>	8 tygodni	476	88 (18,5%)	122	10 (8,2%)	<b>2,26 (1,21; 4,21)</b> p = 0,0105	<b>0,10 (0,04; 0,16)</b> NNT = 10 (7; 24) p = 0,0008
<i>OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)</i>	8 tygodni	429	72 (16,8%)	112	4 (3,6%)	<b>4,70 (1,75; 12,59)</b> p = 0,0021	<b>0,13 (0,08; 0,18)</b> NNT = 8 (6; 13) p < 0,0001
<b>analiza wrażliwości</b>							
<i>Sandborn 2012 (Pfizer 2014<sup>1</sup>)</i>	8 tygodni	30	15 (50,0%)	41	5 (12,2%)	<b>4,10 (1,67; 10,04)</b> p = 0,0020	<b>0,38 (0,17; 0,58)</b> NNT = 3 (2; 6) p = 0,0003

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

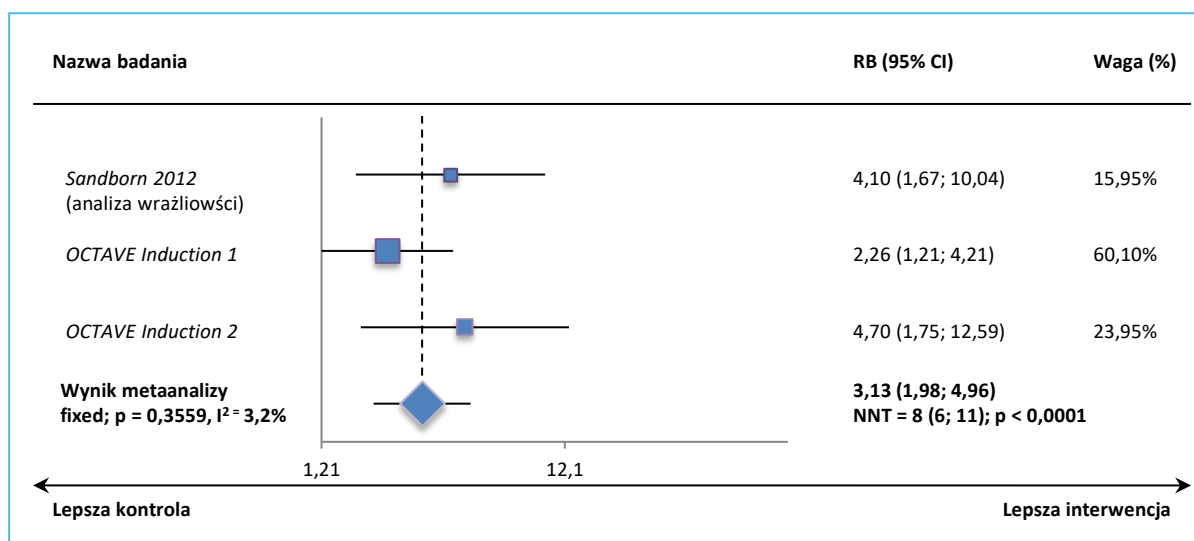
1 w analizie wrażliwości nie uwzględniono chorych z brakiem danych dla 8 tyg. terapii wynikających z przyczyn inne niż niepowodzenie leczenia np. wykluczenie z badania niezaklasyfikowane jako niepowodzenie leczenia, wizytę poza predefiniowanym przedziałem czasowym.

We wszystkich analizowanych próbach odsetek chorych uzyskujących remisję kliniczną był większy podczas leczenia tofacytynibem – w badaniach *Sandborn 2012* i *OCTAVE Induction 2* prawdopodobieństwo osiągnięcia takiej poprawy było ponad 4,5-krotnie, a w próbie *OCTAVE Induction 1* ponad 2-krotnie większe niż w grupie placebo. Wyniki te potwierdziła przeprowadzona metaanaliza (jej wynik prezentuje wykres poniżej) – prawdopodobieństwo uzyskania remisji klinicznej było znamienne, ponad 3-krotnie większe podczas terapii TOF 10 mg BID przez okres 8 tygodni leczenia indukującego niż dla grupy placebo, RB = 3,22 (95% CI: 2,03; 5,08), NNT = 8 (95% CI: 6; 10), p < 0,0001. Uwzględnienie w metaanalizie wyników analizy wrażliwości przeprowadzonej dla tego punktu końcowego w próbie *Sandborn 2012* nie zmieniło wnioskania, RB = 3,13 (95% CI: 1,98; 4,96), NNT = 8 (95% CI: 6; 11); p < 0,0001.

Wykres 18. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania remisji klinicznej, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* (analiza podstawowa) i badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



Wykres 19. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania remisji klinicznej, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* (analiza wrażliwości) i badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



### 5.5.1.3.1 Remisja kliniczna – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie

Wyniki analizy w podgrupach chorych z badania *Sandborn 2012* wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie odnaleziono w dokumencie *Pfizer 2014*.



Tabela 35. Remisja kliniczna – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<b>chorzy wcześniej leczeni anti-TNF</b>							
<i>Sandborn 2012</i> (Pfizer 2014 <sup>1</sup> )	8 tygodni	10	5 (50,0%)	13	0 (0,0%)	14,00 (0,86; 226,86) p = 0,0633	<b>0,50 (0,19; 0,81)</b> p = 0,0016
<b>chorzy wcześniej nieleczeni anti-TNF</b>							
<i>Sandborn 2012</i> (Pfizer 2014 <sup>1</sup> )	8 tygodni	20	10 (50,0%)	28	5 (17,9%)	<b>2,80 (1,13; 6,94)</b> p = 0,0261	<b>0,32 (0,06; 0,58)</b> NNT = 4 (2; 17) p = 0,0158
<b>chorzy z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia anti-TNF</b>							
<i>Sandborn 2012</i> (Pfizer 2014 <sup>1</sup> )	8 tygodni	6	2 (33,3%)	11	0 (0,0%)	8,57 (0,48; 154,19) p = 0,1451	0,33 (-0,04; 0,71) p = 0,0795
<b>chorzy bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia anti-TNF</b>							
<i>Sandborn 2012</i> (Pfizer 2014 <sup>1</sup> )	8 tygodni	24	13 (54,2%)	30	5 (16,7%)	<b>3,25 (1,35; 7,84)</b> p = 0,0087	<b>0,38 (0,14; 0,61)</b> NNT = 3 (2; 8) p = 0,0022
<b>chorzy z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia immunosupresyjnego</b>							
<i>Sandborn 2012</i> (Pfizer 2014 <sup>1</sup> )	8 tygodni	15	7 (46,7%)	18	0 (0,0%)	<b>17,81 (1,10; 288,38)</b> p = 0,0426	<b>0,47 (0,21; 0,72)</b> NNT = 3 (2; 5) p = 0,0003
<b>chorzy bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia immunosupresyjnego</b>							
<i>Sandborn 2012</i> (Pfizer 2014 <sup>1</sup> )	8 tygodni	15	8 (53,3%)	23	5 (21,7%)	2,45 (0,99; 6,09) p = 0,0529	<b>0,32 (0,01; 0,62)</b> p = 0,0414

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 w analizie wrażliwości nie uwzględniono chorych z brakiem danych dla 8 tyg. terapii wynikających z przyczyn inne niż niepowodzenie leczenia np. wykluczenie z badania niezaklasyfikowane jako niepowodzenie leczenia, wizytę poza predefiniowanym przedziałem czasowym.

Znamienne różnice w częstości występowania remisji klinicznej dla porównania TOF 10 mg BID vs PBO BID odnotowano wśród pacjentów z próby *Sandborn 2012*, którzy nie byli wcześniej leczeni terapią anti-TNF: RB = 2,80 (95% CI: 1,13; 6,94), NNT = 4 (95% CI: 2; 17), p = 0,0158 oraz pacjentów bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia anti-TNF: RB = 3,25 (95% CI: 1,35; 7,84), NNT = 3 (95% CI: 2; 8), p = 0,0022. Również dla podgrupy pacjentów z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia anti-TNF odnotowano istotne statystycznie wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji klinicznej podczas terapii tofacytynibem vs placebo, 17,81 (95% CI: 1,10; 288,38), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), p = 0,0003.

### 5.5.1.3.2 Remisja kliniczna – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej

Autorzy publikacji *Motoya 2018* przedstawili wyniki analizy w podgrupach chorych z badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* rekrutowanych z obszaru Azji Wschodniej (dane analizowano zbiorczo dla obu badań).

Tabela 36. Remisja kliniczna – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Motoya 2018</i> )	8 tygodni	95	18 (18,9%)	26	1 (3,8%)	4,93 (0,69; 35,20) p = 0,1120	<b>0,15 (0,04; 0,26)</b> p = <b>0,0062</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Po upływie 8 tygodni terapii indukującej remisję kliniczną odnotowano u 18,9% chorych leczonych TOF 10 mg BID i 3,8% chorych z grupy PBO BID. Prawdopodobieństwo uzyskania remisji klinicznej w tej podgrupie chorych nie różniło się znamienne dla tofacytynibu w porównaniu z kontrolą placebo. Należy zauważyć, że prawdopodobieństwo uzyskania remisji klinicznej wśród chorych z Azji Wschodniej było takie samo jak dla uzyskania remisji.

### 5.5.1.4 Remisja endoskopowa

Kolejnym z punktów końcowych ocenianych we wszystkich próbach włączonych do analizy była remisja endoskopowa, którą definiowano jako wynik dla podskali badania endoskopowego w skali Mayo równy 0. W przypadku badania *Sandborn 2012* wyniki dla tego punktu końcowego odnaleziono w publikacji pełnotekstowej *Sandborn 2012* (wyniki te przyjęto jako analizę podstawową) oraz w dokumencie *Pfizer 2014* (wyniki potraktowano jako analizę wrażliwości).

Tabela 37. Remisja endoskopowa; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* oraz badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
<b>analiza podstawowa</b>							
<i>Sandborn 2012</i>	8 tygodni	33	10 (30%)	48	1 (2%)	<b>14,55 (1,95; 108,26)</b> p = <b>0,0089</b>	<b>0,28 (0,12; 0,44)</b> NNT = 4 (3; 9) p = <b>0,0006</b>
<b>analiza wrażliwości</b>							

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<i>Sandborn 2012</i> (Pfizer 2014 <sup>1</sup> )	8 tygodni	30	9 (30%)	41	1 (2,4%)	<b>12,30 (1,65; 91,95)</b> p = 0,0145	<b>0,28 (0,10; 0,45)</b> NNT = 4 (3; 10) p = 0,0015
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	32 (6,7%)	122	2 (1,6%)	4,10 (1,00; 16,88) p = 0,0506	<b>0,05 (0,02; 0,08)</b> p = 0,0018
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	30 (7,0%)	112	2 (1,8%)	3,92 (0,95; 16,14) p = 0,0589	<b>0,05 (0,02; 0,09)</b> p = 0,0030

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

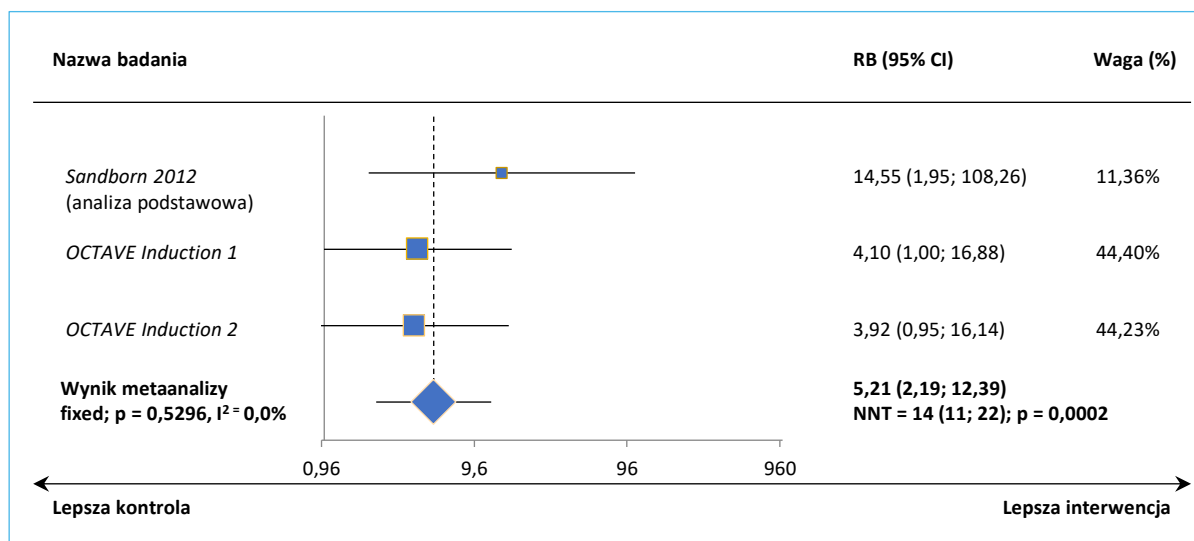
1 w analizie wrażliwości nie uwzględniono chorych z brakiem danych dla 8 tyg. terapii wynikających z przyczyn inne niż niepowodzenie leczenia np. wykluczenie z badania niezaklasyfikowane jako niepowodzenie leczenia, wizytę poza predefiniowanym przedziałem czasowym.

Według autorów publikacji źródłowych w każdym z badań odnotowano istotnie statystycznie bezwzględne zwiększenie korzyści dla oceny punktu końcowego remisja endoskopowa po zastosowaniu tofacytynibu w porównaniu z placebo. Analiza własna wykazała istotne statystycznie różnice w odsetku chorych uzyskujących remisję endoskopową w próbie *Sandborn 2012* na korzyść leczenia aktywnego tofacytynibem 10 mg BID, RB = 14,55 (95% CI: 1,95; 108,26), NNT = 4 (95% CI: 3; 9), p = 0,0089. Przeprowadzona analiza wrażliwości nie zmieniła wniosku.

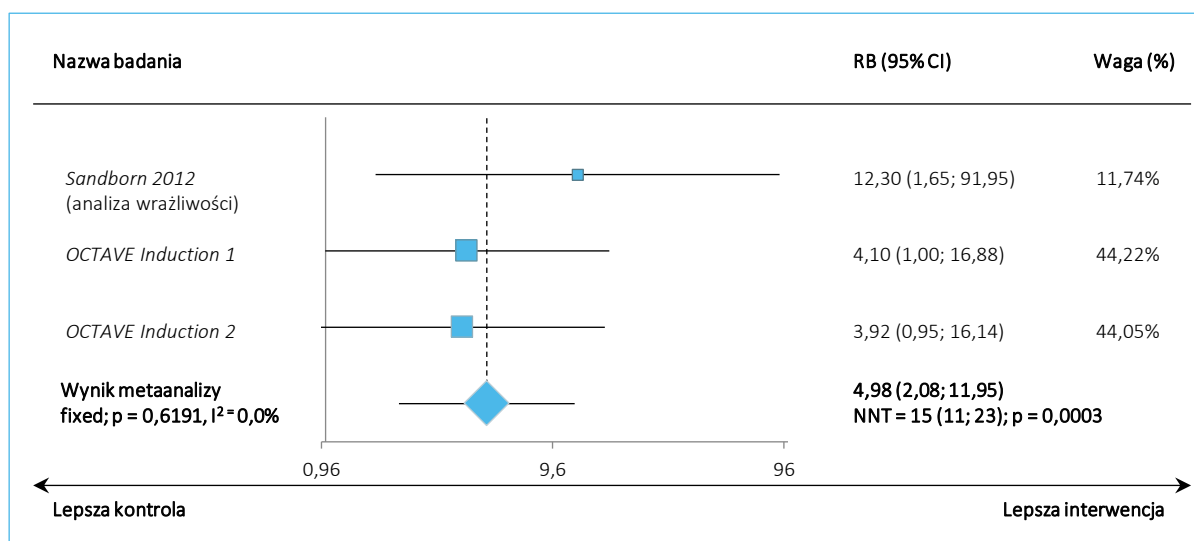
W przypadku pozostałych badań różnice prawdopodobieństw nieznacznie przekraczały przyjęty poziom istotności (odpowiednio p = 0,0506 i p = 0,0589 dla prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*).

W wyniku metaanalizy danych z powyższych badań przeprowadzonej z zastosowaniem modelu efektów stałych (ze względu na nieistotną heterogeniczność danych, p = 0,5296) wykazano istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania remisji endoskopowej, RB = 5,21 (95% CI: 2,19; 12,39), NNT = 14 (95% CI: 11; 22), p = 0,0002 dla porównania TOF 10 mg BID vs PBO BID. Uwzględnienie w metaanalizie danych z próby *Sandborn 2012* raportowanych w dokumencie *Pfizer 2014* nie miało wpływu na powyższe wnioski: RB = 4,98 (95% CI: 2,08; 11,95), NNT = 15 (95% CI: 11; 23); p = 0,0003.

Wykres 20. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania remisji endoskopowej, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* (analiza podstawowa) i badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



Wykres 21. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania remisji endoskopowej, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* (analiza wrażliwości) i badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



#### 5.5.1.4.1 Remisja endoskopowa – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie

Wyniki analizy w podgrupach chorych z badania *Sandborn 2012* wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie odnaleziono w dokumencie *Pfizer 2014*.

Tabela 38. Remisja endoskopowa – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<b>chorzy wcześniej leczeni anti-TNF</b>							
<i>Sandborn 2012</i> (Pfizer 2014 <sup>1</sup> )	8 tygodni	10	3 (30%)	13	0 (0,0%)	8,91 (0,51; 154,95) p = 0,1334	<b>0,30 (0,01; 0,59)</b> p = 0,0440
<b>chorzy wcześniej nieleczeni anti-TNF</b>							
<i>Sandborn 2012</i> (Pfizer 2014 <sup>1</sup> )	8 tygodni	20	6 (30,0%)	28	1 (3,6%)	<b>8,40 (1,09; 64,46)</b> p = 0,0407	<b>0,26 (0,05; 0,48)</b> NNT = 4 (3; 20) p = 0,0147
<b>chorzy z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia anti-TNF</b>							
<i>Sandborn 2012</i> (Pfizer 2014 <sup>1</sup> )	8 tygodni	6	1 (16,7%)	11	0 (0,0%)	5,14 (0,24; 109,89) p = 0,2945	0,17 (-0,16; 0,49) p = 0,3138
<b>chorzy bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia anti-TNF</b>							
<i>Sandborn 2012</i> (Pfizer 2014 <sup>1</sup> )	8 tygodni	24	8 (33,3%)	30	1 (3,3%)	<b>10,00 (1,34; 74,51)</b> p = 0,0246	<b>0,30 (0,10; 0,50)</b> NNT = 4 (3; 10) p = 0,0032
<b>chorzy z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia immunosupresyjnego</b>							
<i>Sandborn 2012</i> (Pfizer 2014 <sup>1</sup> )	8 tygodni	15	4 (26,7%)	18	0 (0,0%)	10,69 (0,62; 183,85) p = 0,1027	<b>0,27 (0,03; 0,50)</b> p = 0,0241
<b>chorzy bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia immunosupresyjnego</b>							
<i>Sandborn 2012</i> (Pfizer 2014 <sup>1</sup> )	8 tygodni	15	5 (33,3%)	23	1 (4,3%)	7,67 (0,99; 59,32) p = 0,0510	<b>0,29 (0,04; 0,54)</b> p = 0,0246

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 w analizie wrażliwości nie uwzględniono chorych z brakiem danych dla 8 tyg. terapii wynikających z przyczyn inne niż niepowodzenie leczenia np. wykluczenie z badania niezaklasyfikowane jako niepowodzenie leczenia, wizytę poza predefiniowanym przedziałem czasowym.

Prawdopodobieństwo uzyskania remisji endoskopowej w trakcie leczenia indukującego było znacznie wyższe dla porównania TOF 10 mg BID vs PBO BID w podgrupach chorych nieleczonych wcześniej terapią anti-TNF RB = 8,40 (95% CI: 1,09; 64,46), NNT = 4 (95% CI: 3; 20), p = 0,0147 oraz bez wcześniejszego niepowodzenia terapii anti-TNF RB = 10,00 (95% CI: 1,34; 74,51), NNT = 4 (95% CI: 3; 10), p = 0,0032.

#### 5.5.1.4.2 Remisja endoskopowa – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej

Wyniki analizy w podgrupach chorych z badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* rekrutowanych z obszaru Azji Wschodniej odnaleziono w publikacji *Motoya 2018* (dane analizowano zbiorczo dla obu badań).

Tabela 39. Remisja endoskopowa—analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Motoya 2018</i> )	8 tygodni	95	8 (8,4%)	26	0 (0,0%)	4,78 (0,28; 80,22) p = 0,2768	<b>0,08 (0,01; 0,16)</b> <b>p = 0,0304</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W 8 tygodniu obserwacji remisję endoskopową odnotowano u 8,4% chorych z grupy TOF 10 BID, podczas gdy w grupie PBO BID nie odnotowano przypadków osiągnięcia tego punktu końcowego. Odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

### 5.5.1.5 Remisja objawów

W badaniach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* jeden z punktów końcowych ocenianych w 8 tygodniu leczenia indukującego stanowiła ocena odsetka chorych uzyskujących remisję objawów. Punkt ten zdefiniowano jako wynik uzyskany w skali Mayo  $\leq 2$  punktów oraz brak w którejkolwiek z podskali wyniku  $> 1$  punktu oraz wyniki uzyskane w podskali krwawienia z odbytnicy i częstości wypróżnień równa 0.

Tabela 40. Remisja objawów; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
<i>OCTAVE Induction 1</i> ( <i>Sandborn 2017</i> )	8 tygodni	476	56 (11,8%)	122	7 (5,7%)	2,05 (0,96; 4,38) p = 0,0641	<b>0,06 (0,01; 0,11)</b> <b>p = 0,0191</b>
<i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Sandborn 2017</i> )	8 tygodni	429	46 (10,7%)	112	3 (2,7%)	<b>4,00 (1,27; 12,63)</b> <b>p = 0,0180</b>	<b>0,08 (0,04; 0,12)</b> <b>NNT = 13 (9; 26)</b> <b>p = 0,0002</b>

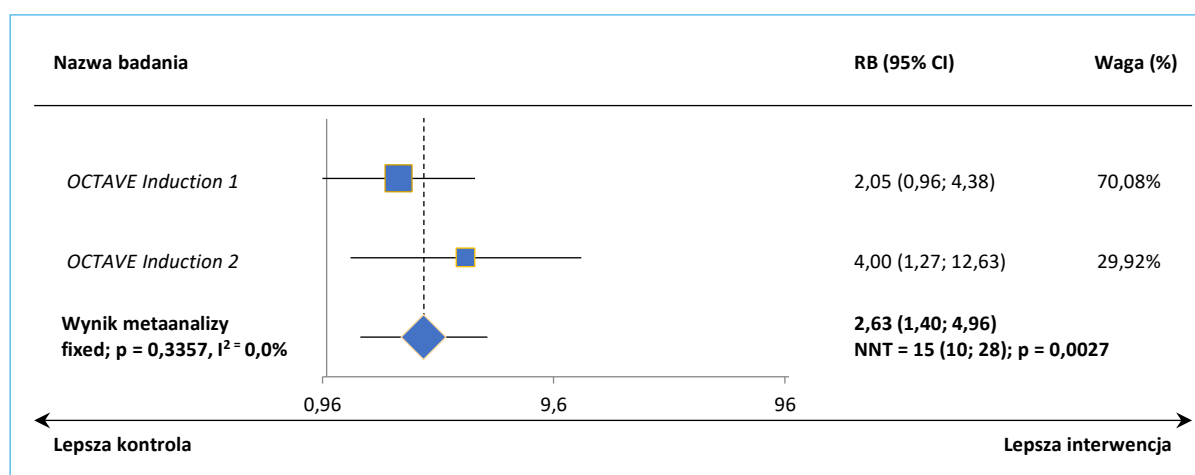
\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odnutowano, że wśród chorych włączonych do próby *OCTAVE Induction 2* zastosowanie TOF 10 BID wiązało się z 4-krotnym zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania remisji objawów w porównaniu do PBO BID, RB = 4,00 (95% CI: 1,27; 12,63), NNT = 13 (95% CI: 9; 26), p = 0,0180. Należy jednak zauważyć, że według autorów publikacji źródłowej *Sandborn 2017* w każdym z badań odnotowano istotne statystycznie bezwzględne zwiększenie korzyści dla oceny punktu końcowego remisja objawów po

zastosowaniu tofacytynibu w porównaniu z placebo. Różnice te mogły wynikać z zastosowania innej metody statystycznej.

W wyniku metaanalizy danych z powyższych badań przeprowadzonej z zastosowaniem modelu efektów stałych (ze względu na nieistotną heterogeniczność danych,  $p = 0,3357$ ) wykazano istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania remisji objawów,  $RB = 2,63$  (95% CI: 1,40; 4,96),  $NNT = 15$  (95% CI: 10, 28),  $p = 0,0027$  dla porównania TOF 10 mg BID vs PBO BID.

Wykres 22. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania remisji objawów, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



### 5.5.1.6 Remisja głęboka

W próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* (Sandborn 2017) oceniano ponadto odsetek chorych uzyskujących w 8 tygodniu remisję głęboką - wynik uzyskany w skali Mayo  $\leq 2$  punktów oraz brak w którejkolwiek z podskali wyniku  $> 1$  punktu oraz wyniki uzyskane w podskali krwawienia z odbytnicy i podskali badania endoskopowego równe 0.

Tabela 41. Remisja głęboka; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	31 (6,5%)	122	0 (0,0%)	<b>16,25 (1,00; 263,61)</b> $p = 0,0499$	<b>0,07 (0,04; 0,09)</b> <b>NNT = 16 (12; 25)</b> $p < 0,0001$
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Sandborn)	8 tygodni	429	22 (5,1%)	112	2 (1,8%)	2,87 (0,69; 12,03) $p = 0,1489$	<b>0,03 (0,00; 0,07)</b> $p = 0,0419$





Tabela 42. Wygojenie śluzówki; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

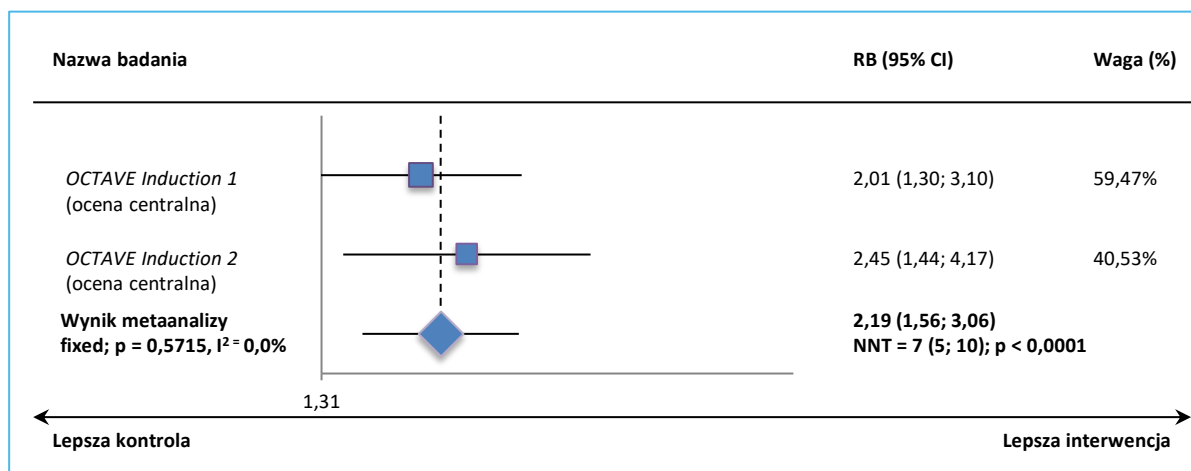
Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<b>ocena centralna</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	149 (31,3%)	122	19 (15,6%)	<b>2,01 (1,30; 3,10)</b> p = 0,0016	<b>0,16 (0,08; 0,23)</b> NNT = 7 (5; 13) p < 0,0001
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	122 (28,4%)	112	13 (11,6%)	<b>2,45 (1,44; 4,17)</b> p = 0,0010	<b>0,17 (0,10; 0,24)</b> NNT = 6 (5; 11) p < 0,0001
<b>ocena lokalna</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Feagan 2016)	8 tygodni	476	202 (42,4%)	122	28 (23,0%)	<b>1,85 (1,31; 2,60)</b> p = 0,0004	<b>0,19 (0,11; 0,28)</b> NNT = 6 (4; 10) p < 0,0001
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Feagan 2016)	8 tygodni	429	156 (36,4%)	112	17 (15,2%)	<b>2,40 (1,52; 3,78)</b> p = 0,0002	<b>0,21 (0,13; 0,29)</b> NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

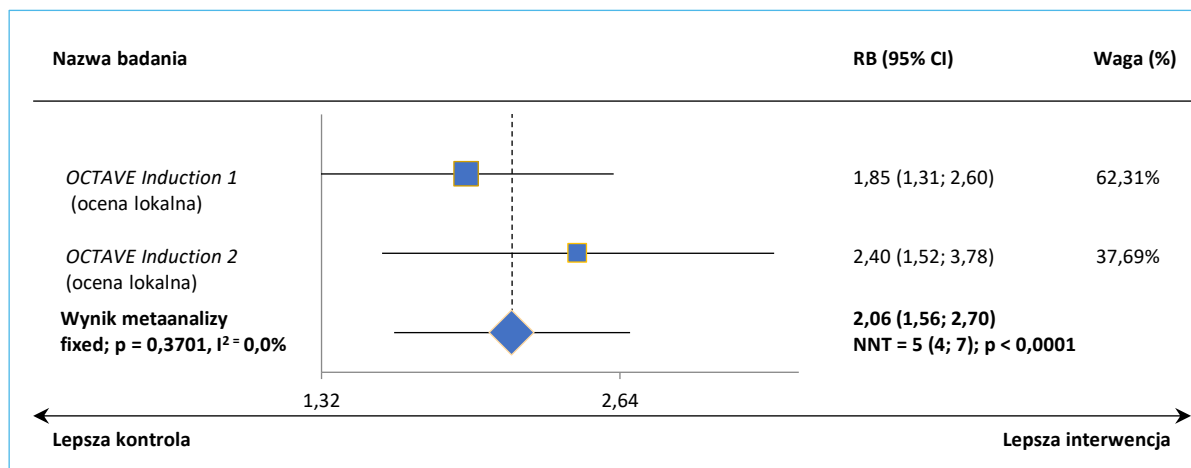
Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyglądu błony śluzowej jelita w 8 tygodniu terapii w próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* oparte o wyniki oceny prowadzonej centralnie było istotnie wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg w porównaniu do placebo, RB = 2,01 (95% CI: 1,30; 3,10), NNT = 7 (95% CI: 5; 13), p = 0,0016 dla badania *OCTAVE Induction 1* i RB = 2,45 (95% CI: 1,44; 4,17), NNT = 6 (95% CI: 5; 11), p = 0,0010 dla badania *OCTAVE Induction 2*. Analiza w oparciu o wyniki oceny prowadzonej lokalnie potwierdza powyższe wnioskowanie, przy nieznacznie wyższych odsetkach chorych, u których odnotowano wygojenie śluzówki, we wszystkich grupach.

Obserwacje te potwierdziła metaanaliza dostępnych danych, która dowiodła, że prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyglądu błony śluzowej jelita jest znamienne wyższe podczas terapii tofacytynibem w porównaniu do grupy kontrolnej. Uwzględniając wyniki oceny prowadzonej centralnie wyniosło ono: RB = 2,19 (95% CI: 1,56; 3,06), NNT = 7 (95% CI: 5; 10); p < 0,0001, natomiast w przypadku oceny prowadzonej lokalnie: RB = 2,06 (95% CI: 1,56; 2,70), NNT = 5 (95% CI: 4; 7); p < 0,0001.

Wykres 24. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania wygojenia śluzówki, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* (ocena centralna).



Wykres 25. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania wygojenia śluzówki, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* (ocena lokalna).



#### 5.5.1.7.1 Wygojenie śluzówki – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie

Wyniki analizy w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wyjściowo stosowane leczenie w momencie włączenia do badania *OCTAVE Induction 1* lub *OCTAVE Induction 2* odnaleziono w publikacji *Sandborn 2017* i w doniesieniu konferencyjnym *D'Haens 2016*, w którym dane analizowano zbiorczo dla obu badań, w populacji ITT (*full analysis set*) z imputacją danych dla osób bez odpowiedzi klinicznej. Autorzy doniesienia konferencyjnego *D'Haens 2016* podali, że różnice pomiędzy grupami inter-

wencji i kontroli z 95% przedziałem ufności było prezentowane za pomocą rozkładu normalnego różnic z proporcją dwumianową.

Tabela 43. Wygojenie śluzówki – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<b>chorzy wcześniej leczeni anty-TNF</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	254	61* (24,0%)	65	4* (6,2%)	<b>3,87 (1,47; 10,22)</b> p = 0,0063	<b>0,18 (0,10; 0,26)</b> NNT = 6 (4; 11) p < 0,0001
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	234	51* (21,8%)	65	4* (6,2%)	<b>3,52 (1,32; 9,33)</b> p = 0,0116	<b>0,16 (0,08; 0,23)</b> NNT = 7 (5; 13) p = 0,0001
<b>chorzy wcześniej nieleczeni anty-TNF</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	222	88* (39,6%)	57	15* (26,3%)	1,51 (0,95; 2,39) p = 0,0838	<b>0,13 (0,00; 0,26)</b> p = 0,0469
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	195	71* (36,4%)	47	9* (19,1%)	<b>1,91 (1,03; 3,53)</b> p = 0,0405	<b>0,17 (0,04; 0,30)</b> NNT = 6 (4; 24) p = 0,0097
<b>chorzy z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia anty-TNF</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (D'Haens 2016)	8 tygodni	465	103 (22,2%)	124	8 (6,5%)	<b>3,43 (1,72; 6,86)</b> p = 0,0005	<b>0,16 (0,10; 0,21)</b> NNT = 7 (5; 11) p < 0,0001
<b>chorzy bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia anty-TNF</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (D'Haens 2016)	8 tygodni	440	168 (38,2%)	110	24 (21,8%)	<b>1,75 (1,20; 2,54)</b> p = 0,0033	<b>0,16 (0,07; 0,25)</b> NNT = 7 (4; 14) p = 0,0003
<b>chorzy z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia anty-TNF – pierwotny brak odpowiedzi</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (D'Haens 2016)	8 tygodni	253	38 (15,0%)	74	5 (6,8%)	2,22 (0,91; 5,44) p = 0,0805	<b>0,08 (0,01; 0,15)</b> p = 0,0248
<b>chorzy z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia anty-TNF – wtórny brak odpowiedzi</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (D'Haens 2016)	8 tygodni	187	57 (30,5%)	43	2 (4,7%)	<b>6,55 (1,66; 25,80)</b> p = 0,0072	<b>0,26 (0,17; 0,35)</b> NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Według autorów publikacji źródłowych przeprowadzone analizy dodatkowe w podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na wcześniej otrzymywane leczenie lub jego niepowodzenie potwierdziły wnioskowanie z analizy głównej – istotne statystycznie bezwzględne zwiększenie korzyści dla oceny punktu końcowego wygojenie śluzówki po zastosowaniu tofacytynibu w porównaniu z placebo odnotowano we wszystkich podgrupach z wyjątkiem chorych nieotrzymujących wcześniej leczenia anty-TNF i pacjentów z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia anty-TNF wynikającym z pierwotnego braku odpowiedzi na tą terapię. W analizie własnej przeprowadzonej w niniejszym raporcie potwierdzono te obserwacje.

### 5.5.1.7.2 Wygojenie śluzówki – analiza w podgrupach ze względu na wyjściowy wynik w skali Mayo

W doniesieniu konferencyjnym *D’Haens 2016* zaprezentowano również wyniki analizy w podgrupach chorych z badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wyróżnionych ze względu na wyjściowy wynik w skali Mayo. Dane analizowano zbiorczo dla obu badań, w populacji ITT (*full analysis set*) z imputacją danych dla osób bez odpowiedzi klinicznej. Autorzy doniesienia konferencyjnego *D’Haens 2016* podali, że różnice pomiędzy grupami interwencji i kontroli z 95% przedziałem ufności było prezentowane za pomocą rozkładu normalnego różnic z proporcją dwumianową.

Tabela 44. Wygojenie śluzówki – analiza w podgrupach ze względu na wyjściowy wynik w skali Mayo; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<b>chorzy z wyjściowym wynikiem &lt; 9</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>D’Haens 2016</i> )	8 tygodni	321	145 (45,2%)	82	17 (20,7%)	<b>2,18 (1,40; 3,38)</b> p = 0,0005	<b>0,24 (0,14; 0,35)</b> NNT = 5 (3; 8) p < 0,0001
<b>chorzy z wyjściowym wynikiem ≥ 9</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>D’Haens 2016</i> )	8 tygodni	582	126 (21,6%)	151	15 (9,9%)	<b>2,18 (1,32; 3,61)</b> p = 0,0025	<b>0,12 (0,06; 0,18)</b> NNT = 9 (6; 17) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Prawdopodobieństwo wygojenia śluzówki jelita w 8 tygodniu obserwacji było ponad 2-krotnie wyższe zarówno wśród pacjentów z wyjściowym wynikiem w skali Mayo < 9, jak i ≥ 9 wśród pacjentów włączonych do prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*, odpowiednio RB = 2,18 (95% CI: 1,40;

3,38), NNT = 5 (95% CI: 3; 8),  $p = 0,0005$  i RB = 2,18 (95% CI: 1,32; 3,61), NNT = 9 (95% CI: 6; 17),  $p = 0,0025$ .

### 5.5.1.7.3 Wygojenie śluzówki – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej

Autorzy publikacji *Motoya 2018* przedstawili wyniki analizy w podgrupach chorych z badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* rekrutowanych z obszaru Azji Wschodniej (dane analizowano zbiorczo dla obu badań).

Tabela 45. Wygojenie śluzówki – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Motoya 2018</i> )	8 tygodni	95	23 (24,2%)	26	2 (7,7%)	3,15 (0,79; 12,49) $p = 0,1030$	<b>0,17 (0,03; 0,30)</b> <b><math>p = 0,0156</math></b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetek chorych uzyskujących poprawę wyglądu błony śluzowej jelita był wyższy wśród pacjentów z grupy TOF 10 mg BID (24,2%) w porównaniu z grupą PBO BID (7,7%), jednak odnotowane różnice nie były znamienne.

### 5.5.1.8 Zmiana wyniku całkowitego w skali Mayo

Wśród chorych z prób *Sandborn 2012*, *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* prowadzono ocenę zmian wyniku całkowitego w skali Mayo w 8 tygodniu obserwacji w porównaniu z wartością wyjściową.

Tabela 46. Wynik oceny zmian wyniku całkowitego w skali Mayo; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badanie *Sandborn 2012* oraz badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 10 mg BID			PBO BID			Różnica (95% CI), p	MD (95% CI)*
			N	średnia wartość początkowa (SE)	średnia zmiana (SD)	N	średnia wartość początkowa (SE)	średnia zmiana (SE)		
<i>Sandborn 2012</i>	8 tygodni	0 tyg.	33	8,05 (0,36)^	nd.	48	8,20 (0,37)^	nd.	nd.	nd.
		8 tyg.	33	4,00 (0,69)^	-4,05*	48	6,29 (0,44)^	-1,91*	<b>bd.</b> <b><math>p = 0,001</math></b>	nd.
<b>analiza podstawowa</b>										

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 10 mg BID			PBO BID			Różnica (95% CI), p	MD (95% CI)*
			N	średnia wartość początkowa (SE)	średnia zmiana (SD)	N	średnia wartość początkowa (SE)	średnia zmiana (SE)		
<i>OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)</i>	8 tygodni	8 tyg.	476	bd.	-3,8 (2,18 <sup>#</sup> )	122	bd.	-1,8 (3,31 <sup>#</sup> )	-1,9 p.p. (-2,5; -1,4), p < 0,001	-2,00 (-2,62; -1,38) p < 0,0001
<b>analiza wrażliwości<sup>1</sup></b>										
<i>OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)</i>	8 tygodni	8 tyg.	446	bd.	-3,8 (2,11 <sup>#</sup> )	117	bd.	-1,8 (3,24 <sup>#</sup> )	-1,9 p.p. (-2,5; -1,4) p < 0,001	-2,00 (-2,62; -1,38) p < 0,0001
<b>analiza podstawowa</b>										
<i>OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)</i>	8 tygodni	8 tyg.	429	bd.	-3,7 (2,07 <sup>#</sup> )	112	bd.	-2,1 (3,17 <sup>#</sup> )	-1,6 p.p. (-2,2; -1,0), p < 0,001	-1,60 (-2,22; -0,98) p < 0,0001
<b>analiza wrażliwości<sup>1</sup></b>										
<i>OCTAVE Induction 2 (Pfizer 2016a)</i>	8 tygodni	8 tyg.	396	bd.	-3,7 (1,99 <sup>#</sup> )	98	bd.	-2,1 (2,97 <sup>#</sup> )	-1,6 p.p. (-2,2; -1,0), p < 0,0001	-1,60 (-2,22; -0,98) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

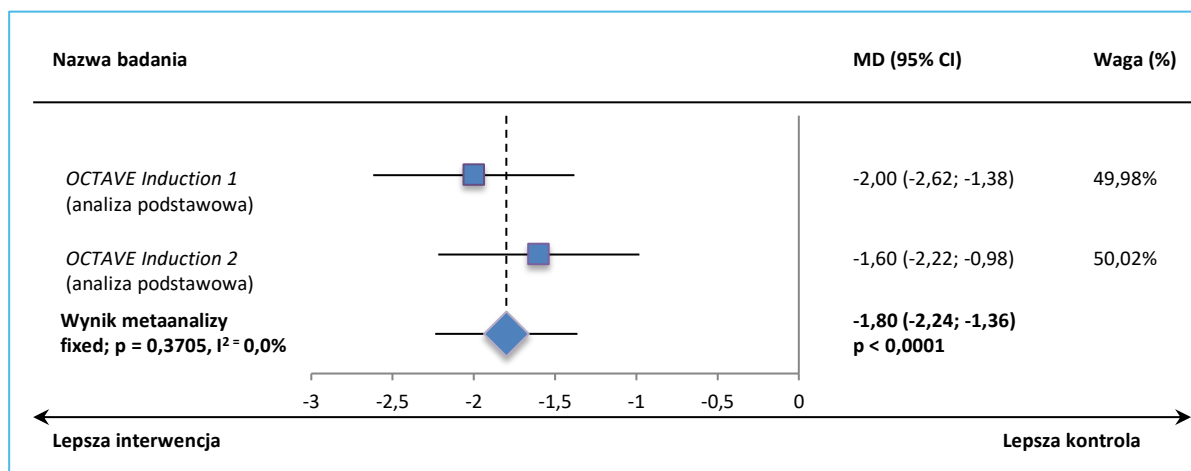
<sup>^</sup> dane odczytano z wykresu;

<sup>#</sup> wartość SD przeliczona z SE;

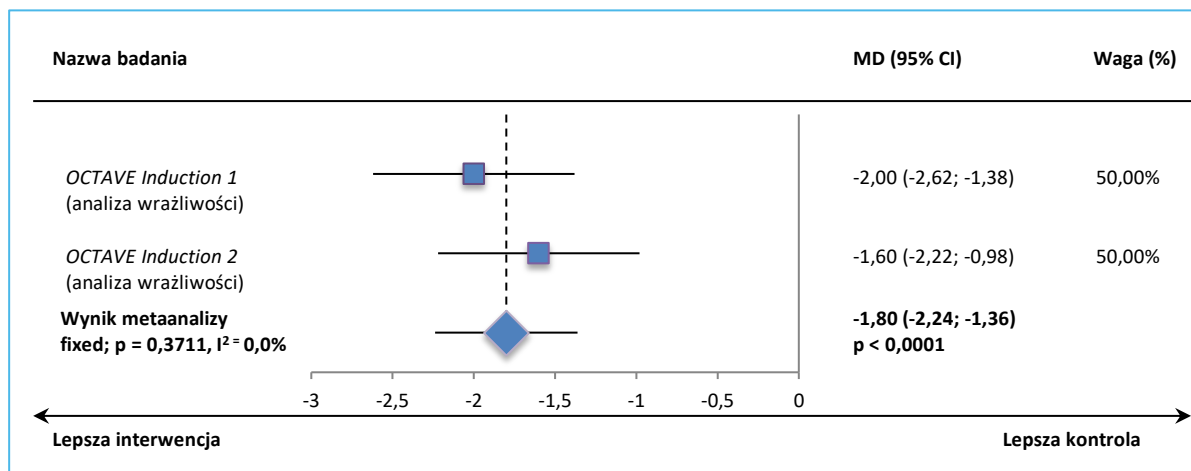
<sup>1</sup> obliczenia wykonane przy pomocy ANCOVA w populacji ITT (*full analysis set*) dla pacjentów z dostępnymi danymi.

We wszystkich analizowanych próbach odnotowano istotnie większą poprawę wyniku całkowitego w skali Mayo w grupie tofacytynibu w porównaniu do placebo. Obserwacje te potwierdziła metaanaliza dostępnych danych z badań *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*, która dowiodła, że wynik całkowity wg skali Mayo został znamienne bardziej zmniejszony podczas terapii tofacytynibem w porównaniu do grupy kontrolnej, WMD = -1,80 (95% CI: -2,24; -1,36), p < 0,0001. Uwzględnienie w metaanalizie wyników analizy wrażliwości dla prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* nie miało wpływu na wnioskowanie.

Wykres 26. Średnia ważona różnica zmian wyniku całkowitego w skali Mayo; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* (analiza podstawowa).



Wykres 27. Średnia ważona różnica zmian wyniku całkowitego w skali Mayo; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* (analiza wrażliwości).



### 5.5.1.9 Zmiana wyniku częściowego w skali Mayo

We włączonych do analizy badaniach ocenie poddano również zmianę wyniku częściowego w skali Mayo. W próbie *Sandborn 2012* zmiany oceniano w 2, 4 i 8 tygodniu obserwacji, natomiast w próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* w 4 i 8 tygodniu leczenia indukującego.

Tabela 47. Wynik oceny zmian wyniku częściowego w skali Mayo; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badanie *Sandborn 2012* oraz badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 10 mg BID		PBO BID		Różnica, p	MD (95% CI)*		
			N	średnia wartość początkowa (SE) <sup>^</sup>	średnia zmiana (SD#)	N			średnia wartość początkowa (SE) <sup>^</sup>	średnia zmiana (SD#)
<i>Sandborn 2012</i>	8 tygodni	0 tyg.	33	5,58 (0,60)	nd.	48	5,69 (0,44)	nd.	nd.	
		2 tyg.	33	3,69 (0,86)	-1,89*	48	5,14 (0,53)	-0,55*	nd.	
		4 tyg.	33	2,99 (0,86)	-2,60*	48	4,42 (0,58)	-1,28*	nd.	
		8 tyg.	33	2,75 (0,97)	-2,83*	48	4,27 (0,63)	-1,42*	<b>p = 0,003</b>	nd.
<b>analiza podstawowa<sup>1</sup></b>										
<i>OCTAVE Induction 1</i>	8 tygodni	0 tyg.	476	bd.	nd.	122	bd.	nd.	nd.	nd.
		2 tyg.	476	bd.	-2,07 (0,20) <sup>^</sup>	122	bd.	-1,18 (0,39) <sup>^</sup>	<b>p &lt; 0,001</b>	<b>-0,89 (-1,75; -0,03)</b> p = 0,0423
		4 tyg.	476	bd.	-2,80 (0,23) <sup>^</sup>	122	bd.	-1,59 (0,41) <sup>^</sup>	<b>p &lt; 0,001</b>	<b>-1,21 (-2,13; -0,29)</b> p = 0,0101
		8 tyg.	476	bd.	-3,11 (0,18) <sup>^</sup>	122	bd.	-1,60 (0,42) <sup>^</sup>	<b>p &lt; 0,001</b>	<b>-1,51 (-2,41; -0,61)</b> p = 0,0010
<b>analiza wrażliwości<sup>2</sup></b>										
<i>OCTAVE Induction 1</i>	8 tygodni	2 tyg.	464	bd.	-2,1 (2,15) <sup>#</sup>	121	bd.	-1,2 (2,20) <sup>#</sup>	<b>-0,9 p.p. (-1,3; -0,5),</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>-0,90 (-1,34; -0,46)</b> p < 0,0001
		4 tyg.	460	bd.	-2,8 (2,14) <sup>#</sup>	117	bd.	-1,6 (2,16) <sup>#</sup>	<b>-1,1 p.p. (-1,5; -0,7),</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>-1,20 (-1,64; -0,76)</b> p < 0,0001
		8 tyg.	448	bd.	-3,1 (2,12) <sup>#</sup>	118	bd.	-1,6 (2,17) <sup>#</sup>	<b>-1,5 p.p. (-1,9; -1,1),</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>-1,50 (-1,94; -1,06)</b> p < 0,0001
<b>analiza podstawowa<sup>1</sup></b>										
<i>OCTAVE Induction 2</i>	8 tygodni	0 tyg.	429	bd.	nd.	112	bd.	nd.	nd.	nd.
		2 tyg.	429	bd.	-1,96 (0,21) <sup>^</sup>	112	bd.	-0,97 (0,24) <sup>^</sup>	<b>p &lt; 0,001</b>	<b>-0,99 (-1,62; -0,36)</b> p = 0,0019
		4 tyg.	429	bd.	-2,65 (0,17) <sup>^</sup>	112	bd.	-1,46 (0,42) <sup>^</sup>	<b>p &lt; 0,001</b>	<b>-1,19 (-2,08; -0,30)</b> p = 0,0086
		8 tyg.	429	bd.	-2,91 (0,18) <sup>^</sup>	112	bd.	-1,65 (0,42) <sup>^</sup>	<b>p &lt; 0,001</b>	<b>-1,26 (-2,15; -0,37)</b> p = 0,0058
<b>analiza wrażliwości<sup>2</sup></b>										
<i>OCTAVE Induction 2</i>	8 tygodni	2 tyg.	418	bd.	-2,0 (2,04) <sup>#</sup>	107	bd.	-1,0 (2,07) <sup>#</sup>	<b>-1,0 p.p. (-1,4; -0,6),</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>-1,00 (-1,44; -0,56)</b> p < 0,0001
		4 tyg.	411	bd.	-2,7 (2,03) <sup>#</sup>	102	bd.	-1,2 (2,02) <sup>#</sup>	<b>-1,2 p.p. (-1,6; -0,7),</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>-1,20 (-1,64; -0,76)</b> p < 0,0001



Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 10 mg BID		PBO BID		Różnica, p	MD (95% CI)*	
			N	średnia wartość początkowa (SE) <sup>^</sup>	średnia zmiana (SD) <sup>#</sup>	N			średnia wartość początkowa (SE) <sup>^</sup>
	8 tyg.	400	400	bd.	-3,0 (2,00 <sup>#</sup> )	98	bd.	-1,3 (1,98 <sup>#</sup> )	<b>-1,30 (-1,74; -0,86)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane odczytano z wykresu;

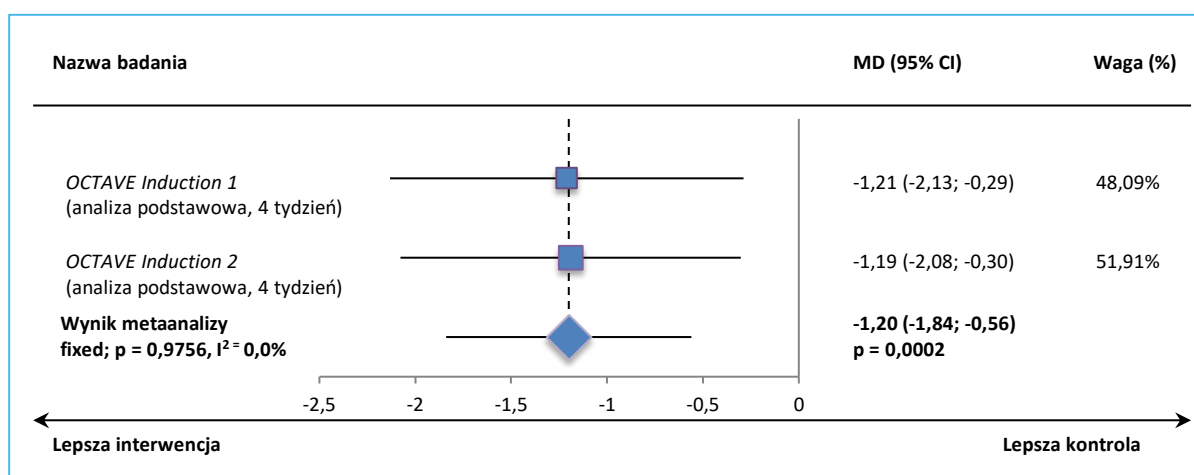
<sup>#</sup> wartość SD przeliczona z SE;

1 wyniki analizy podstawowej za publikacją *Sandborn 2017*;

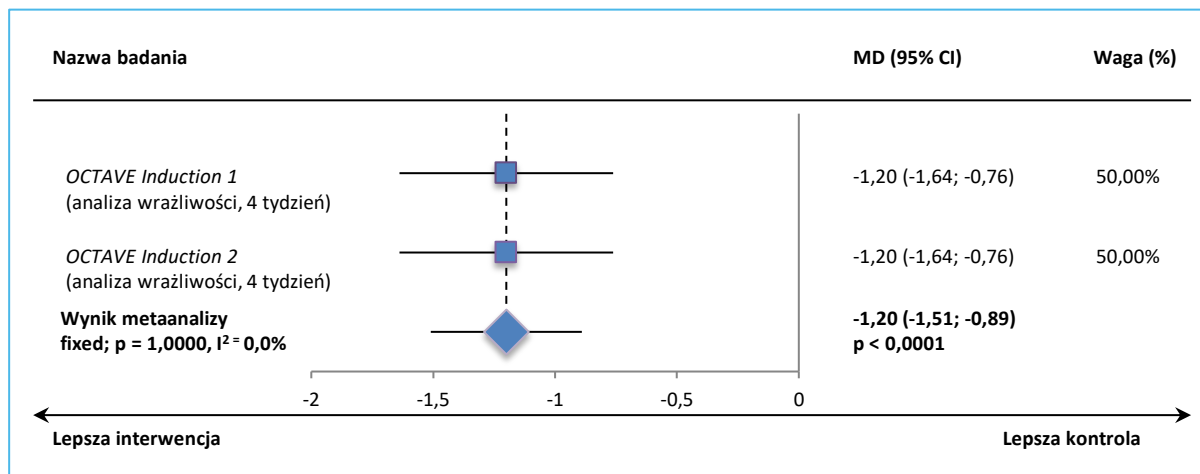
2 wyniki analizy wrażliwości za dokumentem *Pfizer 2016* i *Pfizer 216a*; obliczenia wykonane przy pomocy liniowego modelu efektów mieszanych w populacji ITT (*full analysis set*) dla pacjentów z dostępnymi danymi.

Znamienną poprawę wyniku częściowego w skali Mayo odnotowano we wszystkich analizowanych próbach w grupie TOF 10 mg BID w porównaniu do PBO BID, we wszystkich analizowanych punktach czasowych. Obserwacje te potwierdziła metaanaliza dostępnych danych z badań *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*, która dowiodła, że wynik częściowy wg skali Mayo został znamiennie bardziej zmniejszony podczas terapii tofacytynibem w porównaniu do grupy kontrolnej. Średnia ważona różnica zmian w 4 tygodniu wyniosła WMD = -1,20 (95% CI: -1,84; -0,56), p = 0,0002, natomiast w 8 tygodniu obserwowano dalsze jej obniżanie WMD = -1,38 (95% CI: -2,02; -0,75), p < 0,0001. Uwzględnienie w metaanalizie wyników analizy wrażliwości nie miało wpływu na wnioskowanie.

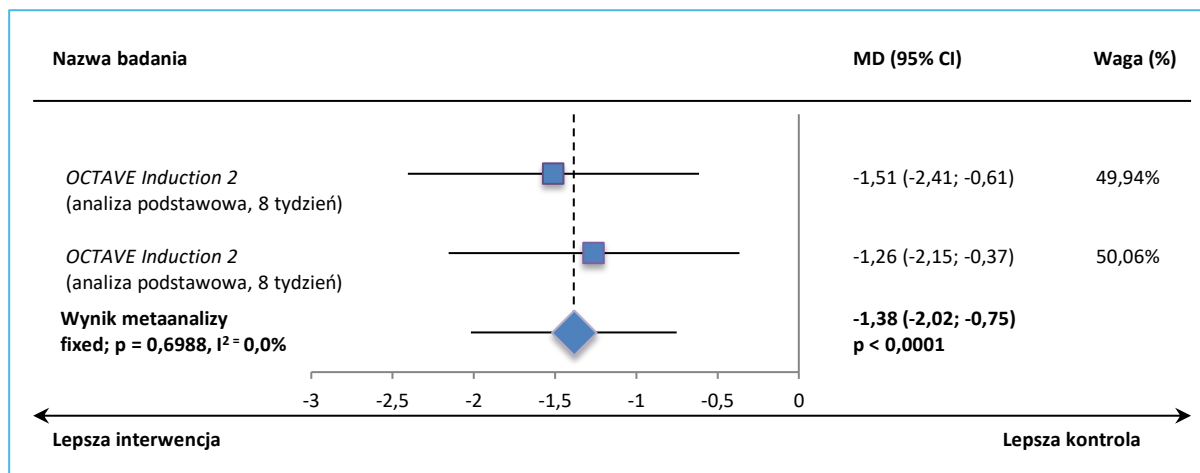
Wykres 28. Średnia ważona różnica zmian wyniku częściowego w skali Mayo; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*, 4 tygodnie.



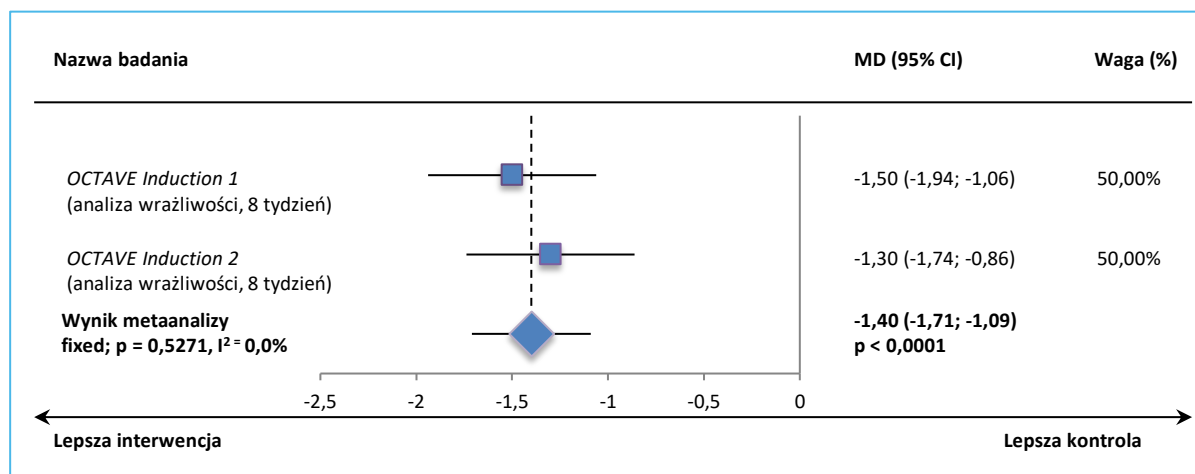
Wykres 29. Średnia ważona różnica zmian wyniku częściowego w skali Mayo; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* (analiza wrażliwości), 4 tydzień.



Wykres 30. Średnia ważona różnica zmian wyniku częściowego w skali Mayo; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* (analiza podstawowa), 8 tydzień.



Wykres 31. Średnia ważona różnica zmian wyniku częściowego w skali Mayo; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* (analiza wrażliwości), 8 tygodni.



#### 5.5.1.9.1 Zmiana wyniku częściowego w skali Mayo – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej

Autorzy publikacji *Motoya 2018* przedstawili wyniki analizy w podgrupach chorych z badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* rekrutowanych z obszaru Azji Wschodniej (dane analizowano zbiorczo dla obu badań).

Tabela 48. Zmiana wyniku częściowego w skali Mayo – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p*
			N	średnia zmiana (SD)^	N	średnia zmiana (SD)^	
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Motoya 2018</i> )	8 tygodni	2 tygodnie	95	-1,89 (3,41)	26	-1,10 (2,02)	-0,79 (-1,83; 0,24) $p = 0,1343$
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Motoya 2018</i> )	8 tygodni	4 tygodnie	95	-2,80 (3,79)	26	-1,21 (2,40)	<b>-1,58 (-2,78; -0,39)</b> <b><math>p = 0,0096</math></b>
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Motoya 2018</i> )	8 tygodni	8 tygodni	95	-3,22 (3,57)	26	-1,42 (2,78)	<b>-1,80 (-3,09; -0,51)</b> <b><math>p = 0,0062</math></b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytano z wykresu.

Analiza dodatkowa przeprowadzona wśród pacjentów z Azji Wschodniej wykazała istotnie statystycznie większą zmianę wyniku częściowego w skali Mayo w grupie interwencji w porównaniu do kontroli, w 4 i 8 tygodniu obserwacji, odpowiednio MD = -1,58 (95% CI: -2,78; -0,39), p = 0,0096 i MD = -1,80 (95% CI: -3,09; -0,51), p = 0,0062.

#### 5.5.1.9.2 Zmiana wyniku częściowego skali Mayo – ocena PGA

W doniesieniu konferencyjnym *Chiorean 2018* przedstawiono wyniki dodatkowej analizy do badań *OCTAVE Induction 1 i 2* oceniające czas poprawy wyniku częściowego skali Mayo – oceny PGA, czyli zmiany wyniku badania lekarskiego i ocena stanu chorego (ból brzucha, wydolność fizyczna). Wyniki przedstawiono łącznie dla grup tofacytynibu z obu badań i grup placebo łącznie z obu badań.

Tabela 49. Ocena częściowego wyniku skali Mayo – ocena PGA; TOF 10 mg BID vs PBO; badania *OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2* (abstrakt *Chiorean 2018*).

Punkt czasowy	Placebo	TOF 10 mg BID	Różnica wobec placebo;
	N = 234	N = 905	% (95% CI)
<b>Wynik PGA równy 0; n (%)</b>			
Tydzień 2	8 (3,4%)	93 (10,3%)	6,9 (3,8; 9,9)**
Tydzień 4	18 (7,7%)	149 (16,5%)	8,8 (4,6; 13,0)**
Tydzień 8	20 (8,5%)	188 (20,8%)	12,2 (7,8; 16,7)***
<b>Wynik PGA równy 0 lub 1; n (%)</b>			
Tydzień 2	64 (27,4%)	374 (41,3%)	14,0 (7,4; 20,5)***
Tydzień 4	87 (37,2%)	511 (56,5%)	19,3 (12,3; 26,3)***
Tydzień 8	73 (31,2%)	507 (56,0%)	24,8 (18,1; 31,6)***
<b>Redukcja o <math>\geq 1</math> punkt w stosunku do początkowego wyniku PGA; n (%)</b>			
Tydzień 2	88 (37,6%)	471 (52,0%)	14,4 (7,4; 21,4)***
Tydzień 4	121 (51,7%)	615 (68,0%)	16,2 (9,2; 23,3)***
Tydzień 8	95 (40,6%)	575 (63,5%)	22,9 (15,9; 30,0)**

\*\* p < 0,01 vs placebo;

\*\*\* p < 0,0001 vs placebo na podstawie testu chi kwadrat Cochran-Mantel-Haenszel.

Wynik PGA równy 0 (czyli brak bólu brzucha i prawidłową wydolność fizyczną) w 8 tygodniu leczenia uzyskało 20,8% chorych leczonych tofacytynibem w porównaniu do 8,5% chorych z grup placebo, różnica wobec placebo wyniosła 12,2 p.p. i była istotna statystycznie, p < 0,0001. Również porównanie dla wcześniejszych ocen (2 i 4 tydzień) wskazało na istotne statystycznie różnice na korzyść tofacytynibu (p < 0,01).

Wynik 0 lub 1 w ocenie PGA w 8 tygodniu uzyskało 560% chorych leczonych tofacytynibem i 31,2% chorych z grup placebo, również w tym przypadku różnica była statystycznie znamienne, 24,8 p.p.,  $p < 0,0001$  (także dla wcześniejszych punktów czasowych, dla każdego  $p < 0,0001$ ).

Redukcję wyniku o  $\geq 1$  punkt w stosunku do początkowego wyniku PGA (poprawa) uzyskało 63,5% chorych otrzymujących tofacytynib przez 8 tygodni w porównaniu do 40,6% chorych z grup placebo. Różnica między grupami istotna statystycznie, 22,9 p.p.,  $p < 0,01$  (także dla wcześniejszych punktów czasowych, dla każdego  $p < 0,0001$ ).

### 5.5.1.10 Biomarkery

#### 5.5.1.10.1 CRP

W badaniach *Sandborn 2012* oraz próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* przeprowadzono ocenę zmian stężenia biomarkerów w okresie trwania leczenia w porównaniu z wartością wyjściową. Poniżej przedstawiono wyniki odnoszące się do zmiany stężenia białka C-reaktywnego (CRP). Wyniki w publikacji *Sandborn 2012* przedstawiono w postaci logarytmu naturalnego średniej wartości stężenia CRP, natomiast w publikacji *Sandborn 2017* w postaci wartości średnich.

Tabela 50. Wynik oceny zmian stężenia CRP; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badanie *Sandborn 2012*.

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 10 mg BID			PBO BID			p
			N	$\log_n$ ze średniej wartości początkowej (SE) <sup>^</sup> [mg/l]	średnia zmiana*	N	$\log_n$ ze średniej wartości początkowej (SE) <sup>^</sup> [mg/l]	średnia zmiana*	
<i>Sandborn 2012</i>	8 tygodni	0 tyg.	33	1,57 (0,35)	nd.	48	1,52 (0,23)	nd.	nd.
		2 tyg.	33	0,44 (0,30)	-1,14	48	1,35 (0,24)	-0,18	bd.
		8 tyg.	33	1,06 (0,28)	-0,51	48	1,30 (0,22)	-0,22	p = 0,44

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane odczytano z wykresu;

W próbie *Sandborn 2012* odnotowano liczbowo większe zmniejszenie wartości logarytmu naturalnego ze średniego stężenia CRP w 2 i 4 tygodniu obserwacji w grupie TOF 10 mg BID vs PBO BID, odpowiednio -1,14 mg/ml vs -0,18 mg/ml i -0,51 mg/ml vs -0,22 mg/ml. Odnotowane różnice nie były istotne statystycznie.

Tabela 51. Wynik oceny zmian stężenia CRP; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 10 mg BID			PBO BID			MD (95% CI)*
			N	średnia wartość początkowa (SD) [mg/l]	średnia zmiana (SD)^	N	średnia wartość początkowa (SD) [mg/l]	średnia zmiana (SD)^	
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	0 tyg.	476	bd.	nd.	122	bd.	nd.	nd.
		4 tyg.	476	bd.	-5,0 (-17,74)	122	bd.	-1,5 (-12,98)	<b>-3,50 (-6,30; -0,70)</b> <b>p = 0,0143</b>
		8 tyg.	476	bd.	-4,0 (-20,12)	122	bd.	-0,2 (-16,31)	<b>-3,80 (-7,21; -0,39)</b> <b>p = 0,0291</b>
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	0 tyg.	429	bd.	nd.	112	bd.	nd.	nd.
		4 tyg.	429	bd.	-4,8 (-19,64)	112	bd.	1,1 (-21,00)	<b>-5,90 (-10,21; -1,59)</b> <b>p = 0,0073</b>
		8 tyg.	429	bd.	-6,2 (-18,57)	112	bd.	-2,5 (-14,52)	<b>-3,70 (-6,91; -0,49)</b> <b>p = 0,0240</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytano z wykresu.

Wśród pacjentów leczonych w próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* obserwowano znamienne większe zmniejszenie średniej wartości stężenia CRP w każdym z analizowanych okresów leczenia w porównaniu z wartością wyjściową. Obserwacje te potwierdziła metaanaliza dostępnych danych z badań *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*, która dowiodła, że średnia wartość stężenia CRP uległa znamienne większemu obniżeniu podczas terapii tofacytynibem w porównaniu do grupy kontrolnej. Średnia ważona różnica zmian w 4 tygodniu wyniosła WMD = -4,21 (95% CI: -6,56; -1,86), p = 0,0004, natomiast w 8 tygodniu obserwowano nieco mniejsze jej obniżenie WMD = -3,75 (95% CI: -6,09; -1,41), p = 0,0017.

Tabela 52. Średnia ważona różnica zmian średniego stężenia CRP [mg/l]; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*, 4 tydzień.

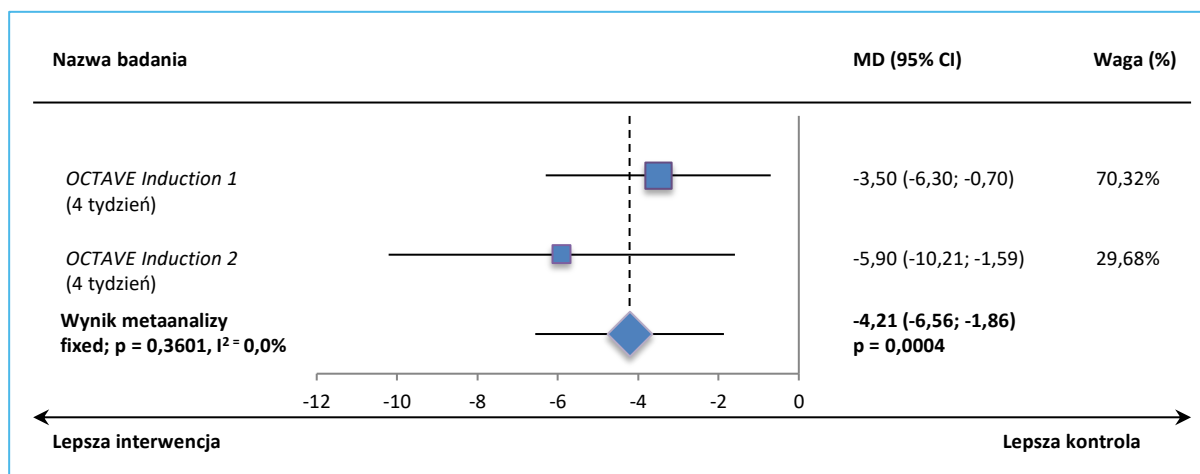
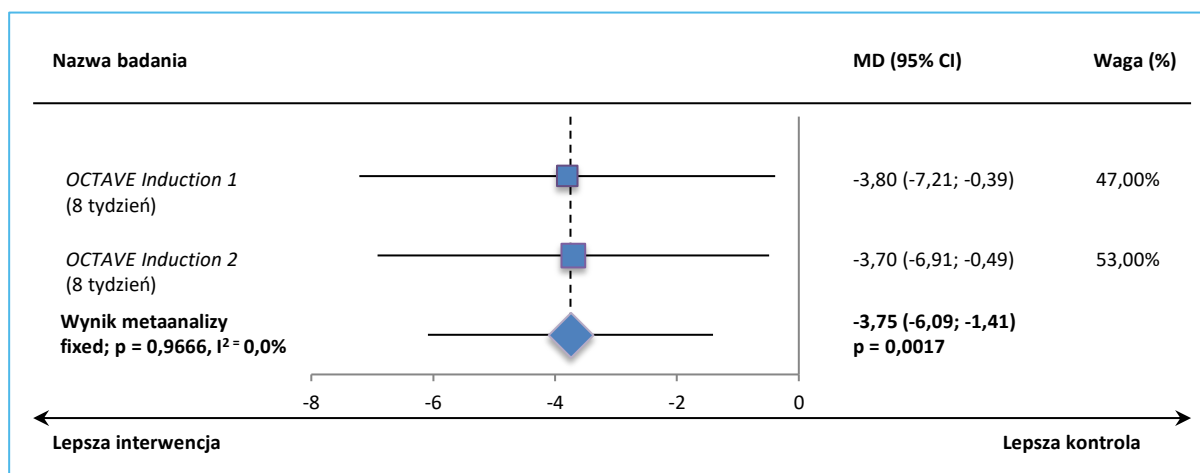


Tabela 53. Średnia ważona różnica zmian średniego stężenia CRP [mg/l]; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*, 8 tydzień.



### 5.5.1.10.2 Kalprotektyna w kale

W próbie *Sandborn 2012* przeprowadzono również ocenę zmian stężenia innego z biomarkerów, kalprotektyny w kale. Zmiana stężenia kalprotektyny koreluje z endoskopowym stopniem nasilenia stanu zapalnego – zwiększenie stężenia jest miarą zwiększenia nasilenia procesów zapalnych w przebiegu WZJG.

Tabela 54. Wynik oceny zmian stężenia kalprotektyny w kale; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badanie *Sandborn 2012*.

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 10 mg BID			PBO BID			MD (95% CI), p*
			N	średnia wartość początkowa (SE) <sup>1</sup> [mg/kg]	średnia zmiana*	N	średnia wartość początkowa (SE) <sup>1</sup> [mg/kg]	średnia zmiana*	
<b>analiza podstawowa</b>									
<i>Sandborn 2012</i>	8 tygodni	0 tyg.	33	5,51 (0,29)	nd.	48	6,44 (0,21)	nd.	nd.
		2 tyg.	33	5,70 (0,26)	0,19	48	6,68 (0,19)	0,24	bd.
		4 tyg.	33	5,50 (0,23)	-0,01	48	6,49 (0,20)	0,05	bd.
		8 tyg.	33	5,27 (0,24)	-0,25	48	6,23 (0,20)	-0,21	<b>p = 0,02</b>
<b>analiza wrażliwości<sup>1</sup></b>									
<i>Sandborn 2012 (Pfizer 2014)</i>	8 tygodni	0 tyg.	32	5,90 (1,75)	nd.	46	6,45 (1,56)	nd.	nd.
		2 tyg.	31	bd.	-0,18 (1,25)	39	bd.	0,25 (1,35)	-0,43 (-1,04; 0,18) p = 0,1677
		4 tyg.	28	bd.	-0,32 (1,17)	37	bd.	0,01 (1,36)	-0,33 (-0,95; 0,29) p = 0,2940
		8 tyg.	31	bd.	-0,70 (1,85)	40	bd.	-0,21 (1,64)	-0,49 (-1,32; 0,34) p = 0,2450
		12 tyg.	28	bd.	-0,53 (1,55)	33	bd.	-0,49 (1,67)	-0,04 (-0,85; 0,77) p = 0,9228

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 wyniki analizy wrażliwości za dokumentem *Pfizer 2014*; wyniki dla pacjentów z dostępnymi danymi.

Jak podali autorzy publikacji *Sandborn 2012* różnica średnich zmian stężenia kalprotektyny w kale pomiędzy grupami TOF 10 mg BID vs PBO BID była istotna statystycznie w 8 tygodniu leczenia w porównaniu z wartością wyjściową, p = 0,02.

### 5.5.1.11 Jakość życia – IBDQ

#### 5.5.1.11.1 Zmiana wyniku całkowitego IBDQ

We wszystkich włączonych do analizy badaniach oceniano jakość życia chorych za pomocą kwestionariusz *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) służącego do oceny jakości życia pacjentów z przewlekłymi zapalnymi chorobami jelit. Odpowiedź na każde pytanie oceniana jest w skali od 1 do 7, gdzie 1 oznacza obecność objawów bardzo nasilonych a 7 brak objawów/problemów. Wynik całkowity mieści się w zakresie 32-224 punktów. Im wyższy wynik całkowity osiągnął przez pacjenta tym lepsza jakość życia. W badaniu *Sandborn 2012* (publikacja *Panés 2015*) oceny dokonywano w 8 tygodniu te-



rapii, natomiast dla prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* (publikacja *Panés 2018*) zmiany średniego wyniku IBDQ przedstawiono dla 4 i 8 tygodnia obserwacji.

Tabela 55. Wynik oceny zmian wyniku całkowitego IBDQ; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badanie *Sandborn 2012* i badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 10 mg BID			PBO BID			MD (95% CI), p*
			N	średnia wartość początkowa (SD)	średnia zmiana (SD)	N	średnia wartość początkowa (SD)	średnia zmiana (SD)	
<i>Sandborn 2012</i> ( <i>Panés 2015</i> )	8 tygodni	0 tyg.	31	134,5 (32,5)	nd.	47	123,2 (29,5)	nd.	nd.
		8 tyg.	28	160,5 (33,7)	30,4 (39,8)	34	151,3 (33,4)	27,8 (29,8)	2,60 (-15,22; 20,42) p = 0,7749
<i>OCTAVE Induction 1</i> ( <i>Panés 2018</i> )	8 tygodni	0 tyg.	479	bd.	nd.	122	bd.	nd.	nd.
		4 tyg.	465	bd.	36,30 (73,35 <sup>^</sup> #)	121	bd.	20,70 (63,61 <sup>^</sup> #)	<b>15,60 (2,45; 28,75)</b> <b>p = 0,0200</b>
		8 tyg.	446	bd.	40,70 (71,83 <sup>^</sup> #)	119	bd.	21,00 (66,79 <sup>^</sup> #)	<b>19,70 (5,97; 33,43)</b> <b>p = 0,0049</b>
<i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Panés 2018</i> )	8 tygodni	0 tyg.	429	bd.	nd.	112	bd.	nd.	nd.
		4 tyg.	413	bd.	38,70 (69,12 <sup>^</sup> #)	110	bd.	20,20 (67,78 <sup>^</sup> #)	<b>18,50 (4,19; 32,81)</b> <b>p = 0,0113</b>
		8 tyg.	401	bd.	44,60 (68,11 <sup>^</sup> #)	99	bd.	25,00 (64,30 <sup>^</sup> #)	<b>19,60 (5,29; 33,91)</b> <b>p = 0,0073</b>

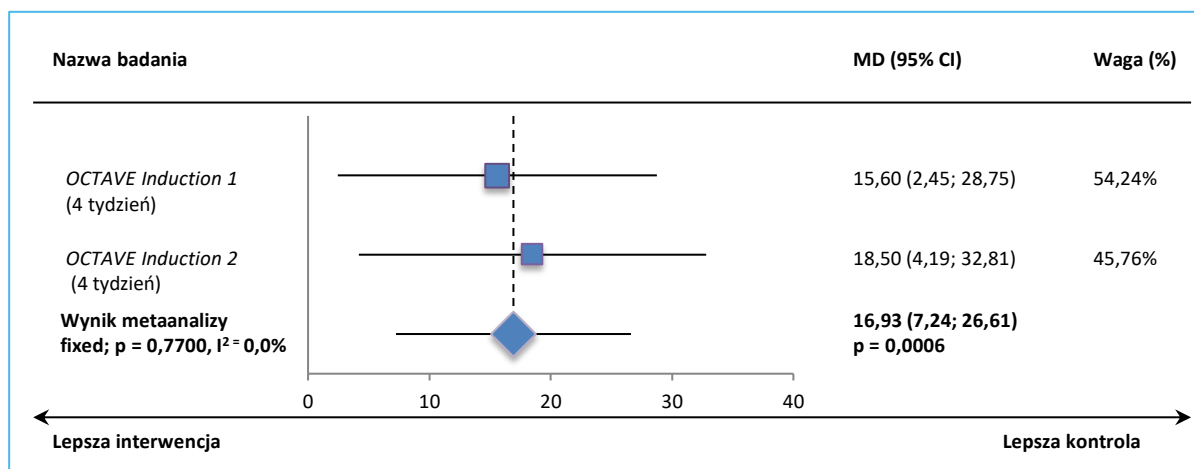
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane odczytano z wykresu;

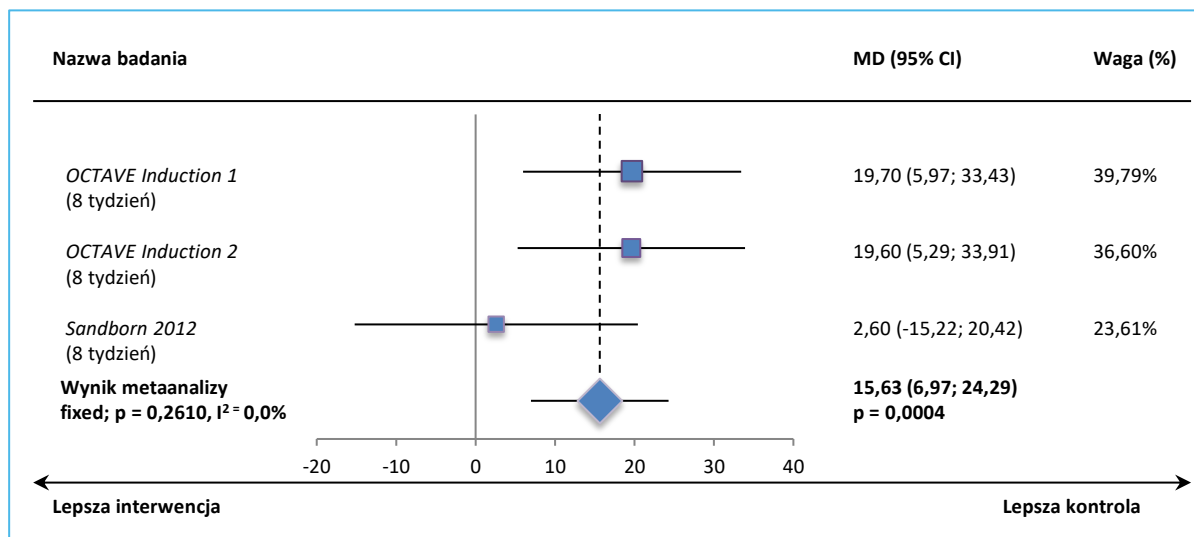
# wartość SD przeliczona z SE;

Chorzy z próby *Sandborn 2012* doświadczali poprawy jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza IBDQ, jednak średnia różnica zmian pomiędzy grupą interwencji i kontroli nie była istotna statystycznie. W próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* obserwowano znamienne poprawę jakości życia pacjentów stosujących tofacytynib w porównaniu do placebo, zarówno w 4 jak i 8 tygodniu obserwacji w porównaniu z wartością wyjściową. Wynik ten potwierdziła metaanaliza danych z obu badań, która wykazała, że poprawa jakości życia w 4 tygodniu terapii było istotnie, o około 12 punktu wyższa podczas terapii TOF 10 mg BID vs PBO BID, WMD = 16,93 (95% CI: 7,24; 26,61), p = 0,0006. Uwzględnienie w metaanalizie danych dla wszystkich trzech prób, z oceną w 8 tygodniu leczenia, umacnia to wnioskowanie – różnice były znamienne, WMD = 15,63 (95% CI: 6,97; 24,29), p = 0,0004.

Wykres 32. Średnia ważona różnica zmian wyniku całkowitego IBDQ; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*, 4 tydzień.



Wykres 33. Średnia ważona różnica zmian wyniku całkowitego IBDQ; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badanie *Sandborn 2012* i badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*, 8 tydzień.



#### 5.5.1.11.1.1 Zmiana wyniku całkowitego IBDQ - analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie

Wyniki analizy w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wyjściowo stosowane leczenie w momencie włączenia do badania *OCTAVE Induction 1* lub *OCTAVE Induction 2* odnaleziono w publikacji *Panés 2018* – wyniki przedstawiono zbiorczo dla chorych z obu prób.

Tabela 56. Zmiana wyniku całkowitego IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI)*
		N	średnia zmiana (SD#)	N	średnia zmiana (SD#)	
<b>chorzy wcześniej leczeni anty-TNF</b>						
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (Panés 2018)	8 tygodni	459	27,1 (27,9)	118	11,3 (25,0)	<b>15,80 (10,62; 20,98)</b> p < 0,0001
<b>chorzy wcześniej nieleczeni anty-TNF</b>						
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (Panés 2018)	8 tygodni	388	33,6 (27,6)	100	22,3 (25,0)	<b>11,30 (5,68; 16,92)</b> p < 0,0001
<b>chorzy wcześniej leczenie GKS</b>						
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (Panés 2018)	8 tygodni	387	31,8 (25,6)	108	19,0 (24,9)	<b>12,80 (7,45; 18,15)</b> p < 0,0001
<b>chorzy wcześniej nieleczeni GKS</b>						
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (Panés 2018)	8 tygodni	460	28,8 (23,6)	100	14,1 (24,1)	<b>14,70 (9,70; 19,70)</b> p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# wartość SD przeliczona z SE.

Wyniki analiz dodatkowych umocniły wnioskowanie w oparciu o analizę główną – istotną poprawę jakości życia mierzoną za pomocą kwestionariusza IBDQ po zastosowaniu TOF 10 mg BID vs PBO w leczeniu indukującym odnotowano we wszystkich podgrupach wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie.

#### 5.5.1.11.1.2 Zmiana wyniku całkowitego IBDQ - analiza w podgrupach ze względu na płeć

W publikacji *Panés 2018* zamieszczono również wyniki analizy w podgrupach wyróżnionych ze względu na płeć pacjentów leczonych tofacytynibem w ramach prób *OCTAVE Induction 1* lub *OCTAVE Induction 2* (dane analizowano zbiorczo dla obu badań).

Tabela 57. Zmiana wyniku całkowitego IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na płeć; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI)*
		N	średnia zmiana (SD#)	N	średnia zmiana (SD#)	
<b>mężczyźni</b>						

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI)*
		N	średnia zmiana (SD#)	N	średnia zmiana (SD#)	
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (Panés 2018)	8 tygodni	503	27,7 (24,7)	122	14,3 (23,2)	<b>13,40 (8,75; 18,05)</b> p < 0,0001
<b>kobiety</b>						
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (Panés 2018)	8 tygodni	344	33,9 (26,0)	96	19,0 (25,5)	<b>14,90 (9,11; 20,69)</b> p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# wartość SD przeliczona z SE.

Zarówno wśród mężczyzn, jak i wśród kobiet leczonych w próbach *OCTAVE Induction 1* lub *OCTAVE Induction 2* odnotowano znamienne poprawę wyniku całkowitego kwestionariusza IBDQ, oceniającego jakość życia w grupie TOF 10 mg BID vs PBO.

#### 5.5.1.11.1.3 Zmiana wyniku całkowitego IBDQ – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej

Autorzy publikacji *Motoya 2018* przedstawili wyniki analizy w podgrupach chorych z badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* rekrutowanych z obszaru Azji Wschodniej w 4 i 8 tygodniu obserwacji (dane analizowano zbiorczo dla obu badań).

Tabela 58. Zmiana wyniku całkowitego IBDQ – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI)*
		N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
<b>4 tydzień</b>						
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Motoya 2018a</i> )	8 tygodni	95	30,1 (bd.)	26	11,5 (bd.)	nd.
<b>8 tydzień</b>						
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Motoya 2018a</i> )	8 tygodni	95	37,2 (bd.)	26	18,2 (bd.)	nd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Analiza dodatkowa przeprowadzona wśród pacjentów z Azji Wschodniej wykazała liczbowo większą zmianę całkowitego wyniku kwestionariusza IBDQ w grupie interwencji w porównaniu do kontroli, w 4 i 8 tygodniu obserwacji. Z uwagi na brak wartości SD przedstawionej w publikacji źródłowej nie przeprowadzono obliczeń własnych.

### 5.5.1.11.2 Zmiana wyniku poszczególnych domen IBDQ

Autorzy publikacji *Panés 2015* (próba *Sandborn 2012*) i *Panés 2018* (próby *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*) przedstawili wyniki analizy średnich zmian wyniku poszczególnych domen kwestionariusza IBDQ w ramach. W publikacji *Panés 2018* określono, że dane te analizowano w populacji ITT (*full analysis set*) i przedstawiona w postaci różnicy najmniejszych kwadratów dla obserwowanych przypadków za pomocą modelu LME.

Tabela 59. Zmiana wyniku poszczególnych domen IBDQ; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* oraz badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p*
			N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
<b>funkcjonowanie jelit</b>							
<i>Sandborn 2012</i> ( <i>Panés 2015</i> )	8 tygodni	8 tyg.	26	13,19 (14,18)	34	9,15 (10,59)	4,04 (-2,47; 10,55) p = 0,2239
<i>OCTAVE Induction 1</i> ( <i>Panés 2018</i> )	8 tygodni	4 tyg.	476	13,40 (10,91#)	122	7,60 (11,05#)	p < 0,01 5,80 (3,61; 7,99) p < 0,0001
		8 tyg.	476	14,90 (10,91#)	122	8,00 (11,05#)	p < 0,0001 6,90 (4,71; 9,09) p < 0,0001
<i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Panés 2018</i> )	8 tygodni	4 tyg.	429	14,00 (12,43#)	112	7,20 (11,64#)	p < 0,0001 6,80 (4,34; 9,26) p < 0,0001
		8 tyg.	429	16,10 (12,43#)	112	9,40 (11,64#)	p < 0,0001 6,70 (4,24; 9,16) p < 0,0001
<b>funkcjonowanie emocjonalne</b>							
<i>Sandborn 2012</i> ( <i>Panés 2015</i> )	8 tygodni	8 tyg.	26	7,88 (14,70)	34	9,49 (11,89)	-1,61 (-8,53; 5,31) p = 0,6484
<i>OCTAVE Induction 1</i> ( <i>Panés 2018</i> )	8 tygodni	4 tyg.	476	11,50 (13,09#)	122	6,60 (12,15#)	p < 0,01 4,90 (2,44; 7,36) p < 0,0001
		8 tyg.	476	12,60 (13,09#)	122	6,80 (12,15#)	p < 0,0001 5,80 (3,34; 8,26) p < 0,0001
<i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Panés 2018</i> )	8 tygodni	4 tyg.	429	12,20 (12,43#)	112	6,90 (12,70#)	p < 0,0001 5,30 (2,67; 7,93) p < 0,0001
		8 tyg.	429	14,10 (14,50#)	112	8,40 (12,70#)	p < 0,0001 5,70 (2,98; 8,42)

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 10 mg BID		N	PBO BID	MD (95% CI), p*
			N	średnia zmiana (SD)		średnia zmiana (SD)	
<b>p &lt; 0,0001</b>							
<b>ogólne samopoczucie</b>							
<i>Sandborn 2012</i> (Panés 2015)	8 tygodni	8 tyg.	26	3,58 (6,39)	34	4,44 (5,86)	-0,86 (-4,01; 2,29) p = 0,5924
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Panés 2018)	8 tygodni	4 tyg.	476	5,20 (6,55#)	122	3,10 (5,52#)	<b>p &lt; 0,01</b> <b>2,10 (0,96; 3,24)</b> <b>p = 0,0003</b>
		8 tyg.	476	5,90 (6,55#)	122	3,00 (5,52#)	<b>p &lt; 0,0001</b> <b>2,90 (1,76; 4,04)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Panés 2018)	8 tygodni	4 tyg.	429	6,00 (6,21#)	112	2,90 (5,29#)	<b>p &lt; 0,01</b> <b>3,10 (1,96; 4,24)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
		8 tyg.	429	6,80 (6,21#)	112	3,80 (5,29#)	<b>p &lt; 0,01</b> <b>3,00 (1,86; 4,14)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
<b>sytuacja społeczna</b>							
<i>Sandborn 2012</i> (Panés 2015)	8 tygodni	8 tyg.	26	5,46 (6,96)	34	4,67 (6,49)	0,79 (-2,66; 4,24) p = 0,6538
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Panés 2018)	8 tygodni	4 tyg.	476	6,30 (6,55#)	122	3,50 (6,63#)	<b>p &lt; 0,01</b> <b>2,80 (1,49; 4,11)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
		8 tyg.	476	7,40 (6,55#)	122	3,40 (6,63#)	<b>p &lt; 0,0001</b> <b>4,00 (2,69; 5,31)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Panés 2018)	8 tygodni	4 tyg.	429	6,60 (8,28#)	112	3,10 (6,35#)	<b>p &lt; 0,0001</b> <b>3,50 (2,09; 4,91)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
		8 tyg.	429	7,70 (8,28#)	112	3,50 (7,41#)	<b>p &lt; 0,0001</b> <b>4,20 (2,62; 5,78)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

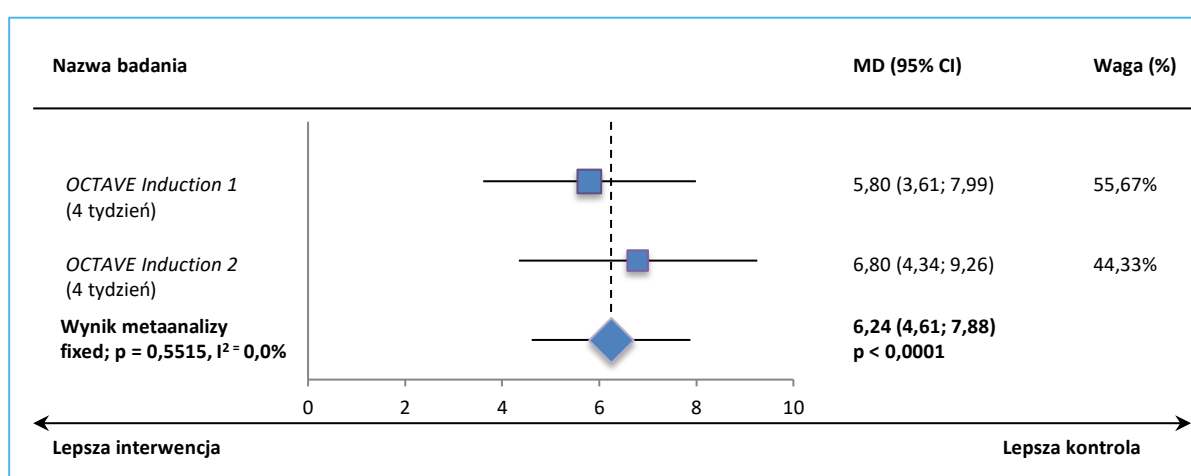
# wartość SD przeliczona z SE.

Różnice w średnim wyniku dla poszczególnych domen kwestionariusza IBDQ odnotowane w próbie *Sandborn 2012* nie były istotne statystycznie. W próbie tej wartości liczbowe średnich zmian w 8 tygodniu terapii były wyższe w grupie TOF 10 mg BID vs PBO dla domen oceniających funkcjonowanie jelit i sytuację społeczną, podczas gdy dla domen oceniających funkcjonowanie emocjonalne i ogólne samopoczucie odnotowano odwrotną zależność. W odniesieniu do badań *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* znamiennej poprawę w grupach leczonych tofacytynibem w porównaniu do placebo odno-

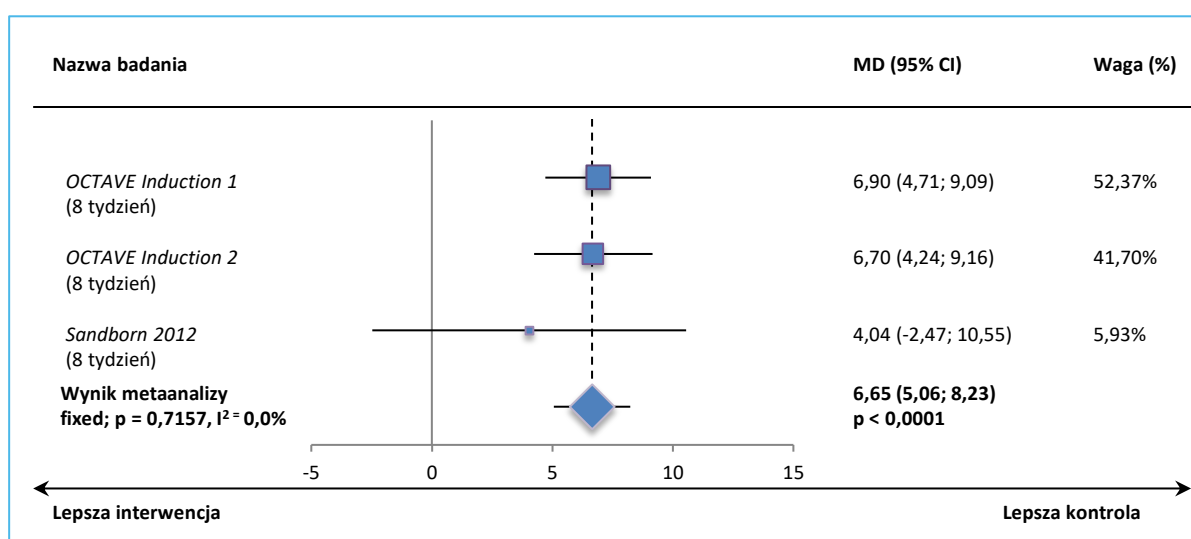
towano dla każdej z domen kwestionariusza IBDQ, zarówno w 4, jak i 8 tygodniu leczenia indukującego.

Obserwacje te potwierdziły metaanalizy dostępnych danych, które dowiodły, że poprawa jakości życia w każdej z domen ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ jest statystycznie wyższa podczas terapii tofacetynybem w porównaniu do grupy kontrolnej, zarówno w 4, jak i 8 tygodniu leczenia indukującego.

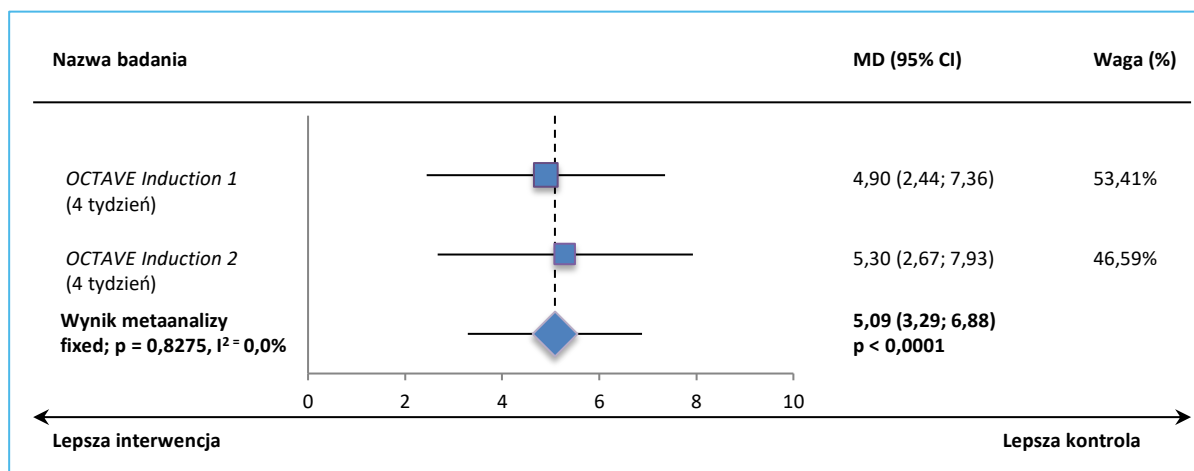
Wykres 34. Średnia ważona różnica zmian wyniku poszczególnych domen IBDQ – funkcjonowanie jelit; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*, 4 tygodnie.



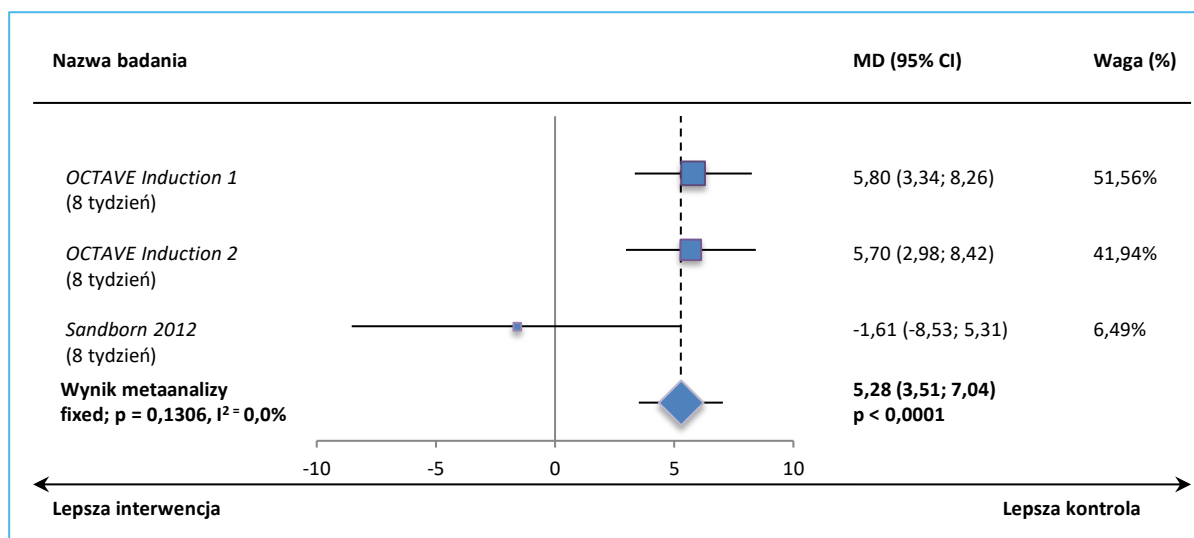
Wykres 35. Średnia ważona różnica zmian wyniku poszczególnych domen IBDQ – funkcjonowanie jelit; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badanie *Sandborn 2012* i badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*, 8 tygodnie.



Wykres 36. Średnia ważona różnica zmian wyniku poszczególnych domen IBDQ – funkcjonowanie emocjonalne; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*, 4 tydzień.

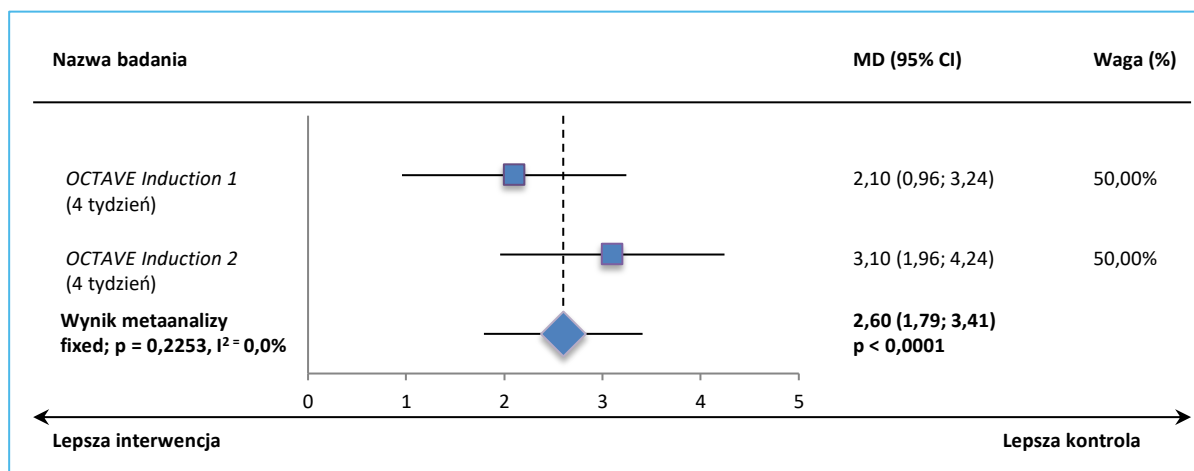


Wykres 37. Średnia ważona różnica zmian wyniku poszczególnych domen IBDQ – funkcjonowanie emocjonalne; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badanie *Sandborn 2012* i badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*, 8 tydzień.

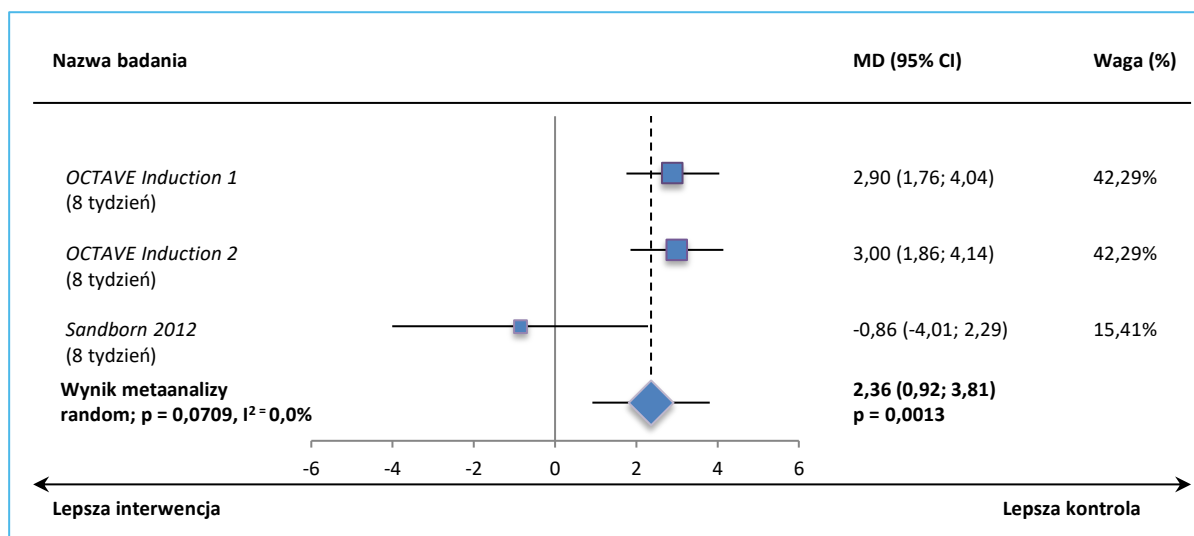




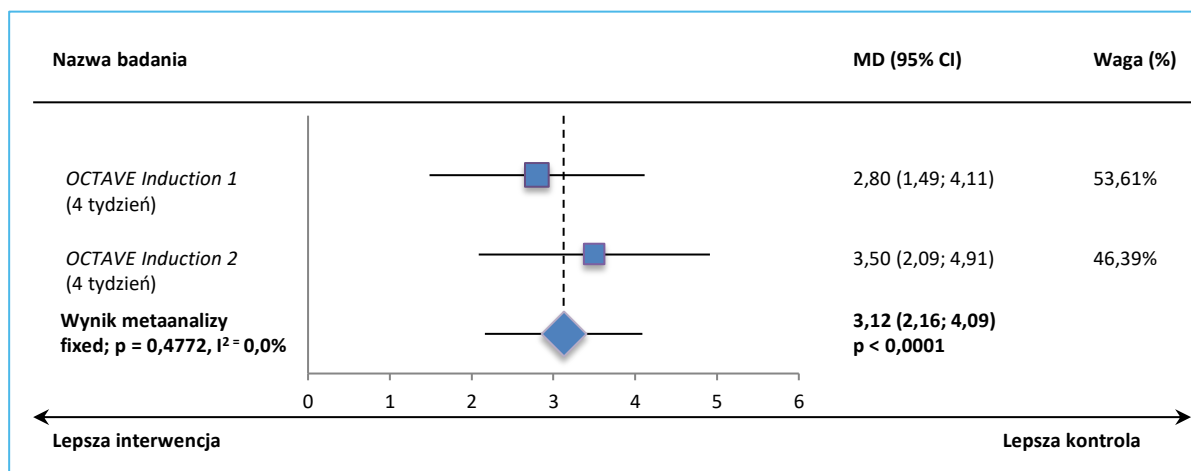
Wykres 38. Średnia ważona różnica zmian wyniku poszczególnych domen IBDQ – ogólne samopoczucie; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*, 4 tydzień.



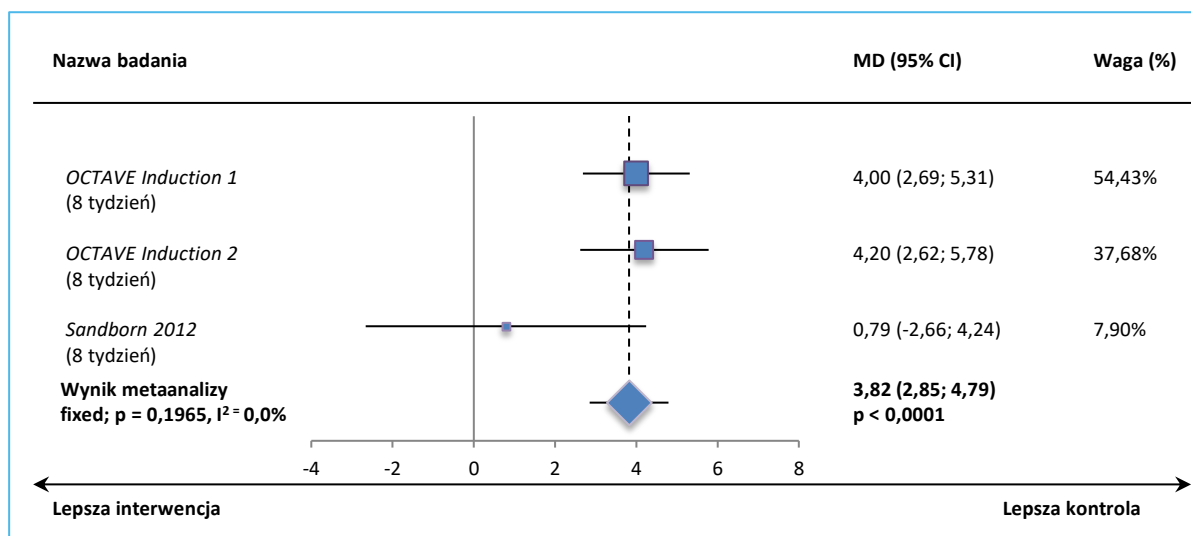
Wykres 39. Średnia ważona różnica zmian wyniku poszczególnych domen IBDQ – ogólne samopoczucie; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badanie *Sandborn 2012* i badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*, 8 tydzień.



Wykres 40. Średnia ważona różnica zmian wyniku poszczególnych domen IBDQ – sytuacja społeczna; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*, 4 tydzień.



Wykres 41. Średnia ważona różnica zmian wyniku poszczególnych domen IBDQ – sytuacja społeczna; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badanie *Sandborn 2012* i badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*, 8 tydzień.



#### 5.5.1.11.2.1 Zmiana wyniku poszczególnych domen IBDQ – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej

Autorzy publikacji *Motoya 2018a* przedstawili wyniki analizy w podgrupach chorych z badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* rekrutowanych z obszaru Azji Wschodniej (dane analizowano zbiorczo dla obu badań).

Tabela 60. Zmiana wyniku poszczególnych domen IBDQ – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p*
			N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
<b>funkcjonowanie jelit</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Motoya 2018a</i> )	8 tygodni	4 tyg.	95	11,9 (bd.)	26	15,0 (bd.)	nd.
		8 tyg.	95	4,4 (bd.)	26	6,5 (bd.)	nd.
<b>funkcjonowanie emocjonalne</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Motoya 2018a</i> )	8 tygodni	4 tyg.	95	8,8 (bd.)	26	3,7 (bd.)	nd.
		8 tyg.	95	10,8 (bd.)	26	6,3 (bd.)	nd.
<b>ogólne samopoczucie</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Motoya 2018a</i> )	8 tygodni	4 tyg.	95	4,1(bd.)	26	2,3 (bd.)	nd.
		8 tyg.	95	5,2 (bd.)	26	3,9 (bd.)	nd.
<b>sytuacja społeczna</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Motoya 2018a</i> )	8 tygodni	4 tyg.	95	5,3 (bd.)	26	1,2 (bd.)	nd.
		8 tyg.	95	6,3 (bd.)	26	1,6 (bd.)	nd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

Analiza dodatkowa przeprowadzona wśród pacjentów z Azji Wschodniej wykazała liczbowo większą zmianę całkowitego wyniku kwestionariusza IBDQ w grupie interwencji w porównaniu do kontroli w 8 tygodniu obserwacji w domenach: funkcjonowanie emocjonalne, ogólne samopoczucie i sytuacja społeczna. Z uwagi na brak wartości SD przedstawionej w publikacji źródłowej nie przeprowadzono obliczeń własnych.

#### 5.5.1.11.3 Odsetek chorych z poprawą wyniku dla domeny IBDQ oceniającej funkcjonowanie jelit

Dla prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* raportowano również odsetki chorych z poprawą wyniku domeny oceniającej funkcjonowanie jelit. Poprawę tą zdefiniowano jako zwiększenie wyniku w porównaniu do wartości wyjściowej  $\geq 1,2$  punktu średniego wyniku dla tej domeny. Autorzy próby *Panés 2018* przedstawili wyniki dla pomiarów prowadzonych w 4 i 8 tygodniu leczenia. Dane analizo-

wano w populacji ITT (*full analysis set*) z imputacją danych dla osób bez odpowiedzi. Odnalezione wyniki podsumowano w tabeli poniżej, wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

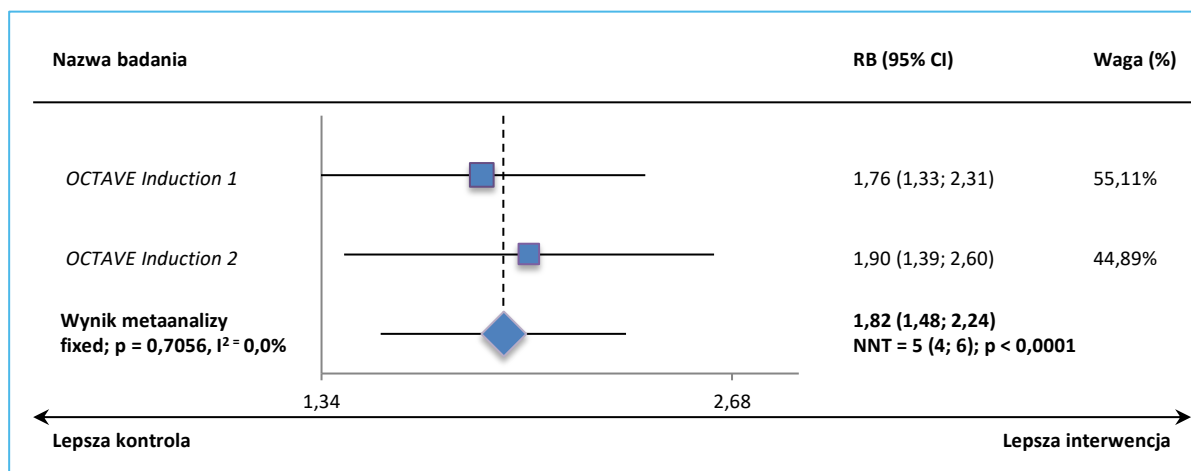
Tabela 61. Odsetek chorych z poprawą wyniku dla domeny IBDQ oceniającej funkcjonowanie jelit; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n* (%)	N	n* (%)		
<b>4 tydzień</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Panés 2018)	8 tygodni	476	260 (54,6%)	122	38 (31,1%)	<b>p &lt; 0,0001</b> <b>1,76 (1,33; 2,31)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>0,24 (0,14; 0,33)</b> <b>NNT = 5 (4; 8)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Panés 2018)	8 tygodni	429	226 (52,7%)	112	31 (27,7%)	<b>p &lt; 0,01</b> <b>1,90 (1,39; 2,60)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>0,25 (0,15; 0,35)</b> <b>NNT = 4 (3; 7)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
<b>8 tydzień</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Panés 2018)	8 tygodni	476	280,84 (59,0%)	122	44,042 (36,1%)	<b>p &lt; 0,01</b> <b>1,63 (1,28; 2,09)</b> <b>p = 0,0001</b>	<b>0,23 (0,13; 0,32)</b> <b>NNT = 5 (4; 8)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Panés 2018)	8 tygodni	429	247,962 (57,8%)	112	42 (37,5%)	<b>p &lt; 0,01</b> <b>1,54 (1,20; 1,98)</b> <b>p = 0,0008</b>	<b>0,20 (0,10; 0,30)</b> <b>NNT = 5 (4; 10)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>

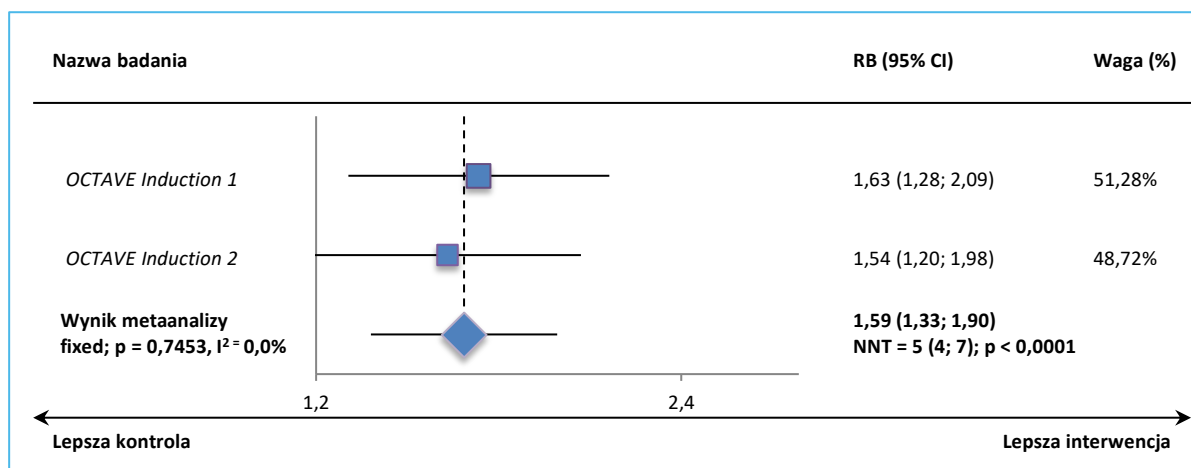
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

W próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* odnotowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyniku dla domeny IBDQ oceniającej funkcjonowanie jelit podczas leczenia tofacytynibem w porównaniu do placebo, zarówno w 4. tygodniu terapii: RB = 1,82 (95% CI: 1,48; 2,24), NNT = 5 (95% CI: 4; 6); p < 0,0001, jak i 8. tygodniu leczenia: RB = 1,59 (95% CI: 1,33; 1,90), NNT = 5 (95% CI: 4; 7); p < 0,0001.

Wykres 42. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania poprawy wyniku dla domeny IBDQ oceniającej funkcjonowanie jelit, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*; 4 tydzień.



Wykres 43. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania poprawy wyniku dla domeny IBDQ oceniającej funkcjonowanie jelit, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*; 8 tydzień.



#### 5.5.1.11.4 Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ

We wszystkich włączonych do raportu badaniach przedstawiono wyniki oceny klinicznie istotnych zmian wyniku IBDQ. Zarówno w próbie *Sandborn 2012* (publikacja *Panés 2015*), jak i badaniach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* (publikacja *Sandborn 2017*) klinicznie istotną zmianę wyniku IBDQ zdefiniowano jako poprawę  $\geq 16$  punktów całkowitego wyniku IBDQ. W próbie *Sandborn 2012* pomiarów prowadzono w 8. tygodniu, natomiast w badaniach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* w 4 i 8 tygodniu leczenia.

Tabela 62. Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* i badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<b>w 4 tygodniu</b>							
<i>OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)</i>	8 tygodni	476	342 (71,8%)	122	63 (51,6%)	<b>1,39 (1,16; 1,67)</b> p = 0,0003	<b>0,20 (0,10; 0,30)</b> NNT = 5 (4; 10) p < 0,0001
<i>OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)</i>	8 tygodni	429	309 (72,0%)	112	57 (50,9%)	<b>1,42 (1,17; 1,71)</b> p = 0,0004	<b>0,21 (0,11; 0,31)</b> NNT = 5 (4; 10) p < 0,0001
<b>w 8 tygodniu</b>							
<i>Sandborn 2012 (Panés 2015)</i>	8 tygodni	33	16 (48,5%)	48	20 (41,7%)	1,16 (0,72; 1,89) p = 0,5407	0,07 (-0,15; 0,29) p = 0,5441
<i>OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)</i>	8 tygodni	476	333 (70,0%)	122	67 (54,9%)	<b>1,27 (1,07; 1,51)</b> p = 0,0056	<b>0,15 (0,05; 0,25)</b> NNT = 7 (5; 19) p = 0,0025
<i>OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)</i>	8 tygodni	429	315 (73,4%)	112	56 (50,0%)	<b>1,47 (1,21; 1,78)</b> p = 0,0001	<b>0,23 (0,13; 0,34)</b> NNT = 5 (3; 8) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

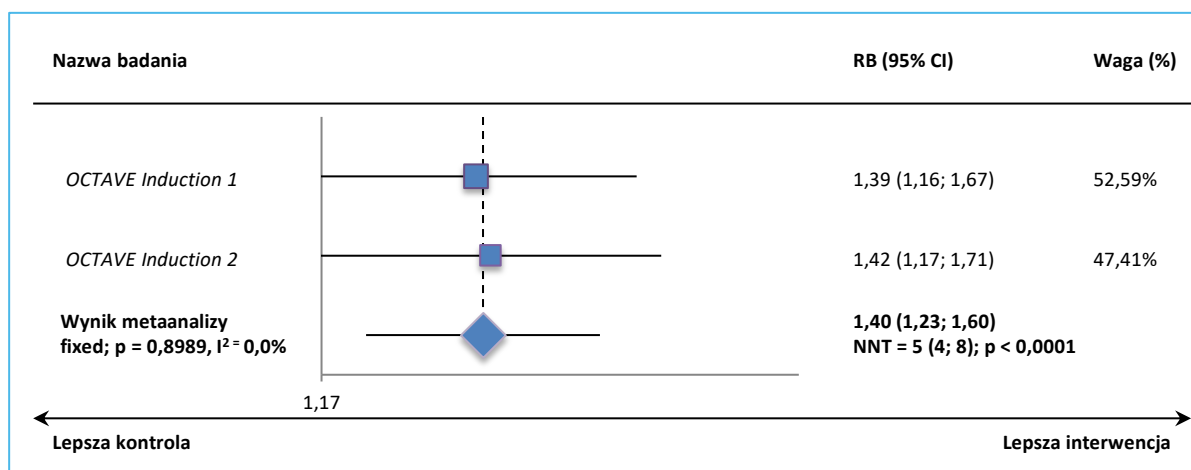
Klinicznie istotną zmianę wyniku IBDQ po 4 tygodniach terapii w próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction* odnotowano u znamienne wyższego odsetka pacjentów otrzymujących TOF 10 mg BID (71,8% i 72,0%) w porównaniu do PBO BID (51,6% i 50,9%).

W 8 tygodniu trwania próby *Sandborn 2012* klinicznie istotną zmianę wyniku IBDQ odnotowano u 16 pacjentów (48,5%) z grupy TOF 10 mg BID i 20 pacjentów (41,7%) z grupy PBO BID, jednak korzyść względna wynikająca z osiągnięcia tego punktu końcowego dla porównania TOF 10 mg BID vs PBO BID nie była znamienne statystycznie, RB: 1,16 (95% CI: 0,72; 1,89), p = 0,5407. Prawdopodobieństwo uzyskania klinicznie istotnej zmiany wyniku IBDQ 8 tygodniu terapii było istotnie wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg w porównaniu do placebo, RB = 1,27 (95% CI: 1,07; 1,51), NNT = 7 (95% CI: 5; 19), p = 0,0025 dla próby *OCTAVE Induction 1* i RB = 1,47 (95% CI: 1,21; 1,78), NNT = 5 (95% CI: 3; 8), p < 0,0001 dla próby *OCTAVE Induction 2*.

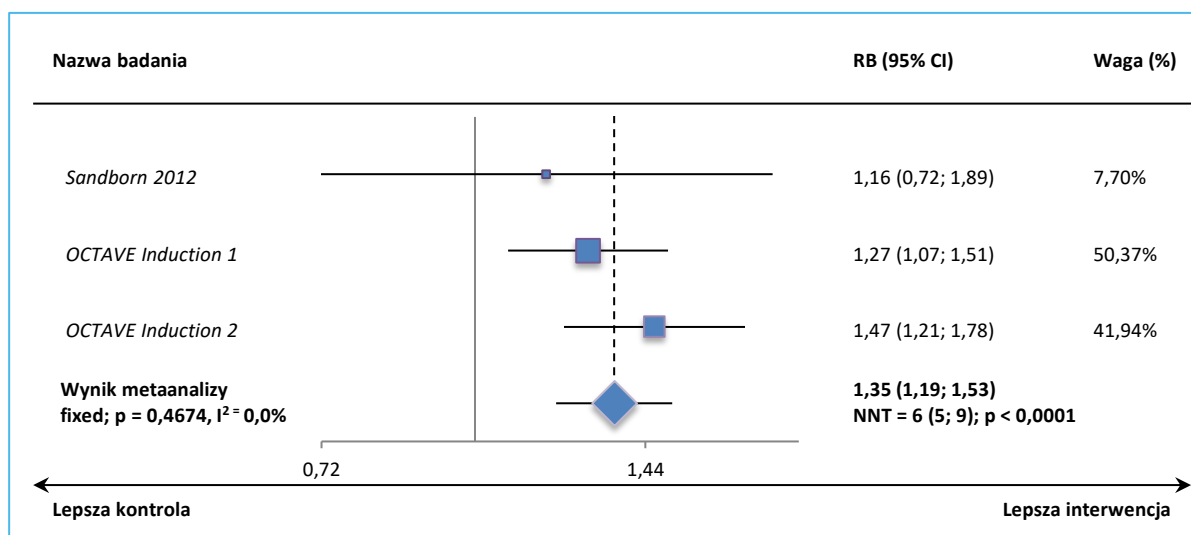
Wyniki te potwierdziła przeprowadzona metaanaliza (jej wynik prezentuje wykres poniżej) – prawdopodobieństwo uzyskania klinicznie istotnej zmiany wyniku IBDQ było znamienne, ponad 1-krotnie

większe podczas terapii tofacytynibem w dawce 10 mg BID przez okres 4 tygodni niż dla grupy placebo, RB = 1,40 (95% CI: 1,23; 1,60), NNT = 5 (95% CI: 4; 8);  $p < 0,0001$  oraz przez okres 8-tygodni, RB = 1,35 (95% CI: 1,19; 1,53), NNT = 6 (95% CI: 5; 9);  $p < 0,0001$ .

Wykres 44. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej zmiany wyniku IBDQ, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*; 4 tydzień.



Wykres 45. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej zmiany wyniku IBDQ, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* i badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*; 8 tydzień.



#### 5.5.1.11.4.1 Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie

Wyniki analizy w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wyjściowo stosowane leczenie w momencie włączenia do badania *OCTAVE Induction 1* lub *OCTAVE Induction 2* odnaleziono w publikacji

Panés 2018, w której dane analizowano zbiorczo dla obu badań w populacji ITT (*full analysis set*) z imputacją danych dla osób bez odpowiedzi.

Tabela 63. Kluczowa zmiana wyniku IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95%CI), p*	RD (95%CI), p*
		N	n (%)	N	n (%)		
<b>chorzy wcześniej leczeni anty-TNF</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (Panés 2018)	8 tygodni	488	316 (64,8%)	130	52 (40,0%)	<b>p &lt; 0,0001</b> <b>1,62 (1,30; 2,02)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>0,25 (0,15; 0,34)</b> <b>NNT = 5 (3; 7)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
<b>chorzy wcześniej nieleczeni anty-TNF</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (Panés 2018)	8 tygodni	417	279 (66,9%)	104	58 (55,8%)	<b>p &lt; 0,05</b> 1,20 (1,00; 1,44) p = 0,0524	<b>0,11 (0,01; 0,22)</b> <b>p = 0,0387</b>
<b>chorzy wcześniej leczeni GKS</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (Panés 2018)	8 tygodni	412	278 (67,5%)	113	58 (51,3%)	<b>p &lt; 0,01</b> <b>1,31 (1,09; 1,59)</b> <b>p = 0,0052</b>	<b>0,16 (0,06; 0,26)</b> <b>NNT = 7 (4; 18)</b> <b>p = 0,0020</b>
<b>chorzy wcześniej nieleczeni GKS</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (Panés 2018)	8 tygodni	493	317 (64,3%)	121	52 (43,0%)	<b>p &lt; 0,0001</b> <b>1,50 (1,21; 1,86)</b> <b>p = 0,0002</b>	<b>0,21 (0,12; 0,31)</b> <b>NNT = 5 (4; 9)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Według autorów publikacji źródłowej przeprowadzone analizy dodatkowe w podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na wcześniej otrzymywane leczenie potwierdziły wnioskowanie z analizy głównej – w każdym z przypadków odnotowano istotne statystycznie zwiększenie korzyści dla oceny punktu końcowego klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ po zastosowaniu tofacytynibu w porównaniu z placebo.

Analiza własna potwierdziła to wnioskowanie, z wyjątkiem oceny prowadzonej w podgrupie chorych nieleczonych wcześniej anty-TNF, dla której nie odnotowano znamienych różnic, RB = 1,20 (95% CI: 1,00; 1,44), p = 0,0524.



### 5.5.1.11.4.2 Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na płeć

Autorzy publikacji *Panés 2018* przedstawili wyniki analizy w podgrupach wyróżnionych ze względu na płeć pacjentów leczonych tofacytynibem w ramach prób *OCTAVE Induction 1* lub *OCTAVE Induction 2* (dane analizowano zbiorczo dla obu badań).

Tabela 64. Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na płeć; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95%CI), p*	RD (95%CI), p*
		N	n (%)	N	n (%)		
<b>mężczyźni</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Panés 2018</i> )	8 tygodni	536	351 (65,5%)	132	57 (43,2%)	<b>p &lt; 0,0001</b> <b>1,52 (1,24; 1,86)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>0,22 (0,13; 0,32)</b> <b>NNT = 5 (4; 8)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
<b>kobiety</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Panés 2018</i> )	8 tygodni	369	244 (66,1%)	102	53 (52,0%)	<b>p &lt; 0,01</b> <b>1,27 (1,04; 1,55)</b> <b>p = 0,0184</b>	<b>0,14 (0,03; 0,25)</b> <b>NNT = 8 (5; 31)</b> <b>p = 0,0104</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zarówno wśród mężczyzn, jak i wśród kobiet leczonych w próbach *OCTAVE Induction 1* lub *OCTAVE Induction 2* odnotowano istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa osiągnięcia klinicznie istotnej zmiany wyniku IBDQ podczas terapii TOF 10 mg BID vs PBO.

### 5.5.1.11.4.3 Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej

Autorzy publikacji *Motoya 2018a* przedstawili wyniki analizy w podgrupach chorych z badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* rekrutowanych z obszaru Azji Wschodniej (dane analizowano zbiorczo dla obu badań).

Tabela 65. Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95%CI), p*	RD (95%CI), p*
		N	n* (%)	N	n* (%)		
<b>4 tydzień</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induc-</i>	8 tygodni	95	65 (68,4%)	26	11 (42,3%)	<b>1,62 (1,01; 2,59)</b>	<b>0,26 (0,05; 0,47)</b> <b>NNT = 4 (3; 21)</b>

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95%CI), p*	RD (95%CI), p*
		N	n* (%)	N	n* (%)		
<i>tion 2</i> ( <i>Motoya 2018a</i> )						<b>p = 0,0447</b>	<b>p = 0,0157</b>
<b>8 tydzień</b>							
<i>OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Motoya 2018a</i> )	8 tygodni	95	68 (71,6%)	26	11 (42,3%)	<b>1,69 (1,06; 2,70)</b> <b>p = 0,0270</b>	<b>0,29 (0,08; 0,50)</b> <b>NNT = 4 (2; 13)</b> <b>p = 0,0064</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Analiza dodatkowa przeprowadzona wśród pacjentów z Azji Wschodniej wykazała znamienne zwiększenie prawdopodobieństwa osiągnięcia klinicznie istotnej zmiany wyniku kwestionariusza IBDQ w grupie interwencji w porównaniu do kontroli, w 4 tygodniu: RB = 1,62 (95% CI: 1,01; 2,59), p = 0,0447 i 8 tygodniu obserwacji: RB = 1,69 (95% CI: 1,06; 2,70), p = 0,0270.

#### 5.5.1.11.5 Remisja IBDQ

Kolejnym z punktów końcowych ocenianych we wszystkich próbach włączonych do analizy była remisja IBDQ, którą definiowano jako wynik w kwestionariuszu IBDQ  $\geq 170$ . W badaniu *Sandborn 2012* (publikacja *Panés 2015*) oceny dokonywano w 8 tygodniu terapii, natomiast dla prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* (publikacja *Panés 2018*) zmiany średniego wyniku IBDQ przedstawiono dla 4 i 8 tygodnia obserwacji.

Tabela 66. Remisja IBDQ; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badanie *Sandborn 2012* i badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<b>w 4 tygodniu</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> ( <i>Sandborn 2017</i> )	8 tygodni	476	233 (48,9%)	122	42 (34,4%)	<b>1,42 (1,09; 1,85)</b> <b>p = 0,0083</b>	<b>0,15 (0,05; 0,24)</b> <b>NNT = 7 (5; 21)</b> <b>p = 0,0029</b>
<i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Sandborn 2017</i> )	8 tygodni	429	178 (41,5%)	112	28 (25,0%)	<b>1,66 (1,18; 2,33)</b> <b>p = 0,0035</b>	<b>0,16 (0,07; 0,26)</b> <b>NNT = 7 (4; 14)</b> <b>p = 0,0005</b>
<b>w 8 tygodniu</b>							
<i>Sandborn 2012</i> ( <i>Panés 2015</i> )	8 tygodni	33	11 (22,9%)	48	12 (36,4%)	1,33 (0,67; 2,65) p = 0,4123	0,08 (-0,12; 0,29) p = 0,4192
<i>OCTAVE Induction 1</i> ( <i>Sandborn 2017</i> )	8 tygodni	476	250 (52,5%)	122	46 (37,7%)	<b>1,39 (1,09; 1,78)</b> <b>p = 0,0077</b>	<b>0,15 (0,05; 0,25)</b> <b>NNT = 7 (5; 20)</b> <b>p = 0,0028</b>

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	212 (49,4%)	112	29 (25,9%)	<b>1,91 (1,38; 2,65)</b> <b>p = 0,0001</b>	<b>0,24 (0,14; 0,33)</b> <b>NNT = 5 (4; 8)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>

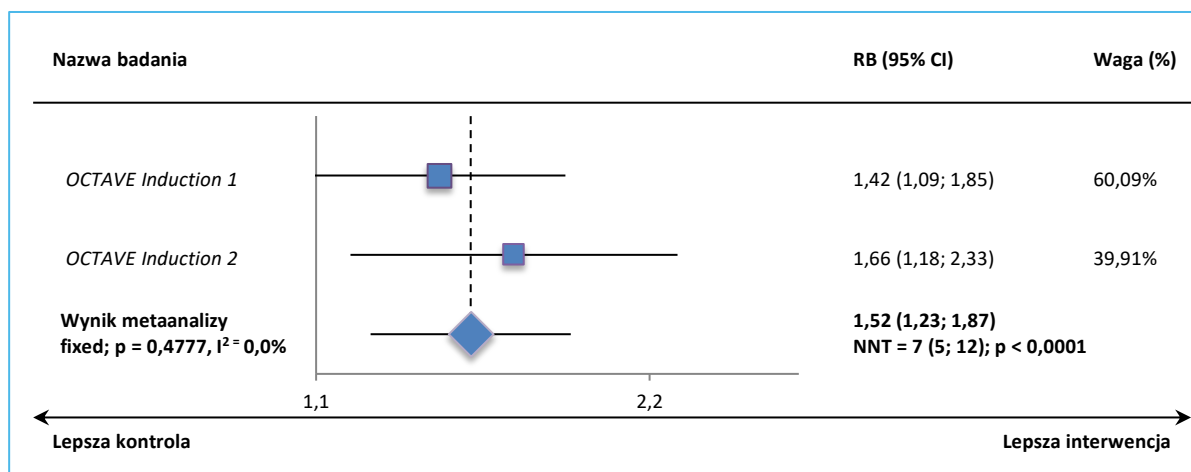
\* obliczone na podstawie dostępnych danych;  
ABI bezwzględne zwiększenie korzyści (z ang. *absolute benefit increase*).

W 8 tygodniu trwania próby *Sandborn 2012* odsetki chorych uzyskujących remisję IBDQ nie różniły się znacząco pomiędzy grupami TO 10 mg BID vs PBO, 22,9% vs 36,4%, RB = 1,33 (95% CI: 0,67; 2,65), p = 0,4123.

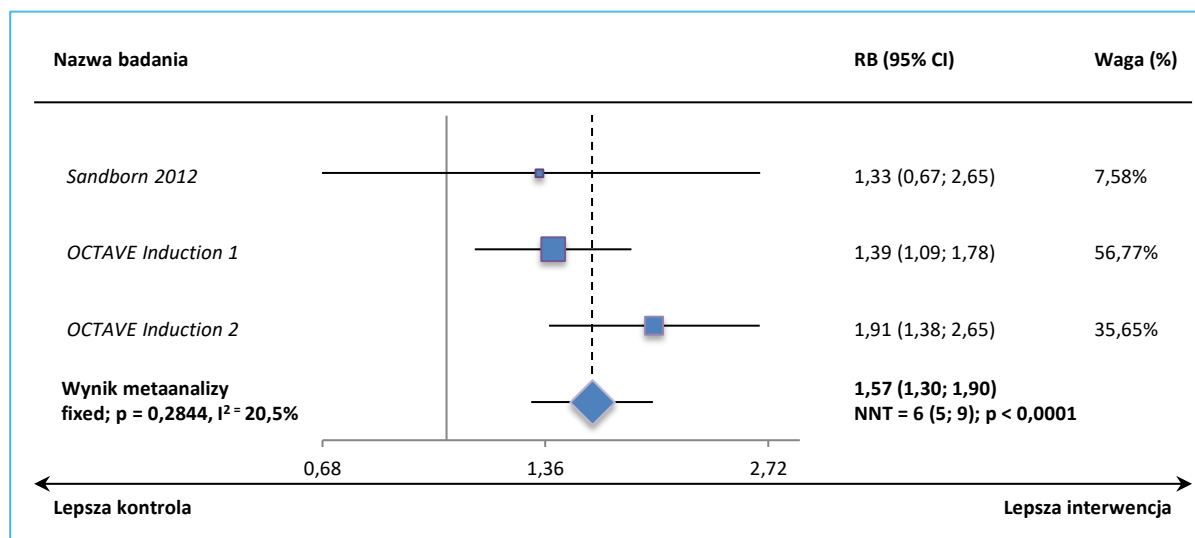
Prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji IBDQ w 8 tygodniu terapii w próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* było istotnie wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg w porównaniu do placebo, odpowiednio RB = 1,39 (95% CI: 1,09; 1,78), p = 0,0077 i RB = 1,91 (95% CI: 1,38; 2,65), p = 0,0001.

W wyniku metaanalizy danych z powyższych badań dla 4 i 8 tygodnia terapii przeprowadzonej z zastosowaniem modelu efektów stałych (ze względu na nieistotną heterogeniczność danych, odpowiednio p = 0,4777 i p = 0,2844) wykazano istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania remisji IBDQ, odpowiednio RB = 1,52 (95% CI: 1,23; 1,87), NNT = 7 (95% CI: 5; 12); p < 0,0001 i RB = 1,57 (95% CI: 1,30; 1,90), NNT = 6 (95% CI: 5; 9); p < 0,0001.

Wykres 46. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania remisji IBDQ, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*; 4 tydzień.



Wykres 47. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania remisji IBDQ, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* i badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*; 8 tydzień.



#### 5.5.1.11.5.1 Remisja IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie

Wyniki analizy w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wyjściowo stosowane leczenie w momencie włączenia do badania *OCTAVE Induction 1* lub *OCTAVE Induction 2* odnaleziono w publikacji *Panés 2018*, w której dane analizowano zbiorczo dla obu prób.

Tabela 67. Remisja IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95%CI), p*	RD (95%CI), p*
		N	n (%)	N	n (%)		
<b>chorzy wcześniej leczeni anty-TNF</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Panés 2018</i> )	8 tygodni	488	186 (38,1%)	130	19 (14,6%)	2,61 (1,70; 4,01) $p < 0,0001$	0,23 (0,16; 0,31) NNT = 5 (4; 7) $p < 0,0001$
<b>chorzy wcześniej nieleczeni anty-TNF</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Panés 2018</i> )	8 tygodni	417	193 (46,3%)	104	33 (31,7%)	1,46 (1,08; 1,97) $p = 0,0137$	0,15 (0,04; 0,25) NNT = 7 (5; 23) $p = 0,0049$
<b>chorzy wcześniej leczenie GKS</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Panés 2018</i> )	8 tygodni	412	169 (41,0%)	113	27 (23,9%)	1,72 (1,21; 2,43) $p = 0,0024$	0,17 (0,08; 0,26) NNT = 6 (4; 13) $p = 0,0003$
<b>chorzy wcześniej nieleczeni GKS</b>							

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95%CI), p*	RD (95%CI), p*
		N	n (%)	N	n (%)		
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (Panés 2018)	8 tygodni	493	210 (42,6%)	121	25 (20,7%)	<b>2,06 (1,43; 2,97)</b> p < 0,0001	<b>0,22 (0,14; 0,30)</b> NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Według autorów publikacji *Panés 2018* przeprowadzone analizy dodatkowe w podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na wcześniej otrzymywane leczenie potwierdziły wnioskowanie z analizy głównej. Zwiększenie korzyści względnej dla oceny punktu końcowego remisja IBDQ po zastosowaniu tofacytynibu w porównaniu z placebo odnotowano we wszystkich podgrupach, co potwierdzono w analizie własnej przeprowadzonej w niniejszym raporcie.

#### 5.5.1.11.5.2 Remisja IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na płeć

W publikacji *Panés 2018* zamieszczono wyniki analizy w podgrupach wyróżnionych ze względu na płeć pacjentów leczonych tofacytynibem w ramach prób *OCTAVE Induction 1* lub *OCTAVE Induction 2* (dane analizowano zbiorczo dla obu badań).

Tabela 68. Remisja IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na płeć; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95%CI), p*	RD (95%CI), p*
		N	n (%)	N	n (%)		
<b>mężczyźni</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (Panés 2018)	8 tygodni	536	234 (43,7%)	132	32 (24,2%)	<b>1,80 (1,31; 2,47)</b> p = 0,0003	<b>0,19 (0,11; 0,28)</b> NNT = 6 (4; 10) p < 0,0001
<b>kobiety</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (Panés 2018)	8 tygodni	369	145 (39,3%)	102	20 (19,6%)	<b>2,00 (1,33; 3,03)</b> p = 0,0010	<b>0,20 (0,11; 0,29)</b> NNT = 6 (4; 10) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Efekt terapeutyczny określany jako remisja IBDQ po zastosowaniu tofacytynibu w dawce 10 mg BID w czasie leczenia indukującego względem placebo widoczny był niezależnie od płci badanych, a prawdopodobieństwo osiągnięcia tego punktu końcowego była istotnie statystycznie wyższe w grupie interwencji w porównaniu z kontrolą.

### 5.5.1.11.5.3 Remisja IBDQ – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej

Wyniki analizy częstości osiągnięcia remisji IBDQ wśród chorych z Azji Wschodniej przedstawiono w publikacji *Motoya 2018a*.

Tabela 69. Remisja IBDQ – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RB (95%CI), p*	RD (95%CI), p*
		N	n* (%)	N	n* (%)		
<b>4 tydzień</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Motoya 2018a</i> )	8 tygodni	95	48 (50,5%)	26	7 (26,9%)	1,88 (0,97; 3,65) p = 0,0631	<b>0,24 (0,04; 0,43)</b> p = <b>0,0194</b>
<b>8 tydzień</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Motoya 2018a</i> )	8 tygodni	95	58 (61,1%)	26	6 (23,1%)	<b>2,65 (1,29; 5,43)</b> p = <b>0,0081</b>	<b>0,38 (0,19; 0,57)</b> NNT = 3 (2; 6) p < <b>0,0001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Istotne statystycznie różnice w prawdopodobieństwie osiągnięcia remisji IBDQ wśród chorych pochodzących z Azji Wschodniej biorących udział w próbie *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* odnotowano w 8 tygodniu terapii. Remisję IBDQ osiągnęło znacznie więcej chorych leczonych TOF 10 mg BID w porównaniu do PBO, RB = 2,65 (95% CI: 1,29; 5,43), NNT = 3 (95% CI: 2; 6), p < 0,0001.

### 5.5.1.11.6 SF-36 v2

Wyniki oceny jakości życia chorych za pomocą kwestionariusza SF-36 v2 zaprezentowano w publikacji *Panés 2018*. Kwestionariusz SF-36 v2 ocenia osiem domen dotyczących zdrowia: funkcjonowanie fizyczne – ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego (z ang. *physical functioning*), wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne (z ang. *role physical*), ból (z ang. *bodily pain*), ogólne postrzeganie zdrowia (z ang. *general health*), wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne (z ang. *role emotional*), funkcjonowanie społeczne – ograniczenia z powodu problemów emocjonalnych lub ze zdrowiem fizycznym (z ang. *social functioning*), zdrowie psychiczne (z ang. *mental health*) i witalność (z ang. *vitality*). Poszczególne domeny zgrupowane są w dwie skale; fizyczną (z ang. *Physical Component Summary*, PCS) i psychiczną (z ang. *Mental Component Summary*, MCS). Wyniki przedstawiane są w skali 0 do 100, gdzie wyższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia chorych. Wyniki można również przedstawiać w formie wartości standaryzowanych do normy dla danej populacji.

W próbie *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* ocenę za pomocą kwestionariusza SF-36 v2 prowadzono wyjściowo, w momencie rozpoczęcia prób oraz w 8 tygodniu ich trwania.

#### 5.5.1.11.6.1 Zmiana wyniku PCS i MCS w SF-36v2

Wyniki dotyczące oceny zmian wyników skal fizycznej i psychicznej kwestionariusza SF-36 v2 zaprezentowane przez autorów publikacji *Panés 2018* zebrano poniżej. Dane zaprezentowano jako średnie obliczone metodą najmniejszych kwadratów w populacji ITT (*full analysis set*) dla obserwowanych przypadków, a różnice pomiędzy grupami obliczono z zastosowaniem analizy kowariancji.

Tabela 70. Zmiana wyniku PCS i MCS w SF-36v2; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p*
		N	średnia zmiana (SD#)	N	średnia zmiana (SD#)	
<b>PCS</b>						
<i>OCTAVE Induction 1</i> ( <i>Panés 2018</i> )	8 tygodni	443	6,8 (12,80)	116	2,5 (13,53)	<b>p &lt; 0,0001<sup>1</sup></b> <b>4,30 (1,56; 7,04)</b> <b>p = 0,0021</b>
<i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Panés 2018</i> )	8 tygodni	397	6,8 (12,12)	98	4,6 (11,64)	<b>p &lt; 0,01<sup>1</sup></b> 2,20 (-0,39; 4,79) p = 0,0965
<b>MCS</b>						
<i>OCTAVE Induction 1</i> ( <i>Panés 2018</i> )	8 tygodni	443	6,8 (21,33)	116	3,5 (19,65)	<b>p &lt; 0,0001<sup>1</sup></b> 3,30 (-0,79; 7,39) p = 0,1138
<i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Panés 2018</i> )	8 tygodni	397	7,6 (21,00)	98	4,4 (18,06)	<b>p &lt; 0,01<sup>1</sup></b> 3,20 (-0,93; 7,33) p = 0,1288

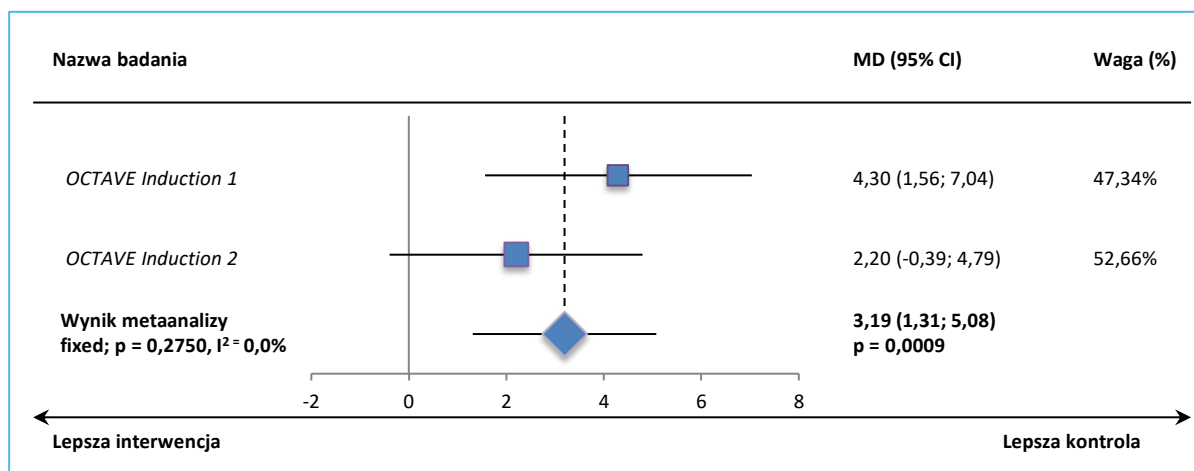
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# wartość SD przeliczona z SE;

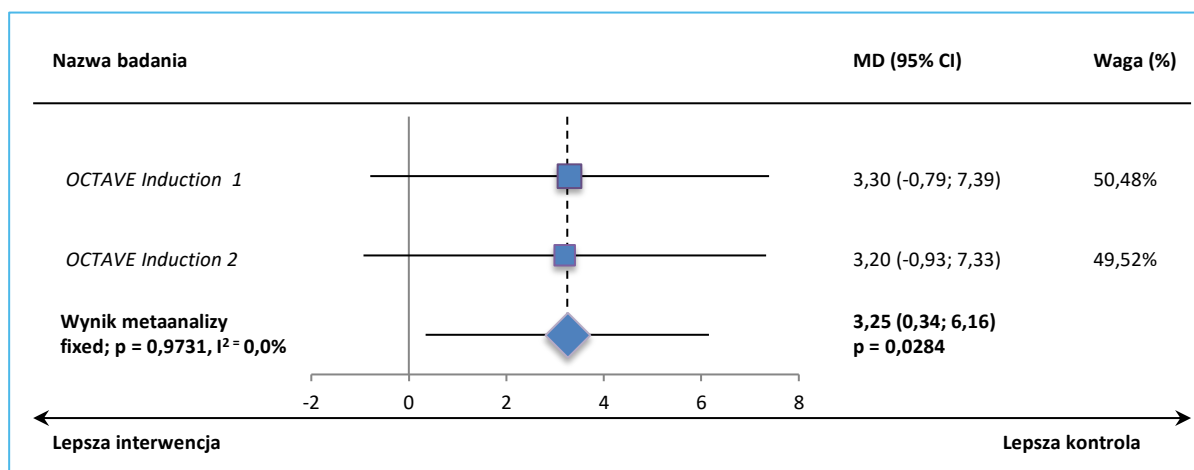
1 wartość podana w publikacji *Panés 2018*.

Według autorów publikacji *Panés 2018* średnia poprawa wyników skal fizycznej i psychicznej kwestionariusza SF-36 v2 osiągniętych przez chorych w 8 tygodniu leczenia indukującego była istotnie statystycznie wyższa dla grup stosujących tofacytynib w dawce 10 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo. Wyniki te potwierdzają przeprowadzone metaanalizy danych z obu badań, które wykazały, że poprawa jakości życia w 8 tygodniu terapii było istotnie, o około 3 punkty wyższa podczas terapii TOF 10 mg BID vs PBO BID dla oceny zmian skali fizycznej, WMD = 3,19 (95% CI: 1,31; 5,08), p = 0,0009 oraz dla oceny zmian w skali psychicznej, WMD = 3,25 (95% CI: 0,34; 6,16), p = 0,0284.

Wykres 48. Średnia ważona różnica zmian wyniku PCS; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*, 8 tygodni.



Wykres 49. Średnia ważona różnica zmian wyniku MCS; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*, 8 tygodni.



#### 5.5.1.11.6.1.1 Zmiana wyniku PCS w SF-36v2 – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie

Autorzy publikacji *Panés 2018* przedstawili również wyniki analizy dodatkowej, w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie.



Tabela 71. Zmiana wyniku PCS w SF-36v2 – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID, badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p*
		N	średnia zmiana (SD#)	N	średnia zmiana (SD#)	
<b>chorzy wcześniej leczeni anty-TNF</b>						
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (Panés 2018)	8 tygodni	453	6,2 (6,39)	114	2,3 (6,41)	p < 0,0001 <sup>1</sup> 3,90 (2,59; 5,21) p < 0,0001
<b>chorzy wcześniej nieleczeni anty-TNF</b>						
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (Panés 2018)	8 tygodni	387	7,3 (7,87)	100	4,7 (7,00)	p < 0,01 <sup>1</sup> 2,60 (1,02; 4,18) p = 0,0013
<b>chorzy wcześniej leczenie GKS</b>						
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (Panés 2018)	8 tygodni	380	7,2 (5,85)	104	4,2 (6,12)	p < 0,0001 <sup>1</sup> 3,00 (1,69; 4,31) p < 0,0001
<b>chorzy wcześniej nieleczeni GKS</b>						
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (Panés 2018)	8 tygodni	460	6,0 (6,43)	110	2,4 (6,29)	p < 0,0001 <sup>1</sup> 3,60 (2,29; 4,91) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 wartość podana w publikacji Panés 2018.

Dodatkowa analiza prowadzona w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie potwierdziła wnioskowanie z analizy głównej – zastosowanie tofacytynibu w dawce 10 mg 2 × dziennie wiązało się ze znamieną poprawą jakości życia chorych ocenianej w ramach skali fizycznej kwestionariusza SF-36 v2 w porównaniu do placebo.

#### 5.5.1.11.6.1.2 Zmiana wyniku PCS w SF-36v2 – analiza w podgrupach ze względu na płeć

Wśród chorych leczonych w próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* przeprowadzono również dodatkową analizę wyników oceny jakości życia za pomocą skali fizycznej kwestionariusza SF-36 v2 w podgrupach wyróżnionych ze względu na płeć pacjentów.

Tabela 72. Zmiana wyniku PCS w SF-36v2 – analiza w podgrupach ze względu na płeć; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID, badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p*
		N	średnia zmiana (SD#)	N	średnia zmiana (SD#)	
<b>mężczyźni</b>						

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p*
		N	średnia zmiana (SD#)	N	średnia zmiana (SD#)	
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (Panés 2018)	8 tygodni	497	6,00 (6,69)	119	2,80 (6,55)	p < 0,0001 <sup>1</sup> 3,20 (1,89; 4,51) p < 0,0001
<b>kobiety</b>						
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (Panés 2018)	8 tygodni	343	7,40 (7,41)	95	3,80 (6,82)	p < 0,0001 <sup>1</sup> 3,60 (2,02; 5,18) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

1 wartość podana w publikacji Panés 2018.

Zarówno wśród mężczyzn, jak i wśród kobiet leczonych w próbach *OCTAVE Induction 1* lub *OCTAVE Induction 2* odnotowano znamienne poprawę średniego wyniku skali fizycznej kwestionariusza SF-36 v2, oceniającego jakość życia w grupie TOF 10 mg BID vs PBO.

#### 5.5.1.11.6.1.3 Zmiana wyniku MCS w SF-36v2 – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie

Wyniki analizy zmian wyniku skali psychicznej kwestionariusza SF-26 v2 w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wyjściowo stosowane leczenie w momencie włączenia do badania *OCTAVE Induction 1* lub *OCTAVE Induction 2* odnaleziono w publikacji Panés 2018 – wyniki przedstawiono zbiorczo dla chorych z obu prób.

Tabela 73. Zmiana wyniku MCS w SF-36v2 – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID, badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p*
		N	średnia zmiana (SD#)	N	średnia zmiana (SD#)	
<b>chorzy wcześniej leczeni anty-TNF</b>						
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (Panés 2018)	8 tygodni	453	6,2 (6,39)	114	2,3 (6,41)	p < 0,01 <sup>1</sup> 3,90 (2,59; 5,21) p < 0,0001
<b>chorzy wcześniej nieleczeni anty-TNF</b>						
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (Panés 2018)	8 tygodni	387	7,3 (7,87)	100	4,7 (7,00)	p < 0,01 <sup>1</sup> 2,60 (1,02; 4,18) p = 0,0013
<b>chorzy wcześniej leczenie GKS</b>						
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (Panés 2018)	8 tygodni	380	7,2 (5,85)	104	4,2 (6,12)	p < 0,01 <sup>1</sup> 3,00 (1,69; 4,31) p < 0,0001

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p*
		N	średnia zmiana (SD#)	N	średnia zmiana (SD#)	
<b>chorzy wcześniej nieleczeni GKS</b>						
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (Panés 2018)	8 tygodni	460	6,0 (6,43)	110	2,4 (6,29)	p < 0,01 <sup>1</sup> <b>3,60 (2,29; 4,91)</b> p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 wartość podana w publikacji Panés 2018.

Wyniki analiz dodatkowych umocniły wnioskowanie w oparciu o analizę główną – istotną poprawę jakości życia mierzoną za pomocą skali psychicznej kwestionariusza SF-36 v2 po zastosowaniu TOF 10 mg BID vs PBO w leczeniu indukującym odnotowano we wszystkich podgrupach wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie.

#### 5.5.1.11.6.1.4 Zmiana wyniku MCS w SF-36v2 – analiza w podgrupach ze względu na płeć

W publikacji Panés 2018 zamieszczono również wyniki analizy w podgrupach wyróżnionych ze względu na płeć pacjentów leczonych tofacytynibem w ramach prób *OCTAVE Induction 1* lub *OCTAVE Induction 2* (dane analizowano zbiorczo dla obu badań).

Tabela 74. Zmiana wyniku MCS w SF-36v2 – analiza w podgrupach ze względu na płeć; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID, badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p*
		N	średnia zmiana (SD#)	N	średnia zmiana (SD#)	
<b>mężczyźni</b>						
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (Panés 2018)	8 tygodni	497	6,0 (6,69)	119	2,8 (6,55)	p < 0,01 <sup>1</sup> <b>3,20 (1,89; 4,51)</b> p < 0,0001
<b>kobiety</b>						
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (Panés 2018)	8 tygodni	343	7,4 (7,41)	95	3,8 (6,82)	p < 0,01 <sup>1</sup> <b>3,60 (2,02; 5,18)</b> p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 wartość podana w publikacji Panés 2018.

Wyniki przeprowadzonych analiz dodatkowych potwierdziły wnioskowanie z analizy głównej – w każdym z przypadków zastosowanie tofacytynibu wiązało się z osiągnięciem wyższych wartości średnich zmian wyniku skali psychicznej kwestionariusza SF-36 v2.

## 5.5.1.11.6.2 Zmiana wyniku domen SF-36 v2

Autorzy publikacji *Panés 2018* przedstawili także dane dotyczące średnich zmian wyniku poszczególnych domen kwestionariusza SF-36 v2. Dane zaprezentowano jako średnie obliczone metodą najmniejszych kwadratów w populacji ITT (*full analysis set*) dla obserwowanych przypadków, a różnice pomiędzy grupami obliczono z zastosowaniem analizy kowariancji.

Tabela 75. Zmiana wyniku domen SF-36 v2; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID, badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p*
		N	średnia zmiana (SD#)	N	średnia zmiana (SD#)	
<b>Funkcjonowanie fizyczne</b>						
<i>OCTAVE Induction 1</i> ( <i>Panés 2018</i> )	8 tygodni	476	4,7 (6,55)	122	2,8 (6,63)	p < 0,01 <sup>1</sup> 1,90 (0,59; 3,21) p = 0,0046
<i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Panés 2018</i> )	8 tygodni	429	4,9 (6,21)	112	3,5 (6,35)	p < 0,05 <sup>1</sup> 1,40 (0,09; 2,71) p = 0,0369
<b>Wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne</b>						
<i>OCTAVE Induction 1</i> ( <i>Panés 2018</i> )	8 tygodni	476	8,4 (10,91)	122	3,0 (8,84)	p < 0,0001 <sup>1</sup> 5,40 (3,55; 7,25) p < 0,0001
<i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Panés 2018</i> )	8 tygodni	429	8,8 (10,36)	112	5,3 (9,52)	p < 0,01 <sup>1</sup> 3,50 (1,48; 5,52) p = 0,0007
<b>Ból</b>						
<i>OCTAVE Induction 1</i> ( <i>Panés 2018</i> )	8 tygodni	476	8,7 (10,91)	122	3,3 (8,84)	p < 0,0001 <sup>1</sup> 5,40 (3,55; 7,25) p < 0,0001
<i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Panés 2018</i> )	8 tygodni	429	8,7 (10,36)	112	6,2 (9,52)	p < 0,05 <sup>1</sup> 2,50 (0,48; 4,52) p = 0,0152
<b>Ogólne postrzeżenie zdrowia</b>						
<i>OCTAVE Induction 1</i> ( <i>Panés 2018</i> )	8 tygodni	476	5,6 (8,73)	122	2,2 (7,73)	3,40 (1,82; 4,98) p < 0,0001
<i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Panés 2018</i> )	8 tygodni	429	6,2 (8,28)	112	3,0 (8,47)	p < 0,01 <sup>1</sup> 3,20 (1,45; 4,95) p = 0,0003
<b>Witalność</b>						
<i>OCTAVE Induction 1</i> ( <i>Panés 2018</i> )	8 tygodni	476	8,3 (10,91)	122	3,2 (9,94)	p < 0,0001 <sup>1</sup> 5,10 (3,08; 7,12)

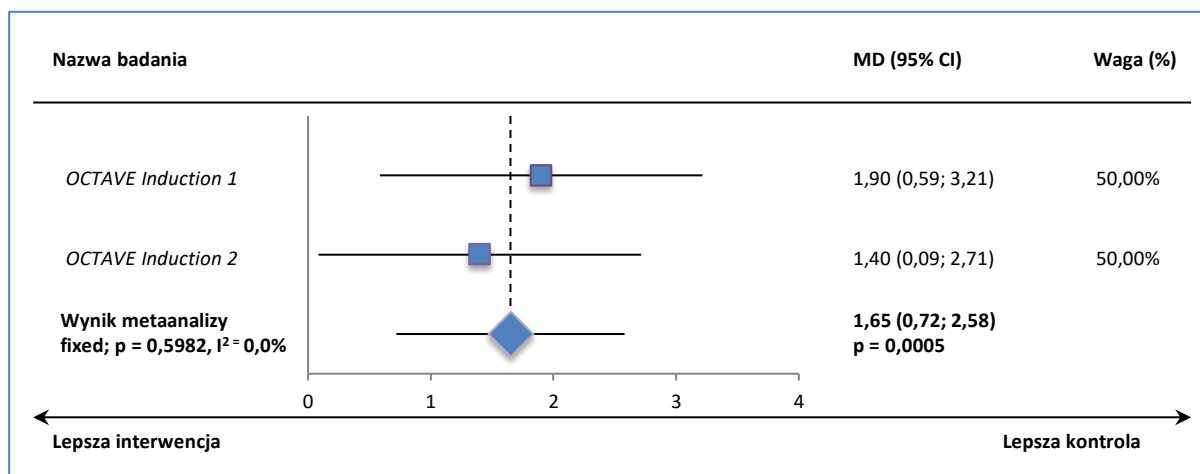
Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p*
		N	średnia zmiana (SD#)	N	średnia zmiana (SD#)	
						p < 0,0001
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Panés 2018)	8 tygodni	429	8,8 (10,36)	112	5,8 (10,58)	p < 0,01 <sup>1</sup> 3,00 (0,81; 5,19) p = 0,0073
<b>Funkcjonowanie społeczne</b>						
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Panés 2018)	8 tygodni	476	8,8 (10,91)	122	3,8 (9,94)	p < 0,0001 <sup>1</sup> 5,00 (2,98; 7,02) p < 0,0001
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Panés 2018)	8 tygodni	429	9,0 (12,43)	112	4,6 (10,58)	p < 0,01 <sup>1</sup> 4,40 (2,11; 6,69) p = 0,0002
<b>Wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne</b>						
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Panés 2018)	8 tygodni	476	6,3 (10,91)	122	3,8 (9,94)	p < 0,05 <sup>1</sup> 2,50 (0,48; 4,52) p = 0,0152
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Panés 2018)	8 tygodni	429	6,6 (12,43)	112	3,5 (11,64)	p < 0,01 <sup>1</sup> 3,10 (0,64; 5,56) p = 0,0134
<b>Zdrowie psychiczne</b>						
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Panés 2018)	8 tygodni	476	5,9 (10,91)	122	2,9 (9,94)	p < 0,01 <sup>1</sup> 3,00 (0,98; 5,02) p = 0,0036
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Panés 2018)	8 tygodni	429	7,0 (10,36)	112	4,9 (10,58)	p < 0,05 <sup>1</sup> 2,10 (-0,09; 4,29) p = 0,0603

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

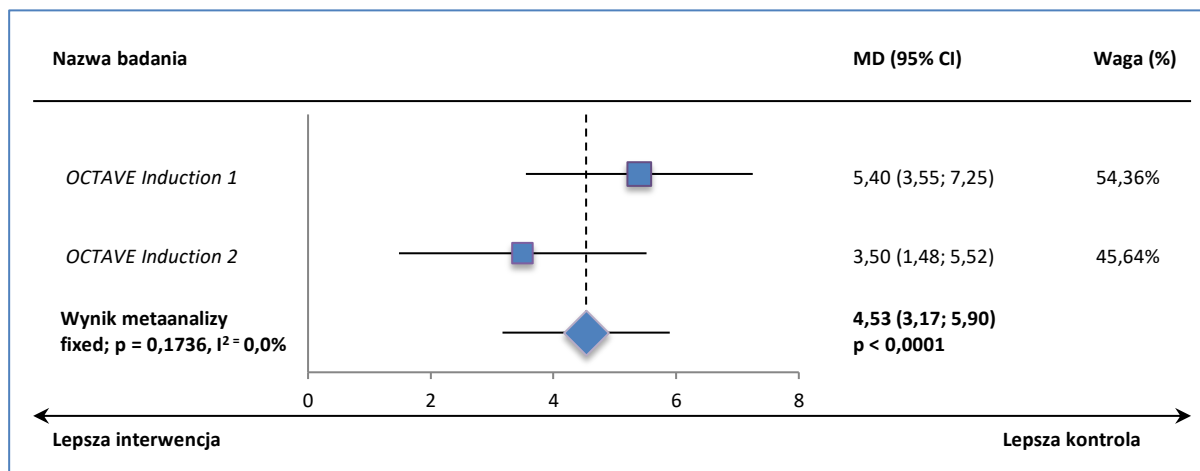
1 wartość podana w publikacji Panés 2018.

W badaniach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* zmienną poprawę w grupach leczonych tofacytynibem w porównaniu do placebo odnotowano dla każdej z domen kwestionariusza SF-36 v2. Obserwacje te potwierdziły metaanalizy dostępnych danych, które dowiodły, że poprawa jakości życia w każdej z domen ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36 v2 jest zmiennie wyższa podczas terapii tofacytynibem w porównaniu do grupy kontrolnej.

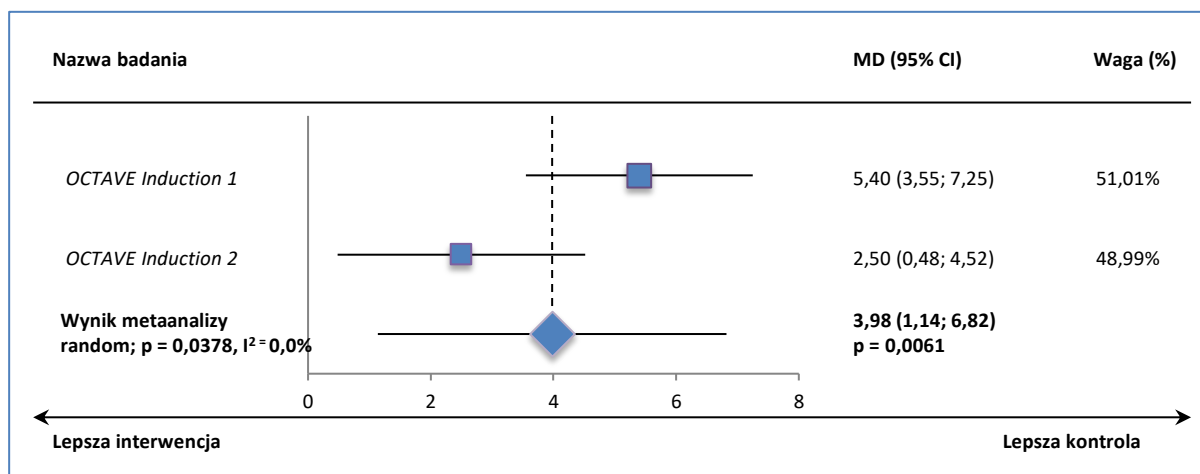
Wykres 50. Średnia ważona różnica zmian wyniku domen SF-36 v2 – funkcjonowanie fizyczne; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID, badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



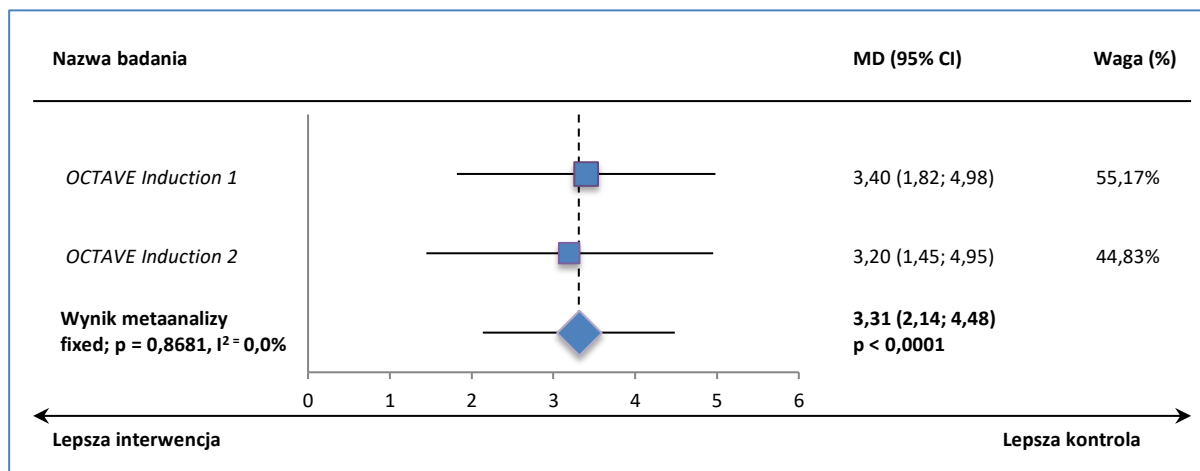
Wykres 51. Średnia ważona różnica zmian wyniku domen SF-36 v2 – wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID, badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



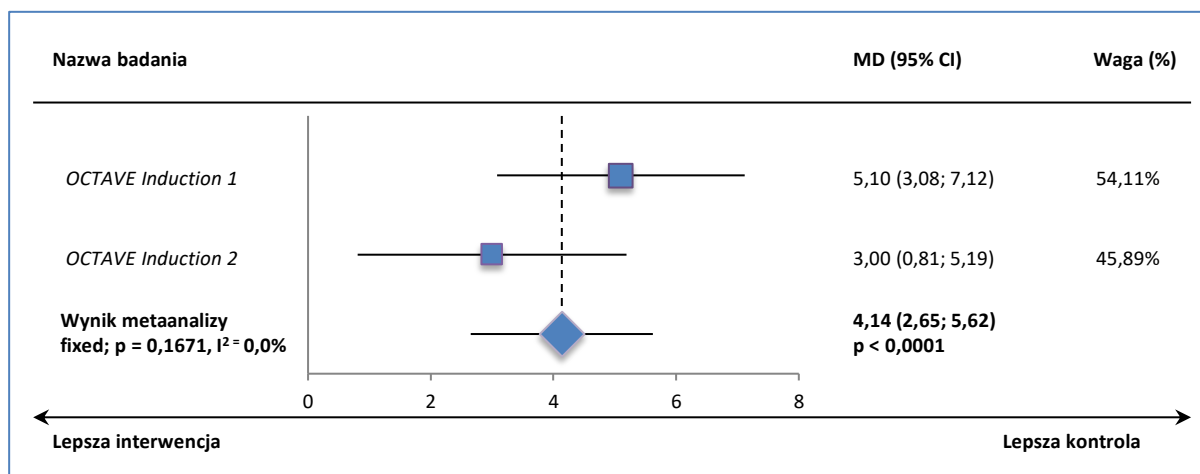
Wykres 52. Średnia ważona różnica zmian wyniku domen SF-36 v2 – ból; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID, badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



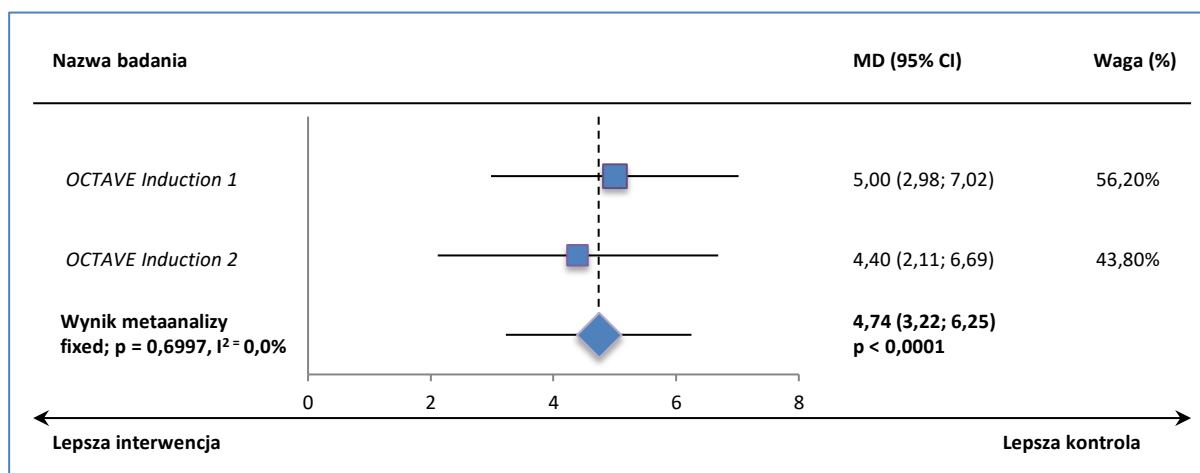
Wykres 53. Średnia ważona różnica zmian wyniku domen SF-36 v2 – ogólne postrzeganie zdrowia; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID, badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



Wykres 54. Średnia ważona różnica zmian wyniku domen SF-36 v2 – witalność; TOF 10 mg BID vs PBO BID, badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

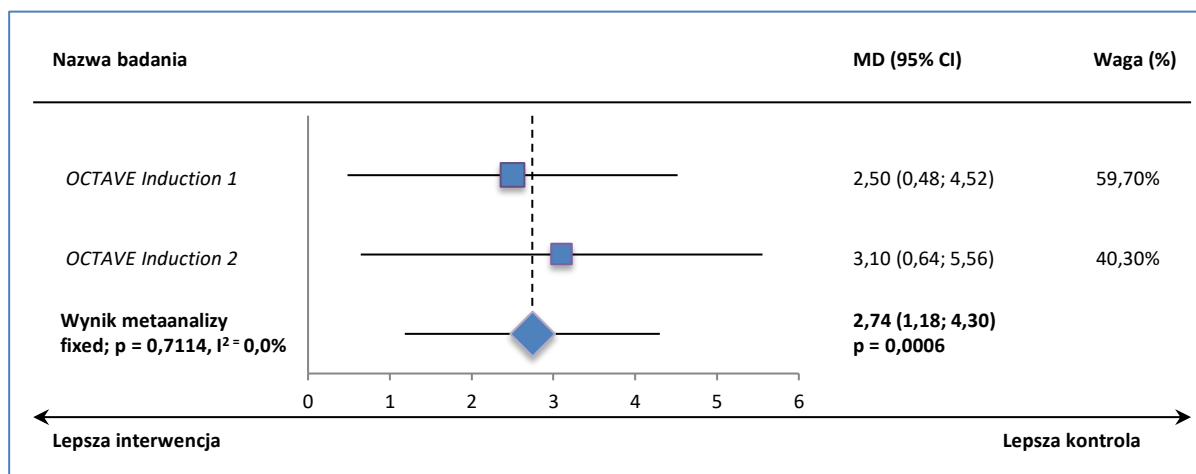


Wykres 55. Średnia ważona różnica zmian wyniku domen SF-36 v2 – funkcjonowanie społeczne; TOF 10 mg BID vs PBO BID, badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

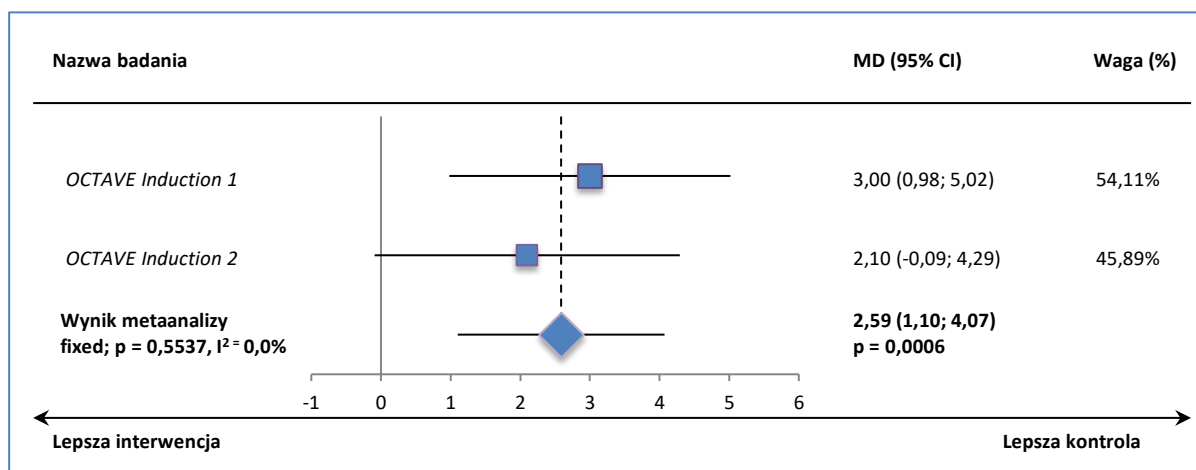




Wykres 56. Średnia ważona różnica zmian wyniku domen SF-36 v2 – wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne; TOF 10 mg BID vs PBO BID, badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



Wykres 57. Średnia ważona różnica zmian wyniku domen SF-36 v2 – zdrowie psychiczne; TOF 10 mg BID vs PBO BID, badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



#### 5.5.1.11.7 IBD PRTI

W badaniu *Sandborn 2012* (publikacja *Panés 2015*) przeprowadzono ocenę preferencji chorych za pomocą kwestionariusza *The Inflammatory Bowel Disease Patient-Reported Treatment Impact* (IBD PRTI). Kwestionariusz ten służy do oceny ogólnej satysfakcji z otrzymywanego leczenia oraz chęci kontynuowania obecnego leczenia lub rozpoczęcia terapii. Każdy z pacjentów udzielał odpowiedzi na 3 pytania w 8 tygodniu terapii (lub wcześniej, jeśli był przedwcześnie wykluczony z próby), które następnie oceniano w skali 5-punktowej.

Wykres 58. Wynik oceny satysfakcji z leczenia za pomocą kwestionariusza IBD PRTI; leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p*
		N	średnia (SD#)	N	średnia (SD#)	
<b>satysfakcja pacjenta<sup>1</sup></b>						
<i>Sandborn 2012</i> ( <i>Panés 2015</i> )	8 tygodni	31	3,7 (1,11)	43	3,2 (1,31)	0,50 (-0,05; 1,05) p = 0,0771
<b>preferencje pacjenta<sup>2</sup></b>						
<i>Sandborn 2012</i> ( <i>Panés 2015</i> )	8 tygodni	31	2,2 (1,11)	43	2,8 (1,31)	<b>-0,60 (-1,15; -0,05)</b> <b>p = 0,0339</b>
<b>chęć ponownego zastosowania leku<sup>3</sup></b>						
<i>Sandborn 2012</i> ( <i>Panés 2015</i> )	8 tygodni	31	2,2 (1,11)	43	2,3 (1,31)	-0,10 (-0,65; 0,45) p = 0,7237

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# wartość SD przeliczona z SE;

1 możliwe odpowiedzi: bardzo niezadowolony z otrzymywanego leczenia = 1, niezadowolony z otrzymywanego leczenia = 2, brak zdania = 3, zadowolony z otrzymywanego leczenia = 4, bardzo zadowolony z otrzymywanego leczenia = 5;

2 możliwe odpowiedzi: zdecydowanie preferuję obecne leczenie zamiast poprzedniej terapii = 1, nieznacznie bardziej preferuję obecne leczenie zamiast poprzedniej terapii = 2, brak preferencji = 3, nieznacznie bardziej preferuję poprzednią terapię = 4, zdecydowanie preferuję poprzednią terapię = 5;

3 możliwe odpowiedzi: zdecydowanie stosuję obecne leczenie ponownie = 1, być może zdecyduję się na stosowanie obecnego leczenia ponownie = 2, nie jestem pewny, które leczenie wybiorę = 3, być może nie zdecyduję się na stosowanie obecnego leczenia ponownie = 4, zdecydowanie nie stosuję obecnego leczenia ponownie = 5.

Jak podali autorzy publikacji *Panés 2015* zdecydowana większość chorych przyjmujących tofacytynibu w dawce 10 mg 2 dziennie była bardzo zadowolona lub zadowolona z otrzymywanego leczenia oraz preferowała otrzymywane leczenie i zdecydowała się na jego ponowne zastosowanie.

## 5.5.2 Leczenie podtrzymujące

Chorzy uzyskujący w 8 tyg. odpowiedź kliniczną na leczenie w badaniach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* rozpoczęli leczenie podtrzymujące w badaniu *OCTAVE Sustain*. Odpowiedź kliniczną w tych próbach zdefiniowano jako zmniejszenie punktacji w skali Mayo o  $\geq 3$  punkty i o  $\geq 30\%$  wartości oraz zmniejszenie punktacji w podskali krwawienia z odbytu o  $\geq 1$  punkt lub punktacja w podskali krwawienia z odbytu  $\leq 1$ .

We wnioskowanym programie lekowym kryterium rozpoczęcia leczenia podtrzymującego stanowi uzyskanie odpowiedzi na leczenie indukujące w 8 tygodniu, którą zdefiniowano jako zmniejszenie aktywności choroby o  $\geq 3$  punkty w skali Mayo.

Definicja odpowiedzi we włączonych do analizy badaniach jest więc bardziej szczegółowa niż w proponowanym programie lekowym, a tym samym wyniki analizy mogą mieć charakter konserwatywny.

### 5.5.2.1 Remisja

W próbie *OCTAVE Sustain* remisję zdefiniowano jako remisję (wynik uzyskany w skali Mayo  $\leq 2$  punktów oraz brak w którejkolwiek z podskal wyniku  $> 1$  punktu) oraz wynik uzyskany w podskali krwawienia z odbytnicy równy 0. Dane na temat tego punktu końcowego odnaleziono w publikacji pełnotekstowej *Sandborn 2017*, w której przedstawiono wynik analizy prowadzonej centralnie w 52 tyg. terapii oraz dodatkowo wynik oceny w 24 tyg. leczenia oraz w doniesieniu konferencyjnym *Feagan 2017b*, w którym raportowano wynik oceny prowadzonej lokalnie w 52 tyg w populacji ITT (*full-analysis set*) z imputacją danych dla chorych bez odpowiedzi.

Tabela 76. Remisja; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>analiza podstawowa (ocena centralna)– remisja w 52 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain</i> (Sandborn 2017)	52 tygodnie	198	68 (34,3%)	197	80 (40,6%)	198	22 (11,1%)	3,09 (1,99; 4,79) p < 0,0001	0,23 (0,15; 0,31) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001	3,65 (2,38; 5,61) p < 0,0001	0,29 (0,21; 0,38) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001
<b>analiza dodatkowa (ocena lokalna)– remisja w 52 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain</i> (Feagan 2017b)	52 tygodnie	198	78 (39,4%)	197	94 (47,7%)	198	26 (13,1%)	3,00 (2,02; 4,47) p < 0,0001	0,26 (0,18; 0,35) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001	3,63 (2,47; 5,35) p < 0,0001	0,35 (0,26; 0,43) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001
<b>analiza dodatkowa (ocena centralna)- remisja w 24 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain</i> (Sandborn 2017)	52 tygodnie	198	67 (33,8%)	197	70 (35,5%)	198	22 (11,1%)	3,05 (1,96; 4,73) p < 0,0001	0,23 (0,15; 0,31) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001	3,20 (2,07; 4,95) p < 0,0001	0,24 (0,16; 0,32) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
<b>analiza dodatkowa (ocena lokalna)- remisja w 24 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain</i> (Pfizer 2017)	52 tygodnie	198	87 (43,9%)	197	91 (46,2%)	198	35 (17,7%)	2,49 (1,77; 3,49) p < 0,0001	0,26 (0,18; 0,35) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001	2,61 (1,87; 3,66) p < 0,0001	0,29 (0,20; 0,37) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

#### TOF 5 mg BID vs PBO BID

Prawdopodobieństwo uzyskania remisji w 52. tygodniu terapii oparte o wyniki oceny prowadzonej centralnie było istotnie wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg 2 × dziennie

w porównaniu do placebo, zarówno w przypadku oceny prowadzonej centralnie: RB = 3,09 (95% CI: 1,99; 4,79) NNT = 5 (95% CI: 4; 7),  $p < 0,0001$ , jak i lokalnie, przez badaczy z poszczególnych ośrodków: RB = 3,00 (95% CI: 2,02; 4,47), NNT = 4 (95% CI: 3; 6),  $p < 0,0001$ . Jak podali autorzy doniesienia konferencyjnego *Feagan 2017b* różnica pomiędzy wynikiem oceny prowadzonej lokalnie i centralnie wyniosła dla tego punktu końcowego 3,1 p.p.

Wyniki analizy dodatkowej prowadzonej na podstawie pomiarów w 24 tygodniu obserwacji umacniają powyższe wnioskowanie. Zgodnie z oceną centralną w 24-tygodniowym okresie obserwacji remisję uzyskało 33,8% vs 11,1% pacjentów leczonych TOF 5 mg BID vs PBO BID, RB = 3,05 (95% CI: 1,96; 4,73), NNT = 5 (95% CI: 4; 7),  $p < 0,0001$ , natomiast biorąc pod uwagę wyniki analizy prowadzonej lokalnie odpowiednio 43,9% vs 17,7% pacjentów, RB = 2,49 (95% CI: 1,77; 3,49), NNT = 4 (95% CI: 3; 6),  $p < 0,0001$ .

#### TOF 10 mg BID vs PBO BID

Podobnie jak w przypadku niższej z dawek leku, zastosowanie tofacytynibu w dawce 10 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo wiązało się ze znamienne wyższym prawdopodobieństwem uzyskania remisji wśród chorych na WZJG, niezależnie od sposobu prowadzenia oceny. Dla oceny prowadzonej centralnie prawdopodobieństwo to było 3,65-razy większe w grupie interwencji w porównaniu do kontroli (RB = 3,65 [95% CI: 2,38; 5,61], NNT = 4 [95% CI: 3; 5],  $p < 0,0001$ ) natomiast dla oceny prowadzonej lokalnie 3,53-razy większe (RB = 3,63 [95% CI: 2,47; 5,35], NNT = 3 [95% CI: 3; 4],  $p < 0,0001$ ). Jak podali autorzy doniesienia konferencyjnego *Feagan 2017b* różnica pomiędzy wynikiem oceny prowadzonej lokalnie i centralnie wyniosła dla tego punktu końcowego 5,1 p.p.

W porównaniu do oceny prowadzonej w 24. tygodniu terapii remisję w 52. tygodniu uzyskało 10 dodatkowych pacjentów z grupy TOF 10 mg BID. Prawdopodobieństwo uzyskania remisji w 24 tygodniu leczenia było istotnie statystycznie wyższe wśród pacjentów z grupy interwencji w porównaniu do kontroli, RB = 3,20 (95% CI: 2,07; 4,95), NNT = 5 (95% CI: 4; 7),  $p < 0,0001$ .

#### 5.5.2.1.1 Remisja – analiza w podgrupach ze względu na wyjściową obecność remisji

Autorzy publikacji *Sandborn 2017* zaprezentowali również wyniki dotyczące częstości uzyskiwania remisji wśród pacjentów włączonych do próby *OCTAVE Sustain* w podgrupach wyróżnionych ze względu

na wyjściową obecność remisji w momencie włączenia do tego badania w 24 tygodniu oraz 52 tygodniu leczenia.

Tabela 77. Remisja – analiza w podgrupach ze względu na wyjściową obecność remisji; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>chorzy z remisją wyjściową (ocena centralna) – remisja w 24 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain</i> (Sandborn 2017)	52 tygodnie	65	36 (55,4%)	55	35 (63,6%)	59	9 (15,3%)	3,63 (1,91; 6,88) p < 0,0001	0,40 (0,25; 0,55) NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001	4,17 (2,21; 7,86) p < 0,0001	0,48 (0,33; 0,64) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001
<b>chorzy z remisją wyjściową (ocena lokalna) – remisja w 24 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain</i> (Pfizer 2017)	52 tygodnie	65	44 (67,7%)	55	39 (70,9%)	59	15 (25,4%)	2,66 (1,67; 4,25) p < 0,0001	0,42 (0,26; 0,58) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001	2,79 (1,75; 4,46) p < 0,0001	0,45 (0,29; 0,62) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001
<b>chorzy z remisją wyjściową (ocena centralna) – remisja w 52 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain</i> (Sandborn 2017)	52 tygodnie	65	30 (46,2%)	55	31 (56,4%)	59	6 (10,2%)	4,54 (2,03; 10,13) p = 0,0002	0,36 (0,22; 0,50) NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001	5,54 (2,51; 12,25) p < 0,0001	0,46 (0,31; 0,61) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001
<b>chorzy z remisją wyjściową (ocena lokalna) – remisja w 52 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain</i> (Pfizer 2017)	52 tygodnie	65	33 (50,8%)	55	36 (65,5%)	59	7 (11,9%)	4,28 (2,05; 8,93) p = 0,0001	0,39 (0,24; 0,54) NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001	5,52 (2,68; 11,35) p < 0,0001	0,54 (0,39; 0,69) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001
<b>chorzy bez remisji wyjściowej (ocena centralna) – remisja w 52 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain</i> (Sandborn 2017)	52 tygodnie	133	38 (28,6%)	142	49 (34,5%)	139	16 (11,5%)	2,48 (1,46; 4,23) p = 0,0008	0,17 (0,08; 0,26) NNT = 6 (4; 13) p = 0,0003	3,00 (1,79; 5,01) p < 0,0001	0,23 (0,14; 0,32) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### TOF 5 mg BID vs PBO BID

Zarówno wśród chorych z wyjściową obecnością remisji jak i z brakiem remisji w momencie włączenia do próby *OCTAVE Sustain* obserwowano znamienne wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia tego punktu końcowego w 52 tygodniu terapii, odpowiednio dla oceny centralnej RB = 4,54 (95% CI: 2,03; 10,13), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), p < 0,0001 oraz RB = 2,48 (95% CI: 1,46; 4,23), NNT = 6 (95% CI: 4; 13),

$p = 0,0003$ . Analiza z uwzględnieniem wyników oceny prowadzonej lokalnie nie wpłynęła na wnioskowanie.

Analizując wyniki dla podgrupy chorych z wyjściową obecnością remisji w 52 tygodniu terapii w porównaniu do 24 tygodnia leczenia remisję uzyskiwał nieznacznie niższy odsetek chorych leczonych TOF 5 mg BID i placebo. Prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji w 24 tygodniu terapii w omawianej podgrupie było 3,63-razy wyższe dla grupy interwencji w porównaniu z kontrolą,  $RB = 3,63$  (95% CI: 1,91; 6,88),  $NNT = 3$  (95% CI: 2; 5),  $p < 0,0001$  w ocenie prowadzonej centralnie i 2,66-razy wyższe dla oceny prowadzonej lokalnie,  $RB = 2,66$  (95% CI: 1,67; 4,25),  $NNT = 3$  (95% CI: 2; 4),  $p < 0,0001$ .

### **TOF 10 mg BID vs PBO BID**

Analizy prowadzone w podgrupach wyróżnionych z uwagi na wyjściową obecnością remisji w momencie włączenia do próby *OCTAVE Sustain* potwierdziły wnioskowanie w oparciu o analizę główną. W 52-tygodniowym okresie obserwacji remisję uzyskało 56,4% vs 10,2% chorych z grup TOF 10 mg BID vs PBO, u których wyjściowo odnotowano remisję oraz 34,5% i 11,5% pacjentów z grup TOF 10 mg BID vs PBO z wyjściowym brakiem remisji. W obu przypadkach różnice pomiędzy grupami były znamienne, odpowiednio  $RB = 5,54$  (95% CI: 2,51; 12,25),  $NNT = 3$  (95% CI: 2; 4),  $p < 0,0001$  oraz  $RB = 3,00$  (95% CI: 1,79; 5,01),  $NNT = 5$  (95% CI: 4; 8),  $p < 0,0001$ . Analiza z uwzględnieniem wyników oceny prowadzonej lokalnie nie wpłynęła na wnioskowanie.

Podobnie jak w przypadku niższej z dawek tofacytynibu, wśród pacjentów z wyjściową obecnością remisji w 52 tygodniu terapii w porównaniu do 24 tygodnia leczenia remisję uzyskiwał nieznacznie niższy odsetek chorych leczonych TOF 10 mg BID i niższy odsetek wśród przyjmujących placebo. Prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji w 24 tygodniu terapii w omawianej podgrupie było 4,17-razy wyższe dla grupy interwencji w porównaniu z kontrolą,  $RB = 4,17$  (95% CI: 2,21; 7,86),  $NNT = 3$  (95% CI: 2; 4),  $p < 0,0001$  w przypadku wykorzystania danych pochodzących z oceny prowadzonej centralnie i 2,79-razy wyższe  $RB = 2,79$  (95% CI: 1,75; 4,46),  $NNT = 3$  (95% CI: 2; 4),  $p < 0,0001$  w przypadku wykorzystania danych pochodzących z oceny prowadzonej lokalnie.

### 5.5.2.1.2 Remisja – analiza w podgrupach ze względu na leczenie przypisane w fazie leczenia indukującego

W publikacji *Sandborn 2017* odnaleziono dane dotyczące częstości uzyskiwania remisji wśród pacjentów włączonych do próby *OCTAVE Sustain* w podgrupach wyróżnionych ze względu na leczenie przypisane w fazie leczenia indukującego (ocena prowadzona była w 52 tygodniu leczenia).

Tabela 78. Remisja – analiza w podgrupach ze względu na leczenie przypisane w fazie leczenia indukującego; leczenie pod-trzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>chorzy otrzymujący TOF 10 mg BID lub TOF 15 mg BID</b>											
<i>OCTAVE Sustain</i> (Sandborn 2017)	52 tygodnie	176	57 (32,4%)	173	71 (41,0%)	174	18 (10,3%)	3,13 (1,92; 5,09) p < 0,0001	0,22 (0,14; 0,30) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001	3,97 (2,47; 6,36) p < 0,0001	0,31 (0,22; 0,39) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001
<b>chorzy otrzymujący PBO</b>											
<i>OCTAVE Sustain</i> (Sandborn 2017)	52 tygodnie	22	11 (50,0%)	24	9 (37,5%)	24	4 (16,7%)	3,00 (1,12; 8,05) p = 0,0292	0,33 (0,08; 0,59) NNT = 3 (2; 14) p = 0,0109	2,25 (0,80; 6,32) p = 0,1239	0,21 (-0,04; 0,45) p = 0,0948

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

#### TOF 5 mg BID vs PBO BID

Analizy prowadzone w podgrupach wyróżnionych z uwagi na leczenie przypisane w fazie leczenia indukującego potwierdziły wnioskowanie w oparciu o analizę główną. W 52-tygodniowym okresie obserwacji remisję uzyskał znamienne wyższy odsetek pacjentów z grupy TOF 5 mg BID vs PBO BID, którzy w leczeniu indukującym stosowali tofacytynib: RB = 3,13 (95% CI: 1,92; 5,09), NNT = 5 (95% CI: 4; 8), p < 0,0001. Prawdopodobieństwo uzyskania remisji było również istotnie statystycznie wyższe wśród chorych, którzy w leczeniu indukującym zostali przypisani do grupy placebo, RB = 3,00 (95% CI: 1,12; 8,05), NNT = 3 (95% CI: 2; 14), p = 0,0109 dla porównania interwencja vs kontrola.

#### TOF 10 mg BID vs PBO BID

W przypadku wyższej z dawek tofacytynibu znamienne różnice zaobserwowano wyłącznie wśród pacjentów, którzy w trakcie leczenia indukującego zostali przypisani do grupy interwencji. Prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji było 3,97-razy wyższe w ramieniu TOF 10 mg BID vs PBO, RB = 3,97 (95%

CI: 2,47; 6,36), NNT = 4 (95% CI: 3; 5),  $p < 0,0001$ . Wśród chorych, którzy w leczeniu indukującym przyjmowali placebo różnice prawdopodobieństwa osiągnięcia tego punktu końcowego nie przekroczyły progu istotności statystycznej, RB = 2,25 (95% CI: 0,80; 6,32),  $p = 0,1239$ .

### 5.5.2.1.3 Remisja – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej

Autorzy publikacji *Motoya 2018* przedstawili wyniki analizy w podgrupach chorych z badania *OCTAVE Sustain* rekrutowanych z obszaru Azji Wschodniej oraz analizy wrażliwości z wyłączeniem pacjentów, którzy w ramach leczenia indukującego zostali przypisani do grupy leczonej tofacytynibem w dawce 15 mg 2 × dziennie.

Tabela 79. Remisja – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>analiza podstawowa</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Motoya 2018)</i>	52 tygodnie	22	10 (45,5%)	21	10 (47,6%)	20	3 (15,0%)	20,00 (0,97; 9,47) $p = 0,0565$	<b>0,30 (0,04; 0,56)</b> $p = 0,0219$	<b>3,17 (1,02; 9,88)</b> $p = 0,0462$	<b>0,33 (0,06; 0,59)</b> NNT = 4 (2; 17) $p = 0,0158$
<b>analiza wrażliwości</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Motoya 2018)</i>	52 tygodnie	21	9 (42,9%)	20	9 (45,0%)	19	3 (15,8%)	19,00 (0,86; 8,57) $p = 0,0888$	<b>0,27 (0,00; 0,54)</b> $p = 0,0475$	2,85 (0,91; 8,96) $p = 0,0732$	<b>0,29 (0,02; 0,56)</b> $p = 0,0358$

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

#### TOF 5 mg BID vs PBO BID

Analizy prowadzone w podgrupie chorych z Azji Wschodniej wykazały, że w 52 tygodniu obserwacji remisję odnotowano u większego odsetka chorych leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo, 45,5% vs 15,0% (w analizie wrażliwości 42,9% vs 15,8%), jednak odnotowane różnice nie były istotne statystycznie.

#### TOF 10 mg BID vs PBO BID

W 52-tygodniowym okresie obserwacji remisję uzyskał znamienne wyższy odsetek pacjentów z grupy TOF 10 mg BID vs PBO BID wywodzących się z Azji Wschodniej, RB = 3,17 (95% CI: 1,02; 9,88), NNT = 4 (95% CI: 2; 17),  $p = 0,0158$  (wyniki analizy wrażliwości nie potwierdziły tych wniosków,  $p = 0,0732$ ).



#### 5.5.2.1.4 Remisja trwała

Autorzy publikacji *Sandborn 2017* przedstawili dane na temat remisji trwałej, którą w próbie *OCTAVE Sustain* zdefiniowano jako remisję kliniczną (wynik uzyskany w skali Mayo  $\leq 2$  punktów oraz brak w którejkolwiek z podskal wyniku  $> 1$  punktu) oraz wynik uzyskany w podskali krwawienia z odbytnicy równy 0 zarówno w 24 jak i 52 tygodniu leczenia.

Tabela 80. Remisja trwała; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>OCTAVE Sustain</i> ( <i>Sandborn 2017</i> )	52 tygodnie	198	44 (22,2%)	197	50 (25,4%)	198	10 (5,1%)	4,40 (2,28; 8,49) p < 0,0001	0,17 (0,11; 0,24) NNT = 6 (5; 10) p < 0,0001	5,03 (2,62; 9,62) p < 0,0001	0,20 (0,14; 0,27) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

##### TOF 5 mg BID vs PBO BID

Remisję trwałą odnotowano u 22,2% pacjentów z ramienia TOF 5 mg BID i 5,1% chorych z ramienia PBO BID. Obserwowane różnice pomiędzy grupami dotyczące częstości uzyskiwania remisji trwałej były istotne statystycznie, RB = 4,40 (95% CI: 2,28; 8,49), NNT = 6 (95% CI: 5; 10), p < 0,0001.

##### TOF 10 mg BID vs PBO BID

W grupie leczonej tofacytynibem w wyższej z dawek remisję trwałą obserwowano u 25,4% chorych w porównaniu z 5,1% chorych z grupy placebo. Również w tym przypadku prawdopodobieństwo uzyskania remisji trwałej było znamienne wyższe w czasie terapii TOF 10 mg BID vs PBO BID, RB = 5,03 (95% CI: 2,62; 9,62), NNT = 5 (95% CI: 4; 8), p < 0,0001.

##### 5.5.2.1.4.1 Remisja trwała - analiza w podgrupie ze względu na wyjściową obecność remisji

W publikacji *Sandborn 2017* przedstawiono również wyniki oceny częstości występowania remisji trwałej w podgrupie chorych wyróżnionej ze względu na wyjściową obecność remisji.

Tabela 81. Remisja trwała - analiza w podgrupie ze względu na wyjściową obecność remisji; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		<i>OCTAVE Sustain</i> (Sandborn 2017)	52 tygodnie	65	24 (36,9%)	55	26 (47,3%)	59	3 (5,1%)	7,26 (2,31; 22,87) p = 0,0007	0,32 (0,19; 0,45) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### TOF 5 mg BID vs PBO BID

Analiza prowadzona w podgrupie chorych z remisją w momencie włączenia do próby *OCTAVE Sustain* umocniła wnioskowanie z analizy głównej – remisję trwałą istotnie częściej odnotowywano wśród pacjentów z ramienia TOF 5 mg BID vs PBO BID, RB = 7,26 (95% CI: 2,31; 22,87), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p < 0,0001.

### TOF 10 mg BID vs PBO BID

Podobnie jak dla niższej z dawek, prawdopodobieństwo uzyskania remisji trwałej było znamienne wyższe wśród pacjentów z grupy interwencji w porównaniu z kontrolą, RB = 9,30 (95% CI: 2,98; 28,99), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), p < 0,0001.

## 5.5.2.2 Remisja kliniczna

W badaniu *OCTAVE Sustain* oceniano także w 24 i 52 tygodniu leczenia częstość uzyskiwania przez pacjentów remisji klinicznej, które zdefiniowano jako wynik uzyskany w skali Mayo ≤ 2 punktów oraz brak w którejkolwiek z podskal wyniku > 1 punktu.

Tabela 82. Remisja kliniczna; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		<b>remisja kliniczna (ocena centralna) w 24 tyg.</b>									
<i>OCTAVE Sustain</i> (Sandborn 2017)	52 tygodnie	198	68 (34,3%)	197	70 (35,5%)	198	22 (11,1%)	3,09 (1,99; 4,79) p < 0,0001	0,23 (0,15; 0,31) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001	3,20 (2,07; 4,95) p < 0,0001	0,24 (0,16; 0,32) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>remisja kliniczna (ocena lokalna) w 24 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Pfizer 2017)</i>	52 tygodnie	198	88 (44,4%)	197	92 (46,7%)	198	35 (17,7%)	2,51 (1,79; 3,53) p < 0,0001	0,27 (0,18; 0,35) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001	2,64 (1,89; 3,70) p < 0,0001	0,29 (0,20; 0,38) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001
<b>remisja kliniczna (ocena centralna) w 52 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i>	52 tygodnie	198	68 (34,3%)	197	81 (41,1%)	198	22 (11,1%)	3,09 (1,99; 4,79) p < 0,0001	0,23 (0,15; 0,31) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001	3,70 (2,41; 5,68) p < 0,0001	0,30 (0,22; 0,38) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001
<b>remisja kliniczna (ocena lokalna) w 52 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Pfizer 2017)</i>	52 tygodnie	198	79 (39,9%)	197	95 (48,2%)	198	26 (13,1%)	3,04 (2,04; 4,52) p < 0,0001	0,27 (0,18; 0,35) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001	3,67 (2,50; 5,40) p < 0,0001	0,35 (0,27; 0,44) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### TOF 5 mg BID vs PBO BID

Wśród chorych leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg 2 × dziennie prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji klinicznej było 3,09-razy wyższe niż w grupie placebo, RB = 3,09 (95% CI: 1,99; 4,79), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), p < 0,0001, zarówno dla oceny prowadzonej centralnie w 24 jak i 52 tygodniu obserwacji.

W przypadku oceny prowadzonej lokalnie w 24-tygodniowym okresie obserwacji remisję kliniczną odnotowano u 44,4% pacjentów z grupy interwencji i 17,7% pacjentów z grupy kontroli, RB = 2,51 (95% CI: 1,79; 3,53), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p < 0,0001, a w 52-tygodniu obserwacji u 39,9% pacjentów z grupy TOF 5 mg BID oraz 13,1% pacjentów w grupy PBO, RB = 3,04 (95% CI: 2,04; 4,52), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p < 0,0001.

### TOF 10 mg BID vs PBO BID

W ocenie centralnej prowadzonej 24-tygodniu obserwacji remisję kliniczną osiągnęło 35,5% chorych z grupy TOF 10 mg BID i 11,1% pacjentów z grupy PBO BID. Odnotowane różnice pomiędzy grupami były znamienne, RB = 3,20 (95% CI: 2,07; 4,95), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), p < 0,0001. W dłuższym, 52-tygodniowym okresie obserwacji różnice te pogłębiały się jeszcze bardziej, na korzyść leczenia aktywnego, RB = 3,70 (95% CI: 2,41; 5,68), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001.

Analiza z uwzględnieniem wyników oceny lokalnej wykazała, że w czasie 24-tygodni trwania terapii remisję kliniczną uzyskało 46,7% pacjentów z ramienia interwencji i 17,7% pacjentów z ramienia kontroli, RB = 2,64 (95% CI: 1,89; 3,70), NNT = 4 (95% CI: 3; 5),  $p < 0,0001$ . W 52-tygodniu odnotowano nieznaczny spadek odsetka chorych uzyskujących remisję kliniczną, do 39,9% w grupie TOF 10 mg BID i 13,1% z grupy PBO BID, RB = 3,67 (95% CI: 2,50; 5,40), NNT = 3 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,0001$ .

### 5.5.2.2.1 Remisja kliniczna trwała

Autorzy publikacji *Sandborn 2017* przedstawili również dane na temat remisji klinicznej trwałej, którą w próbie *OCTAVE Sustain* zdefiniowano jako remisję kliniczną, którą chory uzyskiwał zarówno w 24 jak i 52 tygodniu badania.

Tabela 83. Remisja kliniczna trwała; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>analiza podstawowa – ocena centralna</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i>	52 tygodnie	198	44 (22,2%)	197	51 (25,9%)	198	10 (5,1%)	4,40 (2,28; 8,49) $p < 0,0001$	0,17 (0,11; 0,24) NNT = 6 (5; 10) $p < 0,0001$	5,13 (2,68; 9,80) $p < 0,0001$	0,21 (0,14; 0,28) NNT = 5 (4; 8) $p < 0,0001$
<b>analiza dodatkowa – ocena lokalna</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Pfizer 2017)</i>	52 tygodnie	198	62 (31,3%)	197	75 (38,1%)	198	19 (9,6%)	3,26 (2,03; 5,25) $p < 0,0001$	0,22 (0,14; 0,29) NNT = 5 (4; 8) $p < 0,0001$	3,97 (2,50; 6,30) $p < 0,0001$	0,28 (0,21; 0,36) NNT = 4 (3; 5) $p < 0,0001$

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

#### TOF 5 mg BID vs PBO BID

Remisję kliniczną trwałą w ocenie centralnej odnotowano u 22,2% pacjentów z ramienia TOF 5 mg BID i 5,1% chorych z ramienia PBO BID. Obserwowane różnice pomiędzy grupami dotyczące częstości uzyskiwania remisji trwałej były istotne statystycznie, RB = 4,40 (95% CI: 2,28; 8,49), NNT = 6 (95% CI: 5; 10),  $p < 0,0001$ . Uwzględniając dane z oceny lokalnej również odnotowano znamienne różnice pomiędzy grupami, RB = 3,04 (95% CI: 2,04; 4,52), NNT = 4 (95% CI: 3; 6),  $p < 0,0001$ .

#### TOF 10 mg BID vs PBO BID

W grupie leczonej tofacytynibem w wyższej z dawek remisję kliniczną trwałą w ocenie centralnej obserwowano u 25,9% chorych w porównaniu z 5,1% chorych z grupy placebo. Również w tym przypadku prawdopodobieństwo uzyskania remisji trwałej było znamienne wyższe w czasie terapii TOF 10 mg BID vs PBO BID, RB = 5,13 (95% CI: 2,68; 9,80), NNT = 5 (95% CI: 4; 8),  $p < 0,0001$ . Uwzględniając dane z oceny lokalnej również odnotowano znamienne różnice pomiędzy grupami, RB = 3,67 (95% CI: 2,50; 5,40), NNT = 3 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,0001$ .

#### 5.5.2.2.2 Remisja kliniczna – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej

Autorzy publikacji *Motoya 2018* przedstawili wyniki analizy w podgrupach chorych z badania *OCTAVE Sustain* rekrutowanych z obszaru Azji Wschodniej oraz analizy wrażliwości z wyłączeniem pacjentów, którzy w ramach leczenia indukującego zostali przypisani do grupy leczonej tofacytynibem w dawce 15 mg 2 × dziennie.

Tabela 84. Remisja kliniczna – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>analiza podstawowa</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Motoya 2018)</i>	52 tygodnie	22	10 (45,5%)	21	10 (47,6%)	20	3 (15,0%)	3,03 (0,97; 9,47) $p = 0,0565$	<b>0,30</b> <b>(0,04; 0,56)</b> $p = 0,0219$	<b>3,17</b> <b>(1,02; 9,88)</b> $p = 0,0462$	<b>0,33</b> <b>(0,06; 0,59)</b> NNT = 4 (2; 17) $p = 0,0158$
<b>analiza wrażliwości</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Motoya 2018)</i>	52 tygodnie	21	9 (42,9%)	20	9 (45,0%)	19	3 (15,8%)	2,71 (0,86; 8,57) $p = 0,0888$	<b>0,27</b> <b>(0,00; 0,54)</b> $p = 0,0475$	2,85 (0,91; 8,96) $p = 0,0732$	<b>0,29</b> <b>(0,02; 0,56)</b> $p = 0,0358$

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

#### TOF 5 mg BID vs PBO BID

Odsetek chorych uzyskujących remisję kliniczną był wyższy wśród pacjentów pochodzących z Azji Wschodniej z grupy TOF 5 mg BID (45,5%) w porównaniu z grupą PBO BID (15,0%), jednak odnotowane różnice nie były znamienne. Wynik analizy wrażliwości potwierdziły powyższe wnioskowanie.

#### TOF 10 mg BID vs PBO BID

W 52-tygodniowym okresie obserwacji remisję kliniczną uzyskał znamienne wyższy odsetek pacjentów z grupy TOF 10 mg BID vs PBO BID wywodzących się z Azji Wschodniej, RB = 3,17 (95% CI: 1,02; 9,88), NNT = 4 (95% CI: 2; 17), p = 0,0158. Wynik analizy wrażliwości nie potwierdził tych wniosków (p = 0,0732).

### 5.5.2.3 Remisja endoskopowa

Kolejnym punktem końcowym ocenianym w badaniu *OCTAVE Sustain* była remisja endoskopowa, którą definiowano jako wynik dla podskali badania endoskopowego w skali Mayo równy 0. Ocenę przeprowadzono w 24 i 52 tygodniu obserwacji.

Tabela 85. Remisja endoskopowa; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>remisja endoskopowa (ocena centralna) w 24 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain</i> (Sandborn 2017)	52 tygodnie	198	32 (16,2%)	197	24 (12,2%)	198	8 (4,0%)	4,00 (1,89; 8,46) p = 0,0003	0,12 (0,06; 0,18) NNT = 9 (6; 16) p < 0,0001	3,02 (1,39; 6,55) p = 0,0053	0,08 (0,03; 0,13) NNT = 13 (8; 36) p = 0,0027
<b>remisja endoskopowa (ocena lokalna) w 24 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain</i> (Pfizer 2017)	52 tygodnie	198	51 (25,8%)	197	59 (29,9%)	198	21 (10,6%)	2,43 (1,52; 3,88) p = 0,0002	0,15 (0,08; 0,23) NNT = 7 (5; 13) p < 0,0001	2,82 (1,79; 4,46) p < 0,0001	0,19 (0,12; 0,27) NNT = 6 (4; 9) p < 0,0001
<b>remisja endoskopowa (ocena centralna) w 52 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain</i> (Sandborn 2017)	52 tygodnie	198	29 (14,6%)	197	33 (16,8%)	198	8 (4,0%)	3,63 (1,70; 7,73) p = 0,0009	0,11 (0,05; 0,16) NNT = 10 (7; 21) p = 0,0002	4,15 (1,96; 8,75) p = 0,0002	0,13 (0,07; 0,19) NNT = 8 (6; 15) p < 0,0001
<b>remisja endoskopowa (ocena lokalna) w 52 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain</i> (Pfizer 2017)	52 tygodnie	198	44 (22,2%)	197	58 (29,4%)	198	11 (5,6%)	4,00 (2,13; 7,52) p < 0,0001	0,17 (0,10; 0,23) NNT = 6 (5; 10) p < 0,0001	5,30 (2,87; 9,79) p < 0,0001	0,24 (0,17; 0,31) NNT = 5 (4; 6) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### TOF 5 mg BID vs PBO BID

Prawdopodobieństwo uzyskania remisji endoskopowej wśród chorych na WZJG leczonych tofacytynibem w niższej z dawek było istotnie statystycznie wyższe w 24 tygodniu terapii w porównaniu do placebo, RB = 4,00 (95% CI: 1,89; 8,46), NNT = 9 (95% CI: 6; 16),  $p < 0,0001$  dla oceny prowadzonej centralnie i RB = 2,43 (95% CI: 1,52; 3,88), NNT = 7 (95% CI: 5; 13),  $p < 0,0001$  dla oceny prowadzonej lokalnie. W dłuższym okresie obserwacji obserwowano utrzymywanie się efektu terapeutycznego tofacytynibu w zakresie ocenianego punktu końcowego, RB = 3,63 (95% CI: 1,70; 7,73), NNT = 10 (95% CI: 7; 21),  $p = 0,0002$  w ocenie centralnej i RB = 4,00 (2,13; 7,52), NNT = 6 (5; 10),  $p < 0,0001$  w ocenie lokalnej.

### TOF 10 mg BID vs PBO BID

Spośród pacjentów przyjmujących tofacytynib w dawce 10 mg 2 × dziennie remisję endoskopową w 24 tygodniu terapii odnotowano u 12,2% w porównaniu do 4,0% chorych przyjmujących placebo. Prawdopodobieństwo osiągnięcia tego punktu końcowego było 3-krotnie wyższe w grupie interwencji w porównaniu z kontrolą, RB = 3,02 (95% CI: 1,39; 6,55), NNT = 13 (95% CI: 8; 36),  $p = 0,0027$  dla oceny centralnej i RB = 2,82 (95% CI: 1,79; 4,46), NNT = 6 (95% CI: 4; 9),  $p < 0,0001$ . W dłuższym okresie obserwacji (52 tygodnie) odnotowano dalsze pogłębienie się różnic pomiędzy grupami interwencji i kontroli. Prawdopodobieństwo osiągnięcia tego punktu końcowego było ponad 4-krotnie wyższe w grupie interwencji w porównaniu z kontrolą, w ocenie centralnej: RB = 4,15 (95% CI: 1,96; 8,75), NNT = 8 (95% CI: 6; 15),  $p < 0,0001$  i lokalnej: RB = 5,30 (95% CI: 2,87; 9,79), NNT = 5 (95% CI: 4; 6),  $p < 0,0001$ .

#### 5.5.2.3.1 Remisja endoskopowa trwała

Ponadto w badaniu *OCTAVE Sustain* oceniana była remisja endoskopowa trwała, którą definiowano jako uzyskanie wyniku dla podskali badania endoskopowego w skali Mayo równego 0 zarówno w 24 i 52 tygodniu obserwacji.

Tabela 86. Remisja endoskopowa trwała; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>analiza podstawowa – ocena centralna</b>											
<i>OCTAVE Sustain</i> (Sandborn 2017)	52 tygodnie	198	12 (6,1%)	197	10 (5,1%)	198	1 (0,5%)	12,00 (1,58; 91,41) $p = 0,0165$	0,06 (0,02; 0,09) NNT = 18 (12; 48)	10,05 (1,30; 77,77) $p = 0,0271$	0,05 (0,01; 0,08) NNT = 22 (13; 75)

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
								p = 0,0017		p = 0,0054	
<b>analiza dodatkowa – ocena lokalna</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Pfizer 2017)</i>	52 tygodnie	198	27 (13,6%)	197	38 (19,3%)	198	7 (3,5%)	3,86 (1,72; 8,65) p = 0,0011	0,10 (0,05; 0,16) NNT = 10 (7; 22) p = 0,0003	5,46 (2,50; 11,92) p < 0,0001	0,16 (0,10; 0,22) NNT = 7 (5; 11) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### TOF 5 mg BID vs PBO BID

Prawdopodobieństwo uzyskania remisji endoskopowej trwałej było istotnie wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo, RB = 12,00 (95% CI: 1,58; 91,41), NNT = 18 (95% CI: 12; 48), p = 0,0017. Wyniki oceny prowadzonej lokalnie nie miały wpływu na wnioskowanie, RB = 3,86 (95% CI: 1,72; 8,65), NNT = 10 (95% CI: 7; 22), p = 0,0003.

### TOF 10 mg BID vs PBO BID

Spośród pacjentów przyjmujących tofacytynib w dawce 10 mg 2 × dziennie remisję endoskopową trwałą odnotowano u 5,1% w porównaniu do 0,5% chorych przyjmujących placebo. Różnica prawdopodobieństwa osiągnięcia tego punktu końcowego pomiędzy grupami była znamienne, RB = 10,05 (95% CI: 1,30; 77,77), NNT = 22 (95% CI: 13; 75), p = 0,0054. W ocenie prowadzonej lokalnie odnotowano wyższe odsetki chorych uzyskujących remisję endoskopową trwałą, 19,3% vs 3,5%, RB = 5,46 (95% CI: 2,50; 11,92), NNT = 7 (95% CI: 5; 11), p < 0,0001.

#### 5.5.2.3.2 Remisja endoskopowa – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej

Wyniki analizy w podgrupach chorych z badania *OCTAVE Sustain* rekrutowanych z obszaru Azji Wschodniej odnaleziono w publikacji *Motoya 2018*. Autorzy publikacji przedstawili również wyniki analizy wrażliwości z wyłączeniem pacjentów, którzy w ramach leczenia indukującego zostali przypisani do grupy leczonej tofacytynibem w dawce 15 mg 2 × dziennie.



Tabela 87. Remisja endoskopowa – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>analiza podstawowa</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Motoya 2018)</i>	52 tygodnie	22	5 (22,7%)	21	4 (19,0%)	20	1 (5,0%)	4,55 (0,58; 35,66) p = 0,1497	0,18 (-0,02; 0,38) p = 0,0815	3,81 (0,46; 31,23) p = 0,2128	0,14 (-0,05; 0,33) p = 0,1541
<b>analiza wrażliwości</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Motoya 2018)</i>	52 tygodnie	20	3 (15,0%)	21	5 (23,8%)	19	1 (5,3%)	2,85 (0,32; 25,07) p = 0,3451	0,10 (-0,09; 0,28) p = 0,3047	4,52 (0,58; 35,33) p = 0,1501	0,19 (-0,02; 0,39) p = 0,0805

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### TOF 5 mg BID vs PBO BID

Remisję endoskopową w trakcie 52 tygodniowego okresu obserwacji uzyskało 22,7% chorych z grupy TOF 5 mg BID i 5,0% chorych z grupy PBO BID, różnice pomiędzy grupami nie były znamienne ( $p = 0,1497$ ), co potwierdziła analiza wrażliwości ( $p = 0,3451$ ).

### TOF 10 mg BID vs PBO BID

Prawdopodobieństwo uzyskania remisji endoskopowej było zbliżone wśród chorych pochodzących z Azji Wschodniej leczonych tofacytynibem 10 mg BID lub PBO BID, RB = 3,81 (95% CI: 0,46; 31,23),  $p = 0,2128$ . Wyniki analizy wrażliwości nie miały wpływu na wnioskowanie.

#### 5.5.2.4 Remisja objawów

W badaniach *OCTAVE Sustain* jeden z punktów końcowych ocenianych w 24 i 52 tygodniu leczenia podtrzymującego stanowiła ocena odsetka chorych uzyskujących remisję objawów. Punkt ten zdefiniowano jako wynik uzyskany w skali Mayo  $\leq 2$  punktów oraz brak w którejkolwiek z podskali wyniku  $> 1$  punktu oraz wyniki uzyskane w podskali krwawienia z odbytnicy i częstości wypróżnień równe 0.

Tabela 88. Remisja objawów; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>remisja objawów (ocena centralna) w 24 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i>	52 tygodnie	198	47 (23,7%)	197	43 (21,8%)	198	13 (6,6%)	3,62 (2,02; 6,47) p < 0,0001	0,17 (0,10; 0,24) NNT = 6 (5; 10) p < 0,0001	3,32 (1,85; 5,99) p < 0,0001	0,15 (0,09; 0,22) NNT = 7 (5; 12) p < 0,0001
<b>remisja objawów (ocena lokalna) w 24 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Pfizer 2017)</i>	52 tygodnie	198	60 (30,3%)	197	55 (27,9%)	198	23 (11,6%)	2,61 (1,68; 4,04) p < 0,0001	0,19 (0,11; 0,26) NNT = 6 (4; 10) p < 0,0001	2,40 (1,54; 3,75) p = 0,0001	0,16 (0,09; 0,24) NNT = 7 (5; 12) p < 0,0001
<b>remisja objawów (ocena centralna) w 52 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i>	52 tygodnie	198	45 (22,7%)	197	53 (26,9%)	198	14 (7,1%)	3,21 (1,82; 5,66) p < 0,0001	0,16 (0,09; 0,22) NNT = 7 (5; 12) p < 0,0001	3,80 (2,18; 6,63) p < 0,0001	0,20 (0,13; 0,27) NNT = 6 (4; 8) p < 0,0001
<b>remisja objawów (ocena lokalna) w 52 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Pfizer 2017)</i>	52 tygodnie	198	55 (27,8%)	197	61 (31,0%)	198	18 (9,1%)	3,06 (1,86; 5,01) p < 0,0001	0,19 (0,11; 0,26) NNT = 6 (4; 9) p < 0,0001	3,41 (2,09; 5,54) p < 0,0001	0,22 (0,14; 0,29) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

**TOF 5 mg BID vs PBO BID**

Remisję objawów w trakcie 24-tygodniowego okresu obserwacji uzyskało 23,7% pacjentów z grupy TOF 5 mg BID i 6,6% pacjentów z grupy PBO. Odnotowane różnice pomiędzy grupami były znamienne, RB = 3,62 (95% CI: 2,02; 6,47), NNT = 6 (95% CI: 5; 10), p < 0,0001 w ocenie centralnej. Wyniki oceny prowadzonej lokalnie wskazywały na wyższe odsetki chorych uzyskujących remisję objawów, odpowiednio 30,3% vs 11,6%, RB = 2,61 (95% CI: 1,68; 4,04), NNT = 6 (95% CI: 4; 10), p < 0,0001. W dłuższym okresie obserwacji obserwowano utrzymywanie się efektu terapeutycznego tofacytynibu w zakresie ocenianego punktu końcowego, zarówno biorąc pod uwagę wyniki oceny prowadzonej centralnie: RB = 3,21 (95% CI: 1,82; 5,66), NNT = NNT = 7 (95% CI: 5; 12), p < 0,0001, jak i lokalnie: RB = 3,06 (95% CI: 1,86; 5,01), NNT = 6 (95% CI: 4; 9), p < 0,0001.

### TOF 10 mg BID vs PBO BID

W 24-tygodniu obserwacji, w ocenie centralnej, remisję objawów osiągnęło 21,8% chorych z grupy TOF 10 mg BID i 6,6% pacjentów z grupy PBO BID. Odnotowane różnice pomiędzy grupami były znaczne, RB = 3,32 (95% CI: 1,85; 5,99), NNT = 7 (95% CI: 5; 12),  $p < 0,0001$ . Zgodnie z oceną lokalną odnotowane odsetki pacjentów z remisją objawów były wyższe, 27,9% vs 11,6%, RB = 2,40 (95% CI: 1,54; 3,75), NNT = 7 (95% CI: 5; 12),  $p < 0,0001$ . W dłuższym, 52-tygodniowym okresie obserwacji różnice te pogłębiały się jeszcze bardziej, na korzyść leczenia aktywnego, w ocenie centralnej: RB = 3,80 (95% CI: 2,18; 6,63), NNT = 6 (95% CI: 4; 8),  $p < 0,0001$  i w ocenie lokalnej: RB = 3,41 (95% CI: 2,09; 5,54), NNT = 5 (95% CI: 4; 8),  $p < 0,0001$ .

#### 5.5.2.4.1 Remisja objawów trwała

Ponadto w badaniu *OCTAVE Sustain* oceniana była remisja objawów trwała, którą definiowano jako uzyskanie wyniku w skali Mayo  $\leq 2$  punktów oraz brak w którejkolwiek z podskal wyniku  $> 1$  punktu oraz wyniki uzyskane w podskali krwawienia z odbyticy i częstości wypróżnień równe 0, zarówno w 24, jak i 52 tygodniu obserwacji.

Tabela 89. Remisja objawów trwała; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>analiza podstawowa – ocena centralna</b>											
<i>OCTAVE Sustain</i> (Sandborn 2017)	52 tygodnie	198	27 (13,6%)	197	31 (15,7%)	198	5 (2,5%)	5,40 (2,12; 13,74) $p = 0,0004$	0,11 (0,06; 0,16) NNT = 9 (7; 18) $p < 0,0001$	6,23 (2,47; 15,70) $p = 0,0001$	0,13 (0,08; 0,19) NNT = 8 (6; 14) $p < 0,0001$
<b>analiza dodatkowa – ocena lokalna</b>											
<i>OCTAVE Sustain</i> (Pfizer 2017)	52 tygodnie	198	39 (19,7%)	197	44 (22,3%)	198	10 (5,1%)	3,90 (2,00; 7,59) $p < 0,0001$	0,15 (0,08; 0,21) NNT = 7 (5; 13) $p < 0,0001$	4,42 (2,29; 8,54) $p < 0,0001$	0,17 (0,11; 0,24) NNT = 6 (5; 10) $p < 0,0001$

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### TOF 5 mg BID vs PBO BID

Prawdopodobieństwo uzyskania trwałej remisji objawów było istotnie wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo, 13,6% vs 2,5%, RB = 5,40 (95%

CI: 2,12; 13,74), NNT = 9 (95% CI: 7; 18),  $p < 0,0001$  w ocenie centralnej oraz w ocenie lokalnej, 19,7% vs 5,1%, RB = 3,90 (95% CI: 2,00; 7,59), NNT = 7 (95% CI: 5; 13),  $p < 0,0001$ .

### TOF 10 mg BID vs PBO BID

Podobnie jak w przypadku niższej z dawek leku, zastosowanie tofacytynibu w dawce 10 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo wiązało się ze znamienne wyższym prawdopodobieństwem uzyskania trwałej remisji objawów wśród chorych na WZJG, w ocenie centralnej 15,7% vs 2,5%, RB = 6,23 (95% CI: 2,47; 15,70), NNT = 8 (95% CI: 6; 14),  $p < 0,0001$  i w ocenie lokalnej 22,3% vs 5,1%, RB = 4,42 (95% CI: 2,29; 8,54), NNT = 6 (95% CI: 5; 10),  $p < 0,0001$ .

### 5.5.2.5 Remisja głęboka

Jedynym z punktów końcowych ocenianych w badaniu *OCTAVE Sustain* był odsetek chorych uzyskujących w 24 i 52 tygodniu remisję głęboką - wynik uzyskany w skali Mayo  $\leq 2$  punktów oraz brak w którejkolwiek z podskali wyniku  $> 1$  punktu) oraz wyniki uzyskane w podskali krwawienia z odbytnicy i podskali badania endoskopowego równe 0.

Tabela 90. Remisja głęboka; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>remisja głęboka (ocena centralna) w 24 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain</i> (Sandborn 2017)	52 tygodnie	198	28 (14,1%)	197	21 (10,7%)	198	8 (4,0%)	3,50 (1,64; 7,49) $p = 0,0012$	0,10 (0,05; 0,16) NNT = 10 (7; 23) $p = 0,0004$	2,64 (1,20; 5,81) $p = 0,0161$	0,07 (0,02; 0,12) NNT = 16 (9; 67) $p = 0,0111$
<b>remisja głęboka (ocena lokalna) w 24 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain</i> (Pfizer 2017)	52 tygodnie	198	47 (23,7%)	197	52 (26,4%)	198	19 (9,6%)	2,47 (1,51; 4,06) $p = 0,0003$	0,14 (0,07; 0,21) NNT = 8 (5; 15) $p = 0,0001$	2,75 (1,69; 4,48) $p < 0,0001$	0,17 (0,09; 0,24) NNT = 6 (5; 11) $p < 0,0001$
<b>remisja głęboka (ocena centralna) w 52 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain</i> (Sandborn 2017)	52 tygodnie	198	29 (14,6%)	197	30 (15,2%)	198	8 (4,0%)	3,63 (1,70; 7,73) $p = 0,0009$	0,11 (0,05; 0,16) NNT = 10 (7; 21) $p = 0,0002$	3,77 (1,77; 8,02) $p = 0,0006$	0,11 (0,05; 0,17) NNT = 9 (6; 19) $p = 0,0001$
<b>remisja głęboka (ocena lokalna) w 52 tyg.</b>											

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>OCTAVE Sustain (Pfizer 2017)</i>	52 tygodnie	198	43 (21,7%)	197	57 (28,9%)	198	10 (5,1%)	<b>4,30</b> (2,22; 8,31) p < 0,0001	<b>0,17</b> (0,10; 0,23) NNT = 6 (5; 10) p < 0,0001	<b>5,73</b> (3,01; 10,89) p < 0,0001	<b>0,24</b> (0,17; 0,31) NNT = 5 (4; 6) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### TOF 5 mg BID vs PBO BID

W ocenie centralnej remisję głęboką w trakcie 24-tygodniowego okresu obserwacji uzyskało 14,1% pacjentów z grupy TOF 5 mg BID i 4,0% pacjentów z grupy PBO. Odnotowane różnice pomiędzy grupami były znamienne, RB = 3,50 (95% CI: 1,64; 7,49), NNT = 10 (95% CI: 7; 23), p = 0,0004. Również w trakcie oceny w 52-tygodniu terapii prawdopodobieństwo uzyskania remisji głębokiej było istotnie statystycznie wyższe wśród pacjentów stosujących TOF 5 mg BID (14,6%) vs PBO BID (4,0%), RB = 3,63 (95% CI: 1,70; 7,73), NNT = 10 (95% CI: 7; 21), p = 0,0002.

Wyniki uzyskane w trakcie oceny lokalnej nie miały wpływu na wnioskowanie. W 24-tygodniu obserwacji remisję głęboką odnotowano u 23,7% pacjentów z ramienia interwencji i 9,6% chorych z grupy kontroli, RB = 2,47 (95% CI: 1,51; 4,06), NNT = 8 (95% CI: 5; 15), p = 0,0001, natomiast w 52-tygodniu u 21,7% vs 5,1% pacjentów, RB = 4,30 (95% CI: 2,22; 8,31), NNT = 6 (95% CI: 5; 10), p < 0,0001.

### TOF 10 mg BID vs PBO BID

Spośród pacjentów przyjmujących tofacytynib w dawce 10 mg 2 × dziennie w 24-tygodniu remisję głęboko odnotowano u 10,7% w porównaniu do 4,0% chorych przyjmujących placebo. Różnica prawdopodobieństwa osiągnięcia tego punktu końcowego pomiędzy grupami była znamienna, RB = 2,64 (95% CI: 1,20; 5,81), NNT = 16 (95% CI: 9; 67), p = 0,0111. W dłuższym, 52-tygodniowym okresie obserwacji różnice te pogłębiały się jeszcze bardziej, na korzyść leczenia aktywnego, RB = 3,77 (95% CI: 1,77; 8,02), NNT = 9 (95% CI: 6; 19), p = 0,0001.

Wyniki uzyskane w trakcie oceny lokalnej nie miały wpływu na wnioskowanie. W 24-tygodniu obserwacji remisję głęboką odnotowano u 26,4% z grupy TOF 10 mg BID i 9,6% z grupy PBO BID, RB = 2,75 (95% CI: 1,69; 4,48), NNT = 6 (95% CI: 5; 11), p < 0,0001 a w 52-tygodniu 28,9% vs 5,1%, RB = 5,73 (95% CI: 3,01; 10,89), NNT = 5 (95% CI: 4; 6), p < 0,0001.

### 5.5.2.5.1 Remisja głęboka trwała

W publikacji *Sandborn 2017* raportowano również odsetki pacjentów uzyskujących remisję głęboką trwałą tj. osób z remisją głęboką zarówno w 24, jak i 52 tygodniu obserwacji.

Tabela 91. Remisja głęboka trwała; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>analiza podstawowa – ocena centralna</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i>	52 tygodnie	198	12 (6,1%)	197	7 (3,6%)	198	1 (0,5%)	12,00 (1,58; 91,41) p = 0,0165	0,06 (0,02; 0,09) NNT = 18 (12; 48) p = 0,0017	7,04 (0,87; 56,65) p = 0,0668	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0309
<b>analiza podstawowa – ocena lokalna</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Pfizer 2017)</i>	52 tygodnie	198	27 (13,6%)	197	32 (16,2%)	198	7 (3,5%)	3,86 (1,72; 8,65) p = 0,0011	0,10 (0,05; 0,16) NNT = 10 (7; 22) p = 0,0003	4,59 (2,08; 10,16) p = 0,0002	0,13 (0,07; 0,18) NNT = 8 (6; 15) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

#### TOF 5 mg BID vs PBO BID

W ocenie centralnej remisję głęboką trwałą odnotowano u 6,1% pacjentów z ramienia TOF 5 mg BID i 0,5% chorych z ramienia PBO BID. Obserwowane różnice pomiędzy grupami dotyczące częstości uzyskiwania remisji głębokiej trwałej były istotne statystycznie, RB = 12,00 (95% CI: 1,58; 91,41), NNT = 18 (95% CI: 12; 48), p = 0,0017. Wnioskowanie to umacnia analiza prowadzona lokalnie, w której remisję głęboką trwałą odnotowano u 13,6% pacjentów z grupy TOF 5 mg BID vs 3,5% pacjentów z grupy PBO BID, RB = 3,86 (95% CI: 1,72; 8,65), NNT = 10 (95% CI: 7; 22), p = 0,0003.

#### TOF 10 mg BID vs PBO BID

W 52-tygodniu obserwacji w ocenie centralnej remisję głęboką trwałą osiągnęło 3,6% chorych z grupy TOF 10 mg BID i 0,5% pacjentów z grupy PBO BID. Odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były znamienne, RB = 7,04 (95% CI: 0,87; 56,65), p = 0,0668. Z kolei dla analiz prowadzonych lokalnie wykazano znamienne różnice pomiędzy grupami TOF 10 mg BID i PBO BID, 16,2% vs 3,5%, RB = 4,59 (95% CI: 2,08; 10,16), NNT = 8 (95% CI: 6; 15), p < 0,0001.

### 5.5.2.6 Remisja bez GKS wśród pacjentów wyjściowo stosujących GKS

Kolejnym z punktów końcowych ocenianych w próbie *OCTAVE Sustain* był odsetek chorych z remisją bez GKS wśród pacjentów wyjściowo stosujących GKS. Punkt ten zdefiniowano jako jednoczesne osiągnięcie remisji oraz brak konieczności stosowania jakiegokolwiek terapii kortykosteroidami w okresie  $\geq 4$  tygodni przed wizytą kontrolną (odpowiednio w 24 lub 52 tygodniu).

Tabela 92. Remisja bez GKS; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)	RD (95% CI)*	RB (95% CI)	RD (95% CI)*
<b>chorzy leczeni wyjściowo GKS (ocena centralna) - remisja w 24 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain</i> (Sandborn 2017)	52 tygodnie	101	24 (23,8%)	87	21 (24,1%)	101	11 (10,9%)	2,18 (1,13; 4,21) p = 0,0202	0,13 (0,03; 0,23) NNT = 8 (5; 39) p = 0,0142	2,22 (1,13; 4,33) p = 0,0201	0,13 (0,02; 0,24) NNT = 8 (5; 42) p = 0,0167
<b>chorzy leczeni wyjściowo GKS (ocena lokalna) - remisja w 24 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain</i> (Pfizer 2017)	52 tygodnie	101	34 (33,7%)	87	27 (31,0%)	101	16 (15,8%)	2,13 (1,26; 3,60) p = 0,0050	0,18 (0,06; 0,29) NNT = 6 (4; 17) p = 0,0027	1,96 (1,13; 3,39) p = 0,0161	0,15 (0,03; 0,27) NNT = 7 (4; 32) p = 0,0135
<b>chorzy leczeni wyjściowo GKS (ocena centralna) - remisja w 52 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain</i> (Sandborn 2017)	52 tygodnie	101	28 (27,7%)	87	24 (27,6%)	101	11 (10,9%)	2,55 (1,34; 4,83) p = 0,0043	0,17 (0,06; 0,27) NNT = 6 (4; 17) p = 0,0019	2,53 (1,32; 4,87) p = 0,0053	0,17 (0,06; 0,28) NNT = 6 (4; 19) p = 0,0034
<b>chorzy leczeni wyjściowo GKS (ocena lokalna) - remisja w 52 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain</i> (Pfizer 2017)	52 tygodnie	101	33 (32,7%)	87	27 (31,0%)	101	14 (13,9%)	2,36 (1,35; 4,13) p = 0,0027	0,19 (0,07; 0,30) NNT = 6 (4; 14) p = 0,0012	2,24 (1,26; 3,99) p = 0,0063	0,17 (0,05; 0,29) NNT = 6 (4; 19) p = 0,0044

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

#### TOF 5 mg BID vs PBO BID

Wśród chorych leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg 2 × dziennie prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji bez GKS w ocenie centralnej było 2,18-razy wyższe niż w grupie placebo, RB = 2,18 (95% CI: 1,13; 4,21), NNT = 8 (95% CI: 5; 39), p = 0,0142 w 24-tygodniu obserwacji oraz 2,55-razy wyższe, RB = 2,55 (95% CI: 1,34; 4,83), NNT = 6 (95% CI: 4; 17), p = 0,0019 w 52-tygodniu obserwacji, co wskazuje na utrzymywanie się efektu terapeutycznego związanego z zastosowaniem tofacytynibu.

Wyniki oceny prowadzonej lokalnie potwierdzają te obserwacje, zarówno dla oceny w 24 tygodniu: RB = 2,13 (95% CI: 1,26; 3,60), NNT = 6 (95% CI: 4; 17), p = 0,0027, jak i 52 tygodniu RB = 2,36 (95% CI: 1,35; 4,13), NNT = 6 (95% CI: 4; 14), p = 0,0012.

### TOF 10 mg BID vs PBO BID

Prawdopodobieństwo uzyskania remisji bez GKS oceniane centralnie w 24 tygodniu było istotnie wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg w porównaniu do placebo, RB = 2,22 (95% CI: 1,13; 4,33), NNT = 8 (95% CI: 5; 42), p = 0,0167. Również w trakcie oceny w 52 tygodniu terapii prawdopodobieństwo uzyskania remisji bez GKS było istotnie statystycznie wyższe wśród pacjentów stosujących TOF 10 mg BID (27,6%) vs PBO BID (10,9%), RB = 2,53 (95% CI: 1,32; 4,87), NNT = 6 (95% CI: 4; 19), p = 0,0034.

Wyniki oceny prowadzonej lokalnie potwierdzają te obserwacje, zarówno dla oceny w 24 tygodniu: RB = 1,96 (95% CI: 1,13; 3,39), NNT = 7 (95% CI: 4; 32), p = 0,0135, jak i w 52 tygodniu: RB = 2,24 (95% CI: 1,26; 3,99), NNT = 6 (95% CI: 4; 19), p = 0,0044.

#### 5.5.2.6.1 Remisja bez GKS trwała

Autorzy publikacji *Sandborn 2017* przedstawili również dane na temat remisji bez GKS trwałej w podgrupie pacjentów z remisją lub leczonych GKS w momencie włączenia do badania *OCTAVE Sustain*. Z kolei w doniesieniu konferencyjnym *Feagan 2017b* przedstawiono wyniki oceny lokalnej prowadzonej wśród chorych z remisją, a w oraz dokumencie *Pfizer2017* leczonych GKS w momencie włączenia do badania *OCTAVE Sustain*. Remisję bez GKS trwałą w próbie *OCTAVE Sustain* zdefiniowano jako remisję bez GKS, którą chory uzyskiwał zarówno w 24 jak i 52 tygodniu badania.

Tabela 93. Remisja bez GKS trwała; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>chorzy z remisją obecną wyjściowo (ocena centralna)</b>											
<i>OCTAVE Sustain</i> ( <i>Sandborn 2017</i> )	52 tygodnie	65	23 (35,4%)	55	26 (47,3%)	59	3 (5,1%)	6,96 (2,20; 21,99) p = 0,0009	0,30 (0,17; 0,43) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001	9,30 (2,98; 28,99) p = 0,0001	0,42 (0,28; 0,57) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001
<b>chorzy z remisją obecną wyjściowo (ocena lokalna)</b>											



Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		<i>OCTAVE Sustain (Feagan 2017b)</i>	52 tygodnie	65	31 (47,7%)	55	32 (58,2%)	59	7 (11,9%)	<b>4,02</b> (1,92; 8,43) p = 0,0002	<b>0,36</b> (0,21; 0,51) NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001
<b>chorzy leczeni wyjściowo GKS (ocena centralna)</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i>	52 tygodnie	101	13 (12,9%)	87	14 (16,1%)	101	5 (5,0%)	<b>9,30</b> (2,98; 28,99) p = 0,0001	<b>0,42</b> (0,28; 0,57) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001	<b>3,25</b> (1,22; 8,66) p = 0,0184	<b>0,11</b> (0,02; 0,20) NNT = 9 (6; 43) p = 0,0131
<b>chorzy leczeni wyjściowo GKS (ocena lokalna)</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Pfizer 2017)</i>	52 tygodnie	101	23 (22,8%)	87	18 (20,7%)	101	12 (11,9%)	<b>1,92</b> (1,01; 3,64) p = 0,0467	<b>0,11</b> (0,01; 0,21) NNT = 10 (5; 179) p = 0,0388	<b>1,74</b> (0,89; 3,41) p = 0,1056	<b>0,09</b> (-0,02; 0,19) p = 0,1032

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

### Analiza w podgrupie chorych z remisją obecną wyjściowo

#### TOF 5 mg BID vs PBO BID

Analiza częstości występowania remisji bez GKS trwałej w podgrupie chorych z wyjściową obecnością remisji w momencie włączenia do próby *OCTAVE Sustain* potwierdziła wnioskowanie dla analizy głównej – zastosowanie tofacytynibu w dawce 5 mg 2 dziennie w porównaniu do placebo wiązało się z blisko 7-krotnie wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia tego punktu końcowego, RB = 6,96 (95% CI: 2,20; 21,99), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p < 0,0001. Wyniki te znalazły potwierdzenie w ocenie prowadzonej lokalnie przez badaczy z poszczególnych ośrodków, RB = 4,02 (95% CI: 1,92; 8,43), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), p < 0,0001. Jak podają autorzy doniesienia konferencyjnego *Feagan 2017b* różnica pomiędzy oceną lokalną a centralną wyniosła 5,5 p.p.

#### TOF 10 mg BID vs PBO BID

W przypadku wyższej z dawek tofacytynibu w podgrupie chorych z wyjściową obecnością remisji w momencie włączenia do próby *OCTAVE Sustain* remisję bez GKS trwałą raportowano u 47,3% chorych z grupy TOF 10 mg BID i 5,1% chorych z grupy PBO BID, a oszacowane różnice pomiędzy grupami dla oceny centralnej były znamienne, RB = 9,30 (95% CI: 2,98; 28,99), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), p < 0,0001. Również w przypadku oceny prowadzonej lokalnie wykazano znamienne różnice pomiędzy grupami,

RB = 4,90 (95% CI: 2,36; 10,18), NNT = 3 (95% CI: 2; 4),  $p < 0,0001$ . Jak podają autorzy doniesienia konferencyjnego *Feagan 2017b* różnica pomiędzy oceną lokalną a centralną wyniosła 4,1 p.p.

### Analiza w podgrupie chorych leczonych wyjściowo GKS

#### TOF 5 mg BID vs PBO BID

W podgrupie chorych, którzy wyjściowo byli leczeni glukokortykosteroidami remisję bez GKS trwałą odnotowano u 12,9% chorych z grupy TOF 5 mg BID i 5,0% pacjentów z grupy PBO BID. Obserwowane różnice w częstości występowania tego punktu końcowego były istotne statystycznie, RB = 9,30 (95% CI: 2,98; 28,99), NNT = 3 (95% CI: 2; 4),  $p < 0,0001$ . W przypadku oceny prowadzonej lokalnie remisję bez GKS trwałą odnotowano u 22,8% vs 11,9% pacjentów, RB = 1,92 (95% CI: 1,01; 3,64), NNT = 10 (95% CI: 5; 179),  $p = 0,0388$ .

#### TOF 10 mg BID vs PBO BID

Podobnie jak w przypadku niższej z dawek zastosowanie tofacytynibu 10 mg 2 × dziennie pozwoliło na uzyskanie remisji bez GKS trwałej u znamiennego wyższego odsetka pacjentów w porównaniu do placebo, RB = 3,25 (95% CI: 1,22; 8,66), NNT = 9 (95% CI: 6; 43),  $p = 0,0131$  (ocena centralna). Wyniki oceny prowadzonej lokalnie nie wykazały znamienych różnic pomiędzy grupami, RB = 1,74 (95% CI: 0,89; 3,41),  $p = 0,1056$ .

#### 5.5.2.6.1.1 Remisja bez GKS trwała wśród pacjentów z remisją obecną wyjściowo – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej

Autorzy publikacji *Motoya 2018* przedstawili wyniki analizy w podgrupach chorych z badania *OCTAVE Sustain* rekrutowanych z obszaru Azji Wschodniej oraz analizy wrażliwości z wyłączeniem pacjentów, którzy w ramach leczenia indukującego zostali przypisani do grupy leczonej tofacytynibem w dawce 15 mg 2 × dziennie.

Tabela 94. Remisja bez GKS trwała wśród pacjentów z remisją obecną wyjściowo – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		analiza podstawowa									

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>OCTAVE Sustain (Motoya 2018)</i>	52 tygodnie	9	6 (66,7%)	8	5 (62,5%)	3	0 (0,0%)	20,00 (0,37; 72,32) p = 0,2196	<b>0,67</b> <b>(0,23; 1,11)</b> p = 0,0029	4,89 (0,35; 68,83) p = 0,2396	<b>0,63</b> <b>(0,17; 1,08)</b> p = 0,0070
<b>analiza wrażliwości</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Motoya 2018)</i>	52 tygodnie	8	5 (62,5%)	8	5 (62,5%)	3	0 (0,0%)	19,00 (0,35; 68,83) p = 0,2396	<b>0,63</b> <b>(0,17; 1,08)</b> p = 0,0070	4,89 (0,35; 68,83) p = 0,2396	<b>0,63</b> <b>(0,17; 1,08)</b> p = 0,0070

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### TOF 5 mg BID vs PBO BID

Analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej wśród pacjentów z remisją obecną wyjściowo wykazała, że remisja trwała GKS raportowana była u zbliżonego odsetka pacjentów z grup TOF 5 mg BID i PBO BID, a różnice pomiędzy grupami nie były znamienne.

### TOF 10 mg BID vs PBO BID

Prawdopodobieństwo uzyskania remisji bez GKS trwałej wśród pacjentów z remisją obecną wyjściowo pochodzących z Azji Wschodniej było zbliżone w grupach TOF 10 mg BID i PBO BID, a odnotowane różnice nie były istotne statystycznie.

## 5.5.2.7 Wygojenie śluzówki jelita

Innym z głównych punktów końcowych drugorzędowych ocenianych w próbie *OCTAVE Sustain* było wygojenie śluzówki jelita - poprawę wyglądu błony śluzowej w badaniu endoskopowym zdefiniowano jako wynik w podskali badania endoskopowego równy 0 lub 1. W publikacji pełnotekstowej *Sandborn 2017* przedstawiono wyniki oceny prowadzonej centralnie (analiza podstawowa) w 52 tyg. trwania próby oraz dodatkowo dla 24 tygodnia terapii. Ponadto w doniesieniu konferencyjnym *Feagan 2017b* przedstawiono wynik oceny lokalnej dla tego punktu końcowego w 52 tygodniu badania, a w dokumencie *Pfizer 2017* wyniki oceny lokalnej prowadzonej w 24 tygodniu obserwacji.

Tabela 95. Wygojenie śluzówki jelita; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>analiza podstawowa (ocena centralna) – wygojenie śluzówki w 52 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i>	52 tygodnie	198	74 (37,4%)	197	90 (45,7%)	198	26 (13,1%)	2,85 (1,91; 4,25) p < 0,0001	0,24 (0,16; 0,32) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001	3,48 (2,36; 5,13) p < 0,0001	0,33 (0,24; 0,41) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001
<b>analiza dodatkowa (ocena lokalna) – wygojenie śluzówki w 52 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Feagan 2017b)</i>	52 tygodnie	198	89 (44,9%)	197	106 (53,8%)	198	31 (15,7%)	2,87 (2,01; 4,11) p < 0,0001	0,29 (0,21; 0,38) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001	3,44 (2,43; 4,87) p < 0,0001	0,38 (0,30; 0,47) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001
<b>analiza dodatkowa (ocena centralna) – wygojenie śluzówki w 24 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i>	52 tygodnie	198	87 (43,9%)	197	91 (46,2%)	198	34 (17,2%)	2,56 (1,81; 3,61) p < 0,0001	0,27 (0,18; 0,35) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001	2,69 (1,91; 3,78) p < 0,0001	0,29 (0,20; 0,38) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001
<b>analiza dodatkowa (ocena lokalna) – wygojenie śluzówki w 24 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Pfizer 2017)</i>	52 tygodnie	198	114 (57,6%)	197	117 (59,4%)	198	52 (26,3%)	2,19 (1,69; 2,85) p < 0,0001	0,31 (0,22; 0,41) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001	2,26 (1,74; 2,93) p < 0,0001	0,33 (0,24; 0,42) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

**TOF 5 mg BID vs PBO BID**

W trakcie 24 tygodni leczenia tofacytynibem w dawce 5 mg 2 × dziennie prawdopodobieństwo wygojenia śluzówki w ocenie centralnej było blisko 2,6-razy większe w porównaniu do placebo, RB = 2,56 (95% CI: 1,81; 3,61), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p < 0,0001. Wyniki oceny prowadzonej lokalnie potwierdzają powyższe obserwacje; wygojenie śluzówki uzyskało odpowiednio 57,6% vs 26,3% chorych z grup TOF 5 mg BID vs PBO BID, RB = 2,19 (95% CI: 1,69; 2,85), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001.

W oparciu o wyniki oceny centralnej przeprowadzonej w 52-tygodniowym okresie obserwacji wykazano, że w grupie TOF 5 mg BID vs PBO istnieje znamienne wyższe prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyglądu błony śluzowej jelita, RB = 2,85 (95% CI: 1,91; 4,25), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), p < 0,0001. Obserwacje te znalazły potwierdzenie w ocenie prowadzonej lokalnie, RB = 2,87 (95% CI: 2,01; 4,11), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001. Jak podają autorzy doniesienia konferencyjnego *Feagan 2017b* różnica pomiędzy oceną lokalną a centralną wyniosła 5,1 p.p.

## TOF 10 mg BID vs PBO BID

W 24 tygodniu badania *OCTAVE Sustain* wygojenie śluzówki jelita oceniane centralnie odnotowano u 46,2% pacjentów z grupy TOF 10 mg BID i 17,2% chorych z grupy PBO BID. Obserwowane różnice między grupami były istotne statystycznie, RB = 2,69 (95% CI: 1,91; 3,78), NNT = 4 (95% CI: 3; 5),  $p < 0,0001$ . Wyniki oceny prowadzonej lokalnie potwierdzają powyższe obserwacje; wygojenie śluzówki uzyskało odpowiednio 59,4% vs 26,3% pacjentów, RB = 2,26 (95% CI: 1,74; 2,93), NNT = 4 (95% CI: 3; 5),  $p < 0,0001$ .

Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyglądu błony śluzowej jelita w 52 tygodniu terapii oparte o wyniki oceny prowadzonej centralnie było istotnie wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo, RB = 3,48 (95% CI: 2,36; 5,13), NNT = 4 (95% CI: 3; 5),  $p < 0,0001$ . Obserwacje te znalazły potwierdzenie w ocenie prowadzonej lokalnie, RB = 3,44 (95% CI: 2,43; 4,87), NNT = 3 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,0001$ . Jak podają autorzy doniesienia konferencyjnego *Feagan 2017b* różnica pomiędzy oceną lokalną a centralną wyniosła 5,6 p.p.

### 5.5.2.7.1 Wygojenie śluzówki jelita – analiza w podgrupie ze względu na wyjściowe wygojenie śluzówki

W publikacji *Sandborn 2017* przedstawiono wyniki oceny centralnej a w dokumencie *Pfizer 2017* oceny lokalnej częstości występowania wygojenia śluzówki jelita, wśród pacjentów z wygojeniem śluzówki wyjściowo, w momencie włączenia do próby *OCTAVE Sustain*.

Tabela 96. Wygojenie śluzówki jelita – analiza w podgrupie ze względu na wyjściowe wygojenie śluzówki; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>chorzy z wygojeniem śluzówki wyjściowa (ocena centralna) – wygojenie śluzówki w 24 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain</i> (Sandborn 2017)	52 tygodnie	105	55 (52,4%)	89	59 (66,3%)	101	22 (21,8%)	2,40 (1,59; 3,63) $p < 0,0001$	0,31 (0,18; 0,43) NNT = 4 (3; 6) $p < 0,0001$	3,04 (2,04; 4,53) $p < 0,0001$	0,45 (0,32; 0,57) NNT = 3 (2; 4) $p < 0,0001$
<b>chorzy z wygojeniem śluzówki wyjściowa (ocena lokalna) – wygojenie śluzówki w 24 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain</i> (Pfizer 2017)	52 tygodnie	105	71 (67,6%)	89	62 (69,7%)	101	33 (32,7%)	2,07 (1,52; 2,82) $p < 0,0001$	0,35 (0,22; 0,48) NNT = 3 (3; 5) $p < 0,0001$	2,13 (1,56; 2,91) $p < 0,0001$	0,37 (0,24; 0,50) NNT = 3 (2; 5) $p < 0,0001$

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		<b>chorzy z wygojeniem śluzówki wyjściowa (ocena centralna) – wygojenie śluzówki w 52 tyg.</b>									
<i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i>	52 tygodnie	105	44 (41,9%)	89	49 (55,1%)	101	12 (11,9%)	3,53 (1,98; 6,28) p < 0,0001	0,30 (0,19; 0,41) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001	4,63 (2,64; 8,14) p < 0,0001	0,43 (0,31; 0,55) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001
<b>chorzy z wygojeniem śluzówki wyjściowa (ocena lokalna) – wygojenie śluzówki w 52 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Pfizer 2017)</i>	52 tygodnie	105	48 (45,7%)	89	56 (62,9%)	101	14 (13,9%)	3,30 (1,94; 5,60) p < 0,0001	0,32 (0,20; 0,44) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001	4,54 (2,72; 7,57) p < 0,0001	0,49 (0,37; 0,61) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### **Analiza w podgrupie chorych z wygojeniem śluzówki wyjściowo**

#### **TOF 5 mg BID vs PBO BID**

W ocenie prowadzonej centralnie w 24 tygodniu terapii odsetek chorych uzyskujących poprawę wyglądu błony śluzowej jelita był wyższy wśród pacjentów z grupy TOF 5 mg BID (52,4%) w porównaniu z grupą PBO BID (21,8%), a odnotowane różnice były znamienne: RB = 2,40 (95% CI: 1,59; 3,63), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p < 0,0001. W dłuższym okresie obserwacji (52 tygodnie) obserwowano pogłębienie się różnic, na korzyść tofacytynibu, RB = 3,53 (95% CI: 1,98; 6,28), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p < 0,0001.

Wyniki ocen prowadzonych lokalnie potwierdzają powyższe wnioskowanie. W 24 tygodniu obserwacji wygojenie śluzówki odnotowano u 67,6% vs 32,7% chorych z grup TOF 5 mg BID vs PBO BID, RB = 2,07 (95% CI: 1,52; 2,82), NNT = 3 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001, natomiast w 52 tygodniu obserwacji odpowiednio 45,7% vs 13,9%, RB = 3,30 (95% CI: 1,94; 5,60), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001.

#### **TOF 10 mg BID vs PBO BID**

W ocenie centralnej prawdopodobieństwo wygojenia śluzówki jelita w 24 tygodniu obserwacji było ponad 3-krotnie wyższe wśród pacjentów z grupy TOF 10 mg BID vs PBO BID, RB = 3,04 (95% CI: 2,04; 4,53), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), p < 0,0001. Analizując dane w dłuższym okresie obserwacji obserwowano dalszy wzrost korzyści terapeutycznej wynikającej z zastosowania tofacytynibu w dawce 10 mg 2 dziennie, RB = 4,63 (95% CI: 2,64; 8,14), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), p < 0,0001.

Również ocena prowadzona lokalnie wykazała istnienie znamienych różnic w prawdopodobieństwie uzyskania wygojenia śluzówki w 24 tygodniu obserwacji RB = 2,13 (95% CI: 1,56; 2,91), NNT = 3 (95%

CI: 2; 5),  $p < 0,0001$  i 52 tygodniu obserwacji RB = 4,54 (95% CI: 2,72; 7,57), NNT = 3 (95% CI: 2; 3),  $p < 0,0001$ .

### 5.5.2.7.2 Wygojenie śluzówki – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej

Autorzy publikacji *Motoya 2018* przedstawili wyniki analizy w podgrupach chorych z badania *OCTAVE Sustain* rekrutowanych z obszaru Azji Wschodniej oraz analizy wrażliwości z wyłączeniem pacjentów, którzy w ramach leczenia indukującego zostali przypisani do grupy leczonej tofacytynibem w dawce 15 mg 2 × dziennie.

Tabela 97. Wygojenie śluzówki jelita – analiza w podgrupie ze względu na wyjściowe wygojenie śluzówki; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>analiza podstawowa</b>											
<i>OCTAVE Sustain</i> (Sandborn 2017)	52 tygodnie	22	10 (45,5%)	21	12 (57,1%)	20	4 (20,0%)	20,00 (0,85; 6,11) $p = 0,1037$	0,25 (-0,02; 0,53) $p = 0,0667$	2,86 (1,10; 7,40) $p = 0,0306$	0,37 (0,10; 0,65) NNT = 3 (2; 11) $p = 0,0081$
<b>analiza wrażliwości</b>											
<i>OCTAVE Sustain</i> (Pfizer 2017)	52 tygodnie	21	9 (42,9%)	20	11 (55,0%)	19	4 (21,1%)	19,00 (0,75; 5,54) $p = 0,1640$	0,22 (-0,06; 0,50) $p = 0,1269$	2,61 (1,00; 6,80) $p = 0,0491$	0,34 (0,05; 0,62) NNT = 3 (2; 19) $p = 0,0195$

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

#### TOF 5 mg BID vs PBO BID

Odsetek chorych uzyskujących poprawę wyglądu błony śluzowej jelita był wyższy wśród pacjentów pochodzących z Azji Wschodniej z grupy TOF 5 mg BID (45,5%) w porównaniu z grupą PBO BID (20,0%), jednak odnotowane różnice nie były znamienne. Wynik analizy wrażliwości potwierdziły powyższe wnioskowanie.

#### TOF 10 mg BID vs PBO BID

W 52-tygodniowym okresie obserwacji poprawę wyglądu błony śluzowej jelita uzyskał znamienne wyższy odsetek pacjentów z grupy TOF 10 mg BID vs PBO BID wywodzących się z Azji Wschodniej,

RB = 2,86 (95% CI: 1,10; 7,40), NNT = (95% CI: 2; 11),  $p = 0,0081$ . Wynik analizy wrażliwości nie miały wpływu na wnioskowanie.

### 5.5.2.8 Trwałe wygojenie śluzówki jelita

Wyniki dotyczące częstości uzyskiwania trwałego wygojenia śluzówki jelita, definiowanego jako wygojenie śluzówki zarówno w 24, jak i 52 tygodniu obserwacji przedstawiono w publikacji *Sandborn 2017* (ocena centralna) oraz dokumencie *Pfizer 2014* (ocena lokalna).

Tabela 98. Trwałe wygojenie śluzówki jelita; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>analiza podstawowa (ocena centralna)</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i>	52 tygodnie	198	55 (27,8%)	197	65 (33,0%)	198	13 (6,6%)	4,23 (2,39; 7,49) $p < 0,0001$	0,21 (0,14; 0,28) NNT = 5 (4; 8) $p < 0,0001$	5,03 (2,87; 8,81) $p < 0,0001$	0,26 (0,19; 0,34) NNT = 4 (3; 6) $p < 0,0001$
<b>analiza podstawowa (ocena lokalna)</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Pfizer 2017)</i>	52 tygodnie	198	82 (41,4%)	197	98 (49,7%)	198	25 (12,6%)	3,28 (2,19; 4,90) $p < 0,0001$	0,29 (0,21; 0,37) NNT = 4 (3; 5) $p < 0,0001$	3,94 (2,66; 5,83) $p < 0,0001$	0,37 (0,29; 0,45) NNT = 3 (3; 4) $p < 0,0001$

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

#### TOF 5 mg BID vs PBO BID

W ocenie centralnej trwałe wygojenie śluzówki odnotowano u 27,8% pacjentów z ramienia TOF 5 mg BID i 6,6% chorych z ramienia PBO BID. Obserwowane różnice pomiędzy grupami dotyczące częstości uzyskiwania trwałego wygojenia śluzówki były istotne statystycznie, RB = 4,23 (95% CI: 2,39; 7,49), NNT = 5 (95% CI: 4; 8),  $p < 0,0001$ . Wyniki te potwierdzają obserwacje dokonane lokalnie w ośrodkach badawczych, zgodnie z którą trwałe wygojenie śluzówki uzyskano u 41,4% chorych z grupy interwencji i 12,6% grupy kontroli, RB = 3,28 (95% CI: 2,19; 4,90), NNT = 4 (95% CI: 3; 5),  $p < 0,0001$ .

#### TOF 10 mg BID vs PBO BID

W ocenie centralnej w grupie leczonej tofacytynibem w wyższej z dawek trwałe wygojenie śluzówki jelita obserwowano u 33,0% chorych w porównaniu z 6,6% chorych z grupy placebo. Również w tym przypadku prawdopodobieństwo uzyskania trwałego wygojenia śluzówki jelita było znamienne wyższe



w czasie terapii TOF 10 mg BID vs PBO BID, RB = 5,03 (95% CI: 2,87; 8,81), NNT = 4 (95% CI: 3; 6),  $p < 0,0001$ . Wyniki oceny lokalnej potwierdziły powyższe wnioskowanie, RB = 3,94 (95% CI: 2,66; 5,83), NNT = 3 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,0001$ .

#### 5.5.2.8.1 Trwałe wygojenie śluzówki – analiza w podgrupie ze względu na wyjściowe wygojenie śluzówki

Dodatkowo autorzy publikacji *Sandborn 2017* przedstawili wyniki dotyczące analizy częstości uzyskiwania trwałego wygojenia śluzówki jelita wśród pacjentów z wygojeniem śluzówki wyjściowo, w momencie włączenia do próby *OCTAVE Sustain*, oceniane centralnie. Z kolei wyniki oceny lokalnej zamieszczono w dokumencie *Pfizer 2017*.

Tabela 99. Trwałe wygojenie śluzówki – analiza w podgrupie ze względu na wyjściowe wygojenie śluzówki; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)	RD (95% CI)*	RB (95% CI)	RD (95% CI)*
<b>analiza podstawowa (ocena centralna)</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i>	52 tygodnie	105	35 (33,3%)	89	44 (49,4%)	101	9 (8,9%)	3,74 (1,90; 7,38) $p = 0,0001$	0,24 (0,14; 0,35) NNT = 5 (3; 8) $p < 0,0001$	5,55 (2,87; 10,71) $p < 0,0001$	0,41 (0,29; 0,52) NNT = 3 (2; 4) $p < 0,0001$
<b>analiza dodatkowa (ocena lokalna)</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Pfizer 2017)</i>	52 tygodnie	105	48 (45,7%)	89	53 (59,6%)	101	13 (12,9%)	3,55 (2,05; 6,15) $p < 0,0001$	0,33 (0,21; 0,44) NNT = 4 (3; 5) $p < 0,0001$	4,63 (2,71; 7,90) $p < 0,0001$	0,47 (0,35; 0,59) NNT = 3 (2; 3) $p < 0,0001$

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

#### Analiza w podgrupie chorych z wygojeniem śluzówki wyjściowo

##### TOF 5 mg BID vs PBO BID

Analiza w podgrupie pacjentów z wyjściowym wygojeniem śluzówki jelita potwierdziła wnioskowanie z analizy głównej – trwałe wygojenie śluzówki odnotowano znamienne częściej wśród pacjentów z grupy interwencji w porównaniu do kontroli, w ocenie centralnej: RB = 3,74 (95% CI: 1,90; 7,38), NNT = 5 (95% CI: 3; 8),  $p < 0,0001$  oraz w ocenie lokalnej: RB = 3,55 (95% CI: 2,05; 6,15), NNT = 4 (95% CI: 3; 5),  $p < 0,0001$ .

## TOF 10 mg BID vs PBO BID

Podobnie jak w przypadku niższej z dawek ocenianej w próbie *OCTAVE Sustain*, zastosowanie TOF 10 mg BID vs PBO BID w ocenie centralnej ponad 5-krotnie zwiększało prawdopodobieństwo uzyskania trwałego wygojenia śluzówki jelita w podgrupie pacjentów z wygojeniem śluzówki wyjściowo, RB = 5,55 (95% CI: 2,87; 10,71), NNT = 3 (95% CI: 2; 4),  $p < 0,0001$ . Podobnie, ocena prowadzona lokalnie wykazała blisko 5-krotne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania tego punktu końcowego podczas terapii tofacytynibem w dawce 10 mg 2 × dziennie, RB = 4,63 (95% CI: 2,71; 7,90), NNT = 3 (95% CI: 2; 3),  $p < 0,0001$ .

### 5.5.2.9 Odpowiedź kliniczna

Kolejnym z punktów końcowych ocenianych w próbie *OCTAVE Sustain* była odpowiedź kliniczna zdefiniowano jako obniżenie wartości wyniku w skali Mayo o  $\geq 3$  punkty i o  $\geq 30\%$  w stosunku do wartości wyjściowej w próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* przy jednoczesnym obniżeniu wartości w podskali krwawienia z odbyticy o  $\geq 1$  punkt lub uzyskanie całkowitego wyniku 0 lub 1 w podskali krwawienia z odbyticy. W publikacji *Sandborn 2017* przedstawiono wyniki analizy prowadzonej centralnie w 24 i 52 tygodni, natomiast wyniki analiz prowadzonych lokalnie odnaleziono w doniesieniu konferencyjnym *Feagan 2017b* (ocena w 52 tyg.) oraz dokumencie *Pfizer 2017* (ocena w 24 tyg.).

Tabela 100. Odpowiedź kliniczna; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)	RD (95% CI)*	RB (95% CI)	RD (95% CI)*
<b>analiza podstawowa (ocena centralna) – odpowiedź kliniczna w 52 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain</i> (Sandborn 2017)	52 tygodnie	198	102 (51,5%)	197	122 (61,9%)	198	40 (20,2%)	2,55 (1,87; 3,47) $p < 0,0001$	0,31 (0,22; 0,40) NNT = 4 (3; 5) $p < 0,0001$	3,07 (2,28; 4,13) $p < 0,0001$	0,42 (0,33; 0,51) NNT = 3 (2; 4) $p < 0,0001$
<b>analiza dodatkowa (ocena lokalna) – odpowiedź kliniczna w 52 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain</i> (Feagan 2017b)	52 tygodnie	198	101 (51,0%)	197	121 (61,4%)	198	41 (20,7%)	2,46 (1,82; 3,34) $p < 0,0001$	0,30 (0,21; 0,39) NNT = 4 (3; 5) $p < 0,0001$	2,97 (2,21; 3,98) $p < 0,0001$	0,41 (0,32; 0,50) NNT = 3 (3; 4) $p < 0,0001$
<b>analiza dodatkowa (ocena centralna) – odpowiedź kliniczna w 24 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain</i> (Sandborn)	52 tygodnie	198	126 (63,6%)	197	139 (70,6%)	198	66 (33,3%)	1,91 (1,53; 2,39) $p < 0,0001$	0,30 (0,21; 0,40) NNT = 4 (3; 5)	2,12 (1,70; 2,63) $p < 0,0001$	0,37 (0,28; 0,46) NNT = 3 (3; 4)

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)	RD (95% CI)*	RB (95% CI)	RD (95% CI)*
2017)									p < 0,0001		p < 0,0001
<b>analiza dodatkowa (ocena lokalna) – odpowiedź kliniczna w 24 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Pfizer 2017)</i>	52 tygodnie	198	129 (65,2%)	197	140 (71,1%)	198	70 (35,4%)	<b>1,84</b> (1,49; 2,28) p < 0,0001	<b>0,30</b> (0,20; 0,39) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001	<b>2,01</b> (1,63; 2,48) p < 0,0001	<b>0,36</b> (0,27; 0,45) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### TOF 5 mg BID vs PBO BID

W ramach oceny centralnej odpowiedź kliniczną w 24 tygodniu obserwacji odnotowano u 63,6% chorych z grupy TOF 5 mg BID i 33,3% pacjentów z grupy PBO BID, a odnotowane różnice między grupami były istotne statystycznie, RB = 1,91 (95% CI: 1,53; 2,39), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001. Wyniki oceny prowadzonej lokalnie dla 24-tygodniowego okresu obserwacji nie zmieniły wnioskowania, RB = 1,84 (95% CI: 1,49; 2,28), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001.

W dłuższym okresie obserwacji odpowiedź kliniczną w ocenie centralnej odnotowano u 51,5% pacjentów z grupy TOF 5 mg BID oraz 20,2% chorych z grupy PBO BID (w ocenie lokalnej odpowiednio 51,0% vs 20,7%). Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi klinicznej było ponad 2-krotnie wyższe w trakcie terapii tofacytynibem w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo, zarówno w ocenie centralnej: RB = 2,55 (95% CI: 1,87; 3,47), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001, jak i lokalnej: RB = 2,46 (95% CI: 1,82; 3,34), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001.

### TOF 10 mg BID vs PBO BID

W 24-tygodniowym okresie obserwacji odpowiedź kliniczną ocenianą centralnie odnotowano u znacznie wyższego odsetka pacjentów leczonych tofacytynibem w wyższej z dawek w porównaniu do placebo, RB = 2,12 (95% CI: 1,70; 2,63), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001, co potwierdziły również wyniki analizy prowadzonej lokalnie: RB = 2,01 (95% CI: 1,63; 2,48), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001. Analiza prowadzona centralnie w 52 tygodniu obserwacji wskazuje na utrzymywanie się efektu terapeutycznego związanego z zastosowaniem TOF 10 mg BID – prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi klinicznej było 3-krotnie wyższe niż w grupie placebo, RB = 3,07 (95% CI: 2,28; 4,13), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), p < 0,0001. Wyniki oceny lokalnej nie wpływają na wnioskowanie, RB = 2,97 (95% CI: 2,21; 3,98), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001.

### 5.5.2.9.1 Odpowiedź kliniczna – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej

Autorzy publikacji *Motoya 2018* przedstawili wyniki analizy w podgrupach chorych z badania *OCTAVE Sustain* rekrutowanych z obszaru Azji Wschodniej oraz analizy wrażliwości z wyłączeniem pacjentów, którzy w ramach leczenia indukującego zostali przypisani do grupy leczonej tofacytynibem w dawce 15 mg 2 × dziennie.

Tabela 101. Odpowiedź kliniczna – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)	RD (95% CI)*	RB (95% CI)	RD (95% CI)*
<b>analiza podstawowa</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Motoya 2018)</i>	52 tygodnie	22	14 (63,6%)	21	14 (66,7%)	20	8 (40,0%)	20,00 (0,85; 2,97) p = 0,1440	0,24 (-0,06; 0,53) p = 0,1152	1,67 (0,90; 3,09) p = 0,1041	0,27 (-0,03; 0,56) p = 0,0760
<b>analiza wrażliwości</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Motoya 2018)</i>	52 tygodnie	21	13 (61,9%)	20	13 (65,0%)	19	8 (42,1)	19,00 (0,79; 2,75) p = 0,2268	0,20 (-0,11; 0,50) p = 0,2018	1,54 (0,83; 2,86) p = 0,1682	0,23 (-0,08; 0,53) p = 0,1411

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

#### TOF 5 mg BID vs PBO BID

Analizy prowadzone w podgrupie chorych z Azji Wschodniej wykazały, że w 52 tygodniu obserwacji odpowiedź kliniczną odnotowano u większego odsetka chorych leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo, 63,6% vs 40,0% (w analizie wrażliwości 61,9% vs 42,1%), jednak odnotowane różnice nie były istotne statystycznie.

#### TOF 10 mg BID vs PBO BID

W 52-tygodniowym okresie obserwacji odpowiedź kliniczną uzyskał wyższy odsetek pacjentów z grupy TOF 10 mg BID vs PBO BID wywodzących się z Azji Wschodniej, 66,7% vs 40,0% (w analizie wrażliwości 65,0% vs 42,1%), a odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były znamienne.

### 5.5.2.10 Trwała odpowiedź kliniczna

Wyniki dotyczące analizy częstości uzyskiwania trwałej odpowiedzi klinicznej (tj. odpowiedzi klinicznej zarówno w 24 jak i 52 tygodniu) przedstawiono w publikacji *Sandborn 2017* (ocena centralna) oraz w dokumencie *Pfizer 2017* (ocena lokalna).

Tabela 102. Trwała odpowiedź kliniczna; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)	RD (95% CI)*
<b>analiza podstawowa (ocena centralna)</b>											
<i>OCTAVE Sustain</i> ( <i>Sandborn 2017</i> )	52 tygodnie	198	97 (49,0%)	197	117 (59,4%)	198	38 (19,2%)	2,55 (1,86; 3,51) p < 0,0001	0,30 (0,21; 0,39) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001	3,09 (2,27; 4,21) p < 0,0001	0,40 (0,31; 0,49) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001
<b>analiza dodatkowa (ocena lokalna)</b>											
<i>OCTAVE Sustain</i> ( <i>Pfizer 2017</i> )	52 tygodnie	198	97 (49,0%)	197	118 (59,9%)	198	39 (19,7%)	2,49 (1,81; 3,41) p < 0,0001	0,29 (0,20; 0,38) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001	3,04 (2,24; 4,12) p < 0,0001	0,40 (0,31; 0,49) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

#### TOF 5 mg BID vs PBO BID

Trwałą odpowiedź kliniczną uzyskiwał znamienne wyższy odsetek chorych stosujących tofacytynib w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo, zarówno w ocenie centralnej, jak i lokalnej, odpowiednio RB = 2,55 (95% CI: 1,86; 3,51), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001 i RB = 2,49 (95% CI: 1,81; 3,41), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001.

#### TOF 10 mg BID vs PBO BID

Podobnie, dla wyższej z dawek tofacytynibu odnotowane znamienne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania trwałej odpowiedzi klinicznej w porównaniu do placebo w ocenie centralnej: RB = 3,09 (95% CI: 2,27; 4,21), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001, jak i lokalnej, RB = 3,04 (95% CI: 2,24; 4,12), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001.

### 5.5.2.11 Zmiana wyniku całkowitego wg skali Mayo

Zmianę wyniku całkowitego wg skali Mayo raportowali autorzy publikacji *Sandborn 2017* oraz dokumentu *Pfizer 2017* (uwzględniono jedynie chorych z dostępnymi wynikami). W obu przypadkach zmianę wyrażano za pomocą średniej różnicy najmniejszych kwadratów.

Tabela 103. Wynik oceny zmian wyniku całkowitego wg skali Mayo; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO MD (95% CI), p	TOF 10 mg BID vs PBO MD (95% CI), p
		N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)		
<b>zmiana wyniku całkowitego wg skali Mayo w 24 tyg.</b>									
<i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i>	52 tygodni	198	0,3 (4,22)	197	0,0 (4,21)	198	2,9 (4,22)	-2,6 (-3,2; -1,9), p < 0,001	-2,8 (-3,5; -2,2), p < 0,001
								-2,60 (-3,43; -1,77)* p < 0,0001*	-2,90 (-3,73; -2,07)* p < 0,0001*
<i>OCTAVE Sustain (Pfizer 2017)</i>	52 tygodni	179	0,3 (4,01)	186	0,0 (4,09)	181	2,9 (4,04)	-2,6 (-3,2; -1,9), p < 0,0001	-2,8 (-3,5; -2,2), p < 0,0001
								-2,60 (-3,43; -1,77)* p < 0,0001*	-2,90 (-3,73; -2,07)* p < 0,0001*
<b>zmiana wyniku całkowitego wg skali Mayo w 52 tyg.</b>									
<i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i>	52 tygodni	198	0,4 (4,22)	197	-0,4 (4,21)	198	2,9 (5,63)	-2,6 (-3,4; -1,7), p < 0,001	-3,3 (-4,1; -2,5), p < 0,001
								-2,50 (-3,48; -1,52)* p < 0,0001*	-3,30 (-4,28; -2,32)* p < 0,0001*
<i>OCTAVE Sustain (Pfizer 2017)</i>	52 tygodni	129	0,4 (3,41)	137	-0,4 (3,51)	68	2,9 (3,30)	-2,6 (-3,4; -1,7), p < 0,0001	-3,3 (-4,1; -2,5), p < 0,0001
								-2,50 (-3,48; -1,52)* p < 0,0001*	-3,30 (-4,28; -2,32)* p < 0,0001*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# wartość SD obliczona na podstawie wartości SE.

#### TOF 5 mg BID vs PBO BID

Odnotowano istotnie większą poprawę wyniku całkowitego w skali Mayo w grupie tofacytynibu w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo, zarówno w 24 tygodniu: MD = -2,60 (95% CI: -3,43; -1,77), p < 0,0001, jak i 52 tygodniu badania: MD = -2,50 (95% CI: -3,48; -1,52), p < 0,0001. Analiza w poparciu o wyniki raportowane w dokumencie *Pfizer 2017* nie miała wpływu na wnioskowanie.

#### TOF 10 mg BID vs PBO BID

Podobnie, dla wyższej z dawek odnotowano istotne statystycznie różnice w średniej zmianie wyniku całkowitego wg skali Mayo, wskazujące na korzyść kliniczną zastosowania TOF 10 mg BID vs PBO BID,

w 24-tygodniowym okresie obserwacji: MD = -2,90 (95% CI: -3,73; -2,07),  $p < 0,0001$  oraz w 52-tygodniowym okresie obserwacji, MD = -3,30 (95% CI: -4,28; -2,32),  $p < 0,0001$ . Analiza w poparciu o wyniki raportowane w dokumencie *Pfizer 2017* nie miała wpływu na wnioskowanie.

### 5.5.2.12 Zmiana wyniku częściowego wg skali Mayo

W publikacji *Sandborn 2017* odnaleziono również wyniki oceny zmian wyniku częściowego wg skali Mayo w poszczególnych punktach czasowych.

Tabela 104. Wynik oceny zmian wyniku częściowego wg skali Mayo; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO MD (95% CI)*, p	TOF 10 mg BID vs PBO MD (95% CI), p
			N	średnia zmiana (SD#)^	N	średnia zmiana (SD#)^	N	średnia zmiana (SD#)^		
<i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i>	52 tygo-dni	4 tyg.	198	-0,20 (5,48)	197	-0,10 (5,57)	198	0,62 (5,79)	$p < 0,001$ -0,82 (-1,93; 0,30) $p = 0,1500$	$p < 0,001$ -0,72 (-1,84; 0,40) $p = 0,2078$
		8 tyg.	198	-0,20 (2,95)	197	0,00 (2,83)	198	1,52 (5,69)	$p < 0,001$ -1,71 (-2,61; -0,82) $p = 0,0002$	$p < 0,001$ -1,51 (-2,40; -0,63) $p = 0,0008$
		16 tyg.	198	0,11 (6,01)	197	0,01 (5,68)	198	1,62 (5,79)	$p < 0,001$ -1,51 (-2,67; -0,35) $p = 0,0110$	$p < 0,001$ -1,61 (-2,74; -0,48) $p = 0,0053$
		24 tyg.	198	0,20 (2,62)	197	0,00 (2,72)	198	1,70 (6,00)	$p < 0,001$ -1,50 (-2,41; -0,59) $p = 0,0013$	$p < 0,001$ -1,70 (-2,62; -0,78) $p = 0,0003$
		32 tyg.	198	-0,10 (5,69)	197	-0,10 (5,68)	198	1,61 (5,69)	$p < 0,001$ -1,71 (-2,83; -0,58) $p = 0,0029$	$p < 0,001$ -1,71 (-2,83; -0,58) $p = 0,0029$
		40 tyg.	198	0,12 (6,00)	197	0,00 (5,57)	198	1,21 (5,74)	$p < 0,001$ -1,09 (-2,25; 0,07) $p = 0,0652$	$p < 0,001$ -1,21 (-2,33; -0,09) $p = 0,0336$
		52 tyg.	198	0,03 (2,73)	197	-0,19 (2,94)	198	1,41 (5,79)	$p < 0,001$ -1,38 (-2,27; -0,49) $p = 0,0024$	$p < 0,001$ -1,60 (-2,51; -0,70) $p = 0,0005$

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# wartości SD przeliczono z wartości SE;

^ dane odczytano z wykresu;

#### TOF 5 mg BID vs PBO BID

Odnotowano istotnie większą poprawę wyniku częściowego skali Mayo w grupie tofacytynibu w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo, w 8, 16, 24, 32 i 52 tygodniu trwania próby *OCTAVE Sustain*. W opinii autorów publikacji *Sandborn 2017* różnice były znamienne w każdym z punktów odcięcia,  $p < 0,001$ .

### TOF 10 mg BID vs PBO BID

Podobnie, dla wyższej z dawek istotne statystycznie różnice średnich zmian wyniku częściowego skali Mayo odnotowano we wszystkich punktach czasowych, z wyjątkiem 4 tygodnia terapii (ocena na podstawie obliczeń własnych; w opinii autorów publikacji *Sandborn 2017* różnice były znamienne w każdym z punktów odcięcia z uwzględnieniem czynników dopasowania,  $p < 0,001$ ). Należy zauważyć, że w publikacji *Sandborn 2017* analizę zmian wyniku częściowego wg skali Mayo przeprowadzono za pomocą modelu LME (z ang. *linear mixed-effects*) z czynnikiem stratyfikacji w postaci leczenia przypisanego w fazie leczenia indukującego, co mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki.

## 5.5.2.13 Biomarkery

### 5.5.2.13.1 CRP

W badaniu *OCTAVE Sustain* przeprowadzono ocenę zmian stężenia biomarkerów w okresie trwania leczenia w porównaniu z wartością wyjściową. Poniżej przedstawiono wyniki odnoszące się do zmiany stężenia białka C-reaktywnego (CRP).

Tabela 105. Wynik oceny zmian stężenia CRP; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO MD (95% CI)*, p	TOF 10 mg BID vs PBO MD (95% CI), p
			N	średnia zmiana (SD)^	N	średnia zmiana (SD)^	N	średnia zmiana (SD)^		
<i>OCTAVE Sustain</i> (Sandborn 2017)	52 tygo-dni	24 tyg.	198	1,2 (14,37)	197	-0,5 (12,37)	198	2,2 (15,56)	-1,00 (-3,95; 1,95) p = 0,5064	-2,70 (-5,47; 0,07) p = 0,0562
		52 tyg.	198	1,1 (13,41)	197	-0,6 (13,62)	198	2,0 (15,93)	-0,90 (-3,80; 2,00) p = 0,5430	-2,60 (-5,52; 0,32) p = 0,0812

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytano z wykresu;

Różnice zmian wyniku stężenia CRP pomiędzy grupami TOF 5 mg BID vs PBO BID oraz TOF 10 mg BID vs PBO BID nie były znamienne.



## 5.5.2.14 Jakość życia – IBDQ

### 5.5.2.14.1 Zmiana wyniku całkowitego

W badaniu *OCTAVE Sustain* oceniano jakość życia chorych za pomocą kwestionariusz *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) służącego do oceny jakości życia pacjentów z przewlekłymi zapalnymi chorobami jelit. Odpowiedź na każde pytanie oceniana jest w skali od 1 do 7, gdzie 1 oznacza obecność objawów bardzo nasilonych a 7 brak objawów/problemów. Wynik całkowity mieści się w zakresie 32-224 punktów. Im wyższy wynik całkowity osiągną przez pacjenta tym lepsza jakość życia. W publikacji *Panés 2018* określono, że dane te analizowano w populacji ITT (*full analysis set*) i przedstawiona w postaci różnicy najmniejszych kwadratów dla obserwowanych przypadków za pomocą modelu LME (z ang. *linear mixed-effects*).

Tabela 106. Wynik oceny zmian wyniku całkowitego IBDQ; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odliczenia	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO MD (95% CI)*, p	TOF 10 mg BID vs PBO MD (95% CI), p
			N	średnia zmiana (SD <sup>#</sup> )	N	średnia zmiana (SD <sup>#</sup> )	N	średnia zmiana (SD <sup>#</sup> )		
<i>OCTAVE Sustain</i> ( <i>Panés 2018</i> )	52 tygo-dni	8 tyg.	196	1,00 (78,14)	193	2,70 (80,27)	196	-20,00 (80,89)	p < 0,0001 21,00 (5,25; 36,75) p = 0,0090	p < 0,0001 22,70 (6,68; 38,72) p = 0,0055
		16 tyg.	170	-0,60 (76,73)	170	2,40 (75,34)	128	-28,60 (71,32)	p < 0,0001 28,00 (11,10; 44,90) p = 0,0012	p < 0,0001 31,00 (14,24; 47,76) p = 0,0003
		24 tyg.	148	-1,00 (74,27)	156	3,80 (96,71)	97	-30,80 (63,81)	p < 0,0001 29,80 (12,35; 47,25) p = 0,0008	p < 0,0001 34,60 (14,81; 54,39) p = 0,0006
		32 tyg.	126	1,50 (68,53)	145	2,10 (73,80)	75	-30,00 (79,49)	p < 0,0001 31,50 (9,89; 53,11) p = 0,0043	p < 0,0001 32,10 (10,47; 53,73) p = 0,0036
		40 tyg.	119	0,90 (66,59)	138	1,60 (67,82)	61	-26,90 (12,37)	p < 0,0001 27,80 (15,44; 40,16) p < 0,0001	p < 0,0001 28,50 (16,77; 40,23) p < 0,0001
		52 tyg.	112	3,70 (66,45)	127	4,80 (69,06)	54	-26,50 (55,33)	p < 0,0001 30,20 (10,98; 49,42) p = 0,0021	p < 0,0001 31,30 (12,27; 50,33) p = 0,0013

<sup>^</sup> dane odczytano z wykresu;

<sup>#</sup> wartość SD przeliczona z SE;

### TOF 5 mg BID vs PBO BID

Odnotowano istotnie większą poprawę jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ w grupie tofacytynibu w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo, w 8, 16, 24, 32, 40 i 52 tygodniu trwania próby *OCTAVE Sustain*. W opinii autorów publikacji *Panés 2018* różnice były znamienne w każdym z punktów odcięcia,  $p < 0,0001$ .

### TOF 10 mg BID vs PBO BID

Podobnie, dla wyższej z dawek tofacytynibu, 10 mg 2 × dziennie, odnotowano znamienne różnice względem placebo w wyniku całkowitym kwestionariusza IBDQ w 8, 16, 24, 32, 40 i 52 tygodniu trwania próby *OCTAVE Sustain*. W opinii autorów publikacji *Panés 2018* różnice były znamienne w każdym z punktów odcięcia,  $p < 0,0001$ .

#### 5.5.2.14.1.1 Zmiana wyniku całkowitego – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie

Wyniki analizy w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wyjściowo stosowane leczenie w momencie włączenia do badania 2 odnaleziono w publikacji *Panés*. W publikacji *Panés 2018* określono, że dane te analizowano w populacji ITT (*full analysis set*) i przedstawiona w postaci różnicy najmniejszych kwadratów dla obserwowanych przypadków za pomocą modelu LME (z ang. *linear mixed-effects*).

Tabela 107. Zmiana wyniku całkowitego IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO MD (95% CI)*, p	TOF 10 mg BID vs PBO MD (95% CI), p
		N	średnia zmiana (SD^#)	N	średnia zmiana (SD^#)	N	średnia zmiana (SD^#)		
<b>chorzy wcześniej leczeni anty-TNF</b>									
<i>OCTAVE Sustain (Panés 2018)</i>	52 tygodni	45	-5,8 (21,47)	60	-3,6 (22,46)	24	-28,8 (19,60)	$p < 0,0001$ 23,00 (12,96; 33,04) $p < 0,0001$	$p < 0,0001$ 25,20 (15,52; 34,88) $p < 0,0001$
<b>chorzy wcześniej nieleczeni anty-TNF</b>									
<i>OCTAVE Sustain (Panés 2018)</i>	52 tygodni	67	-2,5 (21,28)	67	-1,4 (22,10)	30	-17,6 (19,72)	$p < 0,01$ 15,10 (6,40; 23,80) $p = 0,0007$	$p < 0,01$ 16,20 (7,38; 25,02) $p = 0,0003$
<b>chorzy stosujący wyjściowo GKS</b>									
<i>OCTAVE Sustain</i>	52 tygodni	46	-7,3 (22,38)	41	-6,1 (22,41)	24	-24,3 (20,58)	$p < 0,01$	$p < 0,01$

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO MD (95% CI)*, p	TOF 10 mg BID vs PBO MD (95% CI), p
		N	średnia zmiana (SD <sup>#</sup> )	N	średnia zmiana (SD <sup>#</sup> )	N	średnia zmiana (SD <sup>#</sup> )		
<i>(Panés 2018)</i>								17,00 (6,53; 27,47) p = 0,0015	18,20 (7,48; 28,92) p = 0,0009
<b>chorzy nie stosujący wyjściowo GKS</b>									
<i>OCTAVE Sustain (Panés 2018)</i>	52 tygodni	66	-1,3 (21,12)	86	0,5 (21,33)	30	-21,3 (19,17)	p < 0,0001 20,00 (11,45; 28,55) p < 0,0001	p < 0,0001 21,80 (13,59; 30,01) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# wartość SD przeliczona z SE.

Wyniki analiz dodatkowych umocniły wnioskowanie w oparciu o analizę główną – istotną poprawę jakości życia mierzoną za pomocą kwestionariusza IBDQ po zastosowaniu TOF 5 mg BID vs PBO lub TOF 10 mg BID vs PBO w leczeniu podtrzymującym odnotowano we wszystkich podgrupach wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie.

#### 5.5.2.14.1.2 Zmiana wyniku całkowitego IBDQ - analiza w podgrupach ze względu na płeć

W publikacji *Panés 2018* zamieszczono również wyniki analizy w podgrupach wyróżnionych ze względu na płeć pacjentów leczonych tofacytynibem w ramach próby *OCTAVE Sustain*.

Tabela 108. Zmiana wyniku całkowitego IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na płeć; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO MD (95% CI)*, p	TOF 10 mg BID vs PBO MD (95% CI), p
		N	średnia zmiana (SD <sup>#</sup> )	N	średnia zmiana (SD <sup>#</sup> )	N	średnia zmiana (SD <sup>#</sup> )		
<b>mężczyźni</b>									
<i>OCTAVE Sustain (Panés 2018)</i>	52 tygodni	64	-3,6 (21,60)	69	-3,2 (21,60)	35	-24,1 (18,93)	p < 0,0001 20,50 (12,29; 28,71) p < 0,0001	p < 0,0001 20,90 (12,82; 28,98) p < 0,0001
<b>kobiety</b>									
<i>OCTAVE Sustain (Panés 2018)</i>	52 tygodni	48	-4,9 (22,17)	58	-1,1 (23,61)	19	-20,0 (20,49)	p < 0,01 15,10 (3,96; 26,24) p = 0,0079	p < 0,01 18,90 (7,86; 29,94) p = 0,0008

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# wartość SD przeliczona z SE.

Zarówno wśród mężczyzn, jak i wśród kobiet leczonych w próbie *OCTAVE Sustain* odnotowano zmienną poprawę wyniku całkowitego kwestionariusza IBDQ, oceniającego jakość życia w grupie TOF 5 mg BID vs PBO i TOF 10 mg BID vs PBO.

#### 5.5.2.14.1.3 Zmiana wyniku całkowitego IBDQ – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej

Autorzy publikacji *Motoya 2018a* przedstawili wyniki analizy w podgrupach chorych z badania *OCTAVE Sustain* rekrutowanych z obszaru Azji Wschodniej.

Tabela 109. Zmiana wyniku całkowitego IBDQ – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO MD (95% CI)*, p	TOF 10 mg BID vs PBO MD (95% CI), p
		N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)		
<i>OCTAVE Sustain (Panés 2018)</i>	52 tygodni	22	-0,3 (bd.)	21	11,4 (bd.)	20	8,2 (bd.)	nd.	nd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Analiza dodatkowa przeprowadzona wśród pacjentów z Azji Wschodniej wykazała liczbowo większą zmianę całkowitego wyniku kwestionariusza IBDQ w grupie interwencji w porównaniu do kontroli. Z uwagi na brak wartości SD przedstawionej w publikacji źródłowej nie przeprowadzono obliczeń własnych.

#### 5.5.2.14.2 Zmiana wyniku poszczególnych domen IBDQ

Autorzy publikacji *Panés 2018* przedstawili wyniki analizy średnich zmian wyniku poszczególnych domen kwestionariusza IBDQ w ramach. W publikacji *Panés 2018* określono, że dane te analizowano w populacji ITT (*full analysis set*) i przedstawiona w postaci różnicy najmniejszych kwadratów dla obserwowanych przypadków za pomocą modelu LME.

Tabela 110. Zmiana wyniku poszczególnych domen IBDQ; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO MD (95% CI)*, p	TOF 10 mg BID vs PBO MD (95% CI), p
			N	średnia zmiana (SD#)	N	średnia zmiana (SD#)	N	średnia zmiana (SD#)		
<b>funkcjonowanie jelit</b>										
<i>OCTAVE Sustain (Panés 2018)</i>	52 tygodni	8 tyg.	198	-0,10 (14,07)	197	0,00 (14,04)	198	-7,90 (14,07)	p < 0,0001 7,80 (5,03; 10,57) p < 0,0001	p < 0,0001 7,90 (5,13; 10,67) p < 0,0001
		24 tyg.	198	-1,80 (14,07)	197	0,50 (14,04)	198	-10,90 (15,48)	p < 0,0001 9,10 (6,19; 12,01) p < 0,0001	p < 0,0001 11,40 (8,49; 14,31) p < 0,0001
		52 tyg.	198	-0,30 (15,48)	197	0,80 (15,44)	198	-9,40 (18,29)	p < 0,0001 9,10 (5,76; 12,44) p < 0,0001	p < 0,0001 10,20 (6,86; 13,54) p < 0,0001
<b>ogólne samopoczucie</b>										
<i>OCTAVE Sustain (Panés 2018)</i>	52 tygodni	8 tyg.	198	-0,20 (5,63)	197	-0,10 (5,61)	198	-3,00 (5,63)	p < 0,0001 2,80 (1,69; 3,91) p < 0,0001	p < 0,0001 2,90 (1,79; 4,01) p < 0,0001
		24 tyg.	198	0,00 (7,04)	197	0,40 (7,02)	198	-4,00 (7,04)	p < 0,0001 4,00 (2,61; 5,39) p < 0,0001	p < 0,0001 4,40 (3,01; 5,79) p < 0,0001
		52 tyg.	198	0,90 (7,04)	197	0,60 (7,02)	198	-3,40 (8,44)	p < 0,0001 4,30 (2,77; 5,83) p < 0,0001	p < 0,0001 4,00 (2,47; 5,53) p < 0,0001
<b>funkcjonowanie emocjonalne</b>										
<i>OCTAVE Sustain (Panés 2018)</i>	52 tygodni	8 tyg.	198	0,30 (14,07)	197	1,60 (14,04)	198	-6,20 (14,07)	p < 0,0001 6,50 (3,73; 9,27) p < 0,0001	p < 0,0001 7,80 (5,03; 10,57) p < 0,0001
		24 tyg.	198	0,40 (15,48)	197	1,90 (15,44)	198	-10,40 (16,89)	p < 0,0001 10,80 (7,61; 13,99) p < 0,0001	p < 0,0001 12,30 (9,11; 15,49) p < 0,0001
		52 tyg.	198	2,10 (16,89)	197	2,20 (15,44)	198	-8,90 (19,70)	p < 0,0001 11,00 (7,39; 14,61) p < 0,0001	p < 0,0001 11,10 (7,61; 14,59) p < 0,0001
<b>sytuacja społeczna</b>										
<i>OCTAVE Sustain (Panés 2018)</i>	52 tygodni	8 tyg.	198	0,90 (7,04)	197	0,90 (7,02)	198	-3,10 (7,04)	p < 0,0001 4,00 (2,61; 5,39) p < 0,0001	p < 0,0001 4,00 (2,61; 5,39) p < 0,0001
		24 tyg.	198	0,50 (8,44)	197	1,00 (8,42)	198	-4,90 (8,44)	p < 0,0001 5,40 (3,74; 7,06) p < 0,0001	p < 0,0001 5,90 (4,24; 7,56) p < 0,0001

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odciążenia	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO MD (95% CI)*, p	TOF 10 mg BID vs PBO MD (95% CI), p
			N	średnia zmiana (SD#)	N	średnia zmiana (SD#)	N	średnia zmiana (SD#)		
	52 tyg.		198	1,10 (8,44)	197	1,30 (8,42)	198	-4,10 (9,85)	p < 0,0001 5,20 (3,39; 7,01) p < 0,0001	p < 0,0001 5,40 (3,59; 7,21) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# wartość SD przeliczona z SE.

### TOF 5 mg BID vs PBO BID

Odnotowano istotnie większą poprawę wyniku poszczególnych domen kwestionariusza w grupie tofacytynibu w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo.

### TOF 10 mg BID vs PBO BID

Podobnie, dla wyższej z dawek odnotowano że poprawa jakości życia w każdej z domen ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ jest znamienne wyższa podczas terapii tofacytynibem w porównaniu do grupy kontrolnej.

#### 5.5.2.14.2.1 Zmiana wyniku poszczególnych domen IBDQ – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej

Autorzy publikacji *Motoya 2018a* przedstawili wyniki analizy w podgrupach chorych z badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* rekrutowanych z obszaru Azji Wschodniej (dane analizowano zbiorczo dla obu badań).

Tabela 111. Zmiana wyniku poszczególnych domen IBDQ – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO MD (95% CI)*, p	TOF 10 mg BID vs PBO MD (95% CI), p
		N	średnia zmiana (SD#)	N	średnia zmiana (SD#)	N	średnia zmiana (SD#)		
<b>funkcjonowanie jelit</b>									
<i>OCTAVE Sustain (Motoya 2018a)</i>	52 tygodnie	22	-0,8 (bd.)	21	2,6 (bd.)	20	1,9 (bd.)	nd.	nd.
<b>ogólne samopoczucie</b>									
<i>OCTAVE Sustain (Motoya 2018a)</i>	52 tygodnie	22	-0,1 (bd.)	21	2,4 (bd.)	20	0,4 (bd.)	nd.	nd.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO MD (95% CI)*, p	TOF 10 mg BID vs PBO MD (95% CI), p
		N	średnia zmiana (SD#)	N	średnia zmiana (SD#)	N	średnia zmiana (SD#)		
<b>funkcjonowanie emocjonalne</b>									
<i>OCTAVE Sustain (Motoya 2018a)</i>	52 tygodnie	22	0,3 (bd.)	21	4,3 (bd.)	20	2,4 (bd.)	nd.	nd.
<b>sytuacja społeczna</b>									
<i>OCTAVE Sustain (Motoya 2018a)</i>	52 tygodnie	22	0,4 (bd.)	21	2,1 (bd.)	20	3,4 (bd.)	nd.	nd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

Dla wyższej z dawek tofacytynibu, analiza dodatkowa przeprowadzona wśród pacjentów z Azji Wschodniej wykazała liczbowo większą zmianę całkowitego wyniku kwestionariusza IBDQ w grupie interwencji w porównaniu do kontroli w 52 tygodniu obserwacji we wszystkich domenach kwestionariusza IBDQ. Z uwagi na brak wartości SD przedstawionej w publikacji źródłowej nie przeprowadzono obliczeń własnych.

### 5.5.2.14.3 Remisja IBDQ

Kolejnym z punktów końcowych ocenianych w próbie *OCTAVE Sustain* była remisja IBDQ, którą definiowano jako wynik w kwestionariuszu IBDQ  $\geq 170$ .

Tabela 112. Remisja IBDQ; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>remisja IBDQ w 24 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i>	52 tygodnie	198	113 (57,1%)	197	122 (61,9%)	198	56 (28,3%)	2,02 (1,57; 2,60) p < 0,0001	0,29 (0,19; 0,38) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001	2,19 (1,71; 2,80) p < 0,0001	0,34 (0,24; 0,43) NNT = 3 (3; 5) p < 0,0001
<b>remisja IBDQ w 52 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i>	52 tygodnie	198	95 (48,0%)	197	113 (57,4%)	198	40 (20,2%)	2,38 (1,74; 3,25) p < 0,0001	0,28 (0,19; 0,37) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001	2,84 (2,10; 3,84) p < 0,0001	0,37 (0,28; 0,46) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### TOF 5 mg BID vs PBO BID

Prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji IBDQ w próbie *OCTAVE Sustain* było istotnie wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo, odpowiednio RB = 2,02 (95% CI: 1,57; 2,60), NNT = 4 (95% CI: 3; 6),  $p < 0,0001$  dla 24 tygodnia obserwacji i RB = 2,38 (95% CI: 1,74; 3,25), NNT = 4 (95% CI: 3; 6),  $p < 0,0001$  dla 52 tygodnia obserwacji.

### TOF 10 mg BID vs PBO BID

Podobnie, dla wyższej z dawek tofacytynibu obserwowano znamienne zwiększenie częstości osiągnięcia remisji IBDQ w porównaniu do placebo, w 24 tygodniu: RB = 2,19 (95% CI: 1,71; 2,80), NNT = 3 (95% CI: 3; 5),  $p < 0,0001$  i 52 tygodniu: RB = 2,84 (95% CI: 2,10; 3,84), NNT = 3 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,0001$  trwania próby *OCTAVE Sustain*.

#### 5.5.2.14.3.1 Remisja IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie

Wyniki analizy w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wyjściowo stosowane leczenie w momencie włączenia do badania odnaleziono w publikacji *Panés 2018*. W publikacji *Panés 2018* określono, że dane te analizowano w populacji ITT (*full analysis set*) i przedstawiona w postaci różnicy najmniejszych kwadratów dla obserwowanych przypadków za pomocą modelu LME (z ang. *linear mixed-effects*).

Tabela 113. Remisja IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>chorzy wcześniej leczeni anty-TNF</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Panés 2018)</i>	52 tygodnie	90	30 (33,3%)	101	43 (42,6%)	92	9 (9,8%)	3,41 (1,72; 6,77) $p = 0,0005$	0,24 (0,12; 0,35) NNT = 5 (3; 9) $p < 0,0001$	4,35 (2,25; 8,43) $p < 0,0001$	0,33 (0,21; 0,44) NNT = 4 (3; 5) $p < 0,0001$
<b>chorzy wcześniej nieleczeni anty-TNF</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Panés 2018)</i>	52 tygodnie	108	46 (42,6%)	96	52 (54,2%)	106	20 (18,9%)	2,26 (1,44; 3,55) $p = 0,0004$	0,24 (0,12; 0,36) NNT = 5 (3; 9) $p < 0,0001$	2,87 (1,86; 4,44) $p < 0,0001$	0,35 (0,23; 0,48) NNT = 3 (3; 5) $p < 0,0001$
<b>chorzy stosujący wyjściowo GKS</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Panés)</i>	52 tygodnie	101	27 (26,7%)	87	27 (31,0%)	101	13 (12,9%)	2,08 (1,14; 3,79) $p = 0,0172$	0,14 (0,03; 0,25) NNT = 8 (5; 33)	2,41 (1,33; 4,38) $p = 0,0038$	0,18 (0,06; 0,30) NNT = 6 (4; 16)



Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		2018)									p = 0,0121
<b>chorzy nie stosujący wyjściowo GKS</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Panés 2018)</i>	52 tygodnie	97	49 (50,5%)	110	68 (61,8%)	97	16 (16,5%)	3,06 (1,88; 4,99) p < 0,0001	0,34 (0,22; 0,46) NNT = 3 (3; 5) p < 0,0001	3,75 (2,34; 6,00) p < 0,0001	0,45 (0,34; 0,57) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wyniki analiz dodatkowych umocniły wnioskowanie w oparciu o analizę główną – remisję IBDQ w leczeniu podtrzymującym odnotowano u znamienne wyższego odcinka pacjentów leczonych TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID w porównaniu do placebo, niezależnie od wcześniej otrzymywanego leczenia.

#### 5.5.2.14.3.2 Remisja IBDQ - analiza w podgrupach ze względu na płeć

W publikacji *Panés 2018* zamieszczono również wyniki analizy w podgrupach wyróżnionych ze względu na płeć pacjentów leczonych tofacytynibem w ramach próby *OCTAVE Sustain*.

Tabela 114. Remisja IBDQ - analiza w podgrupach ze względu na płeć; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		<b>mężczyźni</b>									
<i>OCTAVE Sustain (Panés 2018)</i>	52 tygodnie	103	44 (42,7%)	110	52 (47,3%)	116	18 (15,5%)	2,75 (1,70; 4,45) p < 0,0001	0,27 (0,16; 0,39) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	3,05 (1,91; 4,87) p < 0,0001	0,32 (0,20; 0,43) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001
<b>kobiety</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Panés 2018)</i>	52 tygodnie	95	32 (33,7%)	87	43 (49,4%)	82	11 (13,4%)	2,51 (1,35; 4,66) p = 0,0035	0,20 (0,08; 0,32) NNT = 5 (4; 13) p = 0,0010	3,68 (2,04; 6,64) p < 0,0001	0,36 (0,23; 0,49) NNT = 3 (3; 5) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Efekt terapeutyczny określany jako remisja IBDQ po zastosowaniu tofacytynibu w dawce 5 mg BID lub 10 mg BID widoczny był niezależnie od płci badanych, a prawdopodobieństwo osiągnięcia tego punktu końcowego była istotnie statystycznie wyższe w grupie interwencji w porównaniu z kontrolą.

### 5.5.2.14.3.3 Remisja IBDQ – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej

Wyniki analizy częstości osiągnięcia remisji IBDQ wśród chorych z Azji Wschodniej przedstawiono w publikacji *Motoya 2018a*.

Tabela 115. Remisja IBDQ - analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n* (%)	N	n* (%)	N	n* (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>OCTAVE Sustain (Motoya 2018a)</i>	52 tygodnie	22	14 (63,6%)	21	13 (61,9%)	20	8 (40,0%)	1,59 (0,85; 2,97) p = 0,1440	0,24 (-0,06; 0,53) p = 0,1152	1,55 (0,82; 2,91) p = 0,1763	0,22 (-0,08; 0,52) p = 0,1507

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Prawdopodobieństwo uzyskania remisji IBDQ wśród pacjentów pochodzących z Azji Wschodniej było zbliżone w grupach TOF 5 mg BID, TOF 10 mg BID i PBO BID, a odnotowane różnice pomiędzy grupami interwencji i kontroli nie były istotne statystycznie.

### 5.5.2.14.4 Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ

W próbie *OCTAVE Sustain* oceniano również klinicznie istotną zmianę wyniku IBDQ, którą zdefiniowano jako poprawę  $\geq 16$  punktów całkowitego wyniku IBDQ.

Tabela 116. Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ w 24 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i>	52 tygodnie	198	127 (64,1%)	197	142 (72,1%)	198	76 (38,4%)	1,67 (1,36; 2,05) p < 0,0001	0,26 (0,16; 0,35) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	1,88 (1,54; 2,29) p < 0,0001	0,34 (0,24; 0,43) NNT = 3 (3; 5) p < 0,0001
<b>klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ w 52 tyg.</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i>	52 tygodnie	198	102 (51,5%)	197	117 (59,4%)	198	43 (21,7%)	2,37 (1,76; 3,19) p < 0,0001	0,30 (0,21; 0,39) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001	2,73 (2,05; 3,65) p < 0,0001	0,38 (0,29; 0,47) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### TOF 5 mg BID vs PBO BID

Klinicznie istotną zmianę wyniku IBDQ w próbie *OCTAVE Sustain* odnotowano u znamienne wyższego odsetka pacjentów otrzymujących TOF 5 mg BID w porównaniu do PBO BID w 24 tygodniu obserwacji (RB = 1,67 [95% CI: 1,36; 2,05], NNT = 4 [95% CI: 3; 7],  $p < 0,0001$ ) oraz w 52 tygodniu obserwacji (RB = 2,37 [95% CI: 1,76; 3,19], NNT = 4 [95% CI: 3; 5],  $p < 0,0001$ ).

### TOF 10 mg BID vs PBO BID

Prawdopodobieństwo uzyskania klinicznie istotnej zmiany wyniku IBDQ było istotnie wyższe u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg w porównaniu do placebo, dla 24-tygodnia obserwacji: RB = 1,88 (95% CI: 1,54; 2,29), NNT = 3 (95% CI: 3; 5),  $p < 0,0001$  oraz 52-tygodnia obserwacji: RB = 2,73 (95% CI: 2,05; 3,65), NNT = 3 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,0001$ .

#### 5.5.2.14.4.1 Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie

Wyniki analizy w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wyjściowo stosowane leczenie odnaleziono w publikacji *Panés 2018*.

Tabela 117. Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>chorzy wcześniej leczeni anty-TNF</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Panés 2018)</i>	52 tygodnie	90	38 (42,2%)	101	49 (48,5%)	92	14 (15,2%)	2,77 (1,62; 4,76) $p = 0,0002$	0,27 (0,14; 0,40) NNT = 4 (3; 7) $p < 0,0001$	3,19 (1,89; 5,38) $p < 0,0001$	0,33 (0,21; 0,45) NNT = 4 (3; 5) $p < 0,0001$
<b>chorzy wcześniej nieleczeni anty-TNF</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Panés 2018)</i>	52 tygodnie	108	54 (50,0%)	96	57 (59,4%)	106	24 (22,6%)	2,21 (1,48; 3,29) $p = 0,0001$	0,27 (0,15; 0,40) NNT = 4 (3; 7) $p < 0,0001$	2,62 (1,78; 3,87) $p < 0,0001$	0,37 (0,24; 0,49) NNT = 3 (3; 5) $p < 0,0001$
<b>chorzy stosujący wyjściowo GKS</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Panés 2018)</i>	52 tygodnie	101	39 (38,6%)	87	33 (37,9%)	101	19 (18,8%)	2,05 (1,28; 3,30) $p = 0,0029$	0,20 (0,08; 0,32) NNT = 6 (4; 14) $p = 0,0014$	2,02 (1,24; 3,28) $p = 0,0047$	0,19 (0,06; 0,32) NNT = 6 (4; 16) $p = 0,0032$

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>chorzy nie stosujący wyjściowo GKS</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Panés 2018)</i>	52 tygodnie	97	53 (54,6%)	110	73 (66,4%)	97	19 (19,6%)	2,79 (1,79; 4,34) p < 0,0001	0,35 (0,22; 0,48) NNT = 3 (3; 5) p < 0,0001	3,39 (2,22; 5,18) p < 0,0001	0,47 (0,35; 0,59) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Analizy dodatkowe w podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na wcześniej otrzymywane leczenie potwierdziły wnioskowanie z analizy głównej – istotne statystycznie bezwzględne zwiększenie korzyści dla oceny punktu końcowego klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ po zastosowaniu tofacytylibu w porównaniu z placebo odnotowano we wszystkich podgrupach.

#### 5.5.2.14.4.2 Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na płeć

W publikacji *Panés 2018* zamieszczono również wyniki analizy w podgrupach wyróżnionych ze względu na płeć pacjentów leczonych tofacytylibem w ramach próby *OCTAVE Sustain*.

Tabela 118. Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ - analiza w podgrupach ze względu na płeć; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>mężczyźni</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Panés 2018)</i>	52 tygodnie	103	49 (47,6%)	110	57 (51,8%)	116	21 (18,1%)	2,63 (1,70; 4,07) p < 0,0001	0,29 (0,18; 0,41) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001	2,86 (1,87; 4,39) p < 0,0001	0,34 (0,22; 0,45) NNT = 3 (3; 5) p < 0,0001
<b>kobiety</b>											
<i>OCTAVE Sustain (Panés 2018)</i>	52 tygodnie	95	43 (45,3%)	87	49 (56,3%)	82	17 (20,7%)	2,18 (1,35; 3,52) p = 0,0014	0,25 (0,11; 0,38) NNT = 5 (3; 9) p = 0,0003	2,72 (1,71; 4,31) p < 0,0001	0,36 (0,22; 0,49) NNT = 3 (3; 5) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zarówno wśród mężczyzn, jak i wśród kobiet leczonych w próbie *OCTAVE Sustain* odnotowano istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa osiągnięcia klinicznie istotnej zmiany wyniku IBDQ podczas terapii TOF 5 mg BID vs PBO oraz TOF 10 mg BID vs PBO.

### 5.5.2.14.4.3 Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej

Wyniki analizy częstości osiągnięcia klinicznie istotnej zmiany wyniku IBDQ wśród chorych z Azji Wschodniej przedstawiono w publikacji *Motoya 2018a*.

Tabela 119. Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ - analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n* (%)	N	n* (%)	N	n* (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>OCTAVE Sustain (Motoya 2018a)</i>	52 tygodnie	22	13 (59,1%)	21	15 (69,1%)	21	6 (30,0%)	1,97 (0,93; 4,19) p = 0,0782	<b>0,29</b> <b>(0,00; 0,58)</b> p = 0,0472	<b>2,38</b> <b>(1,16; 4,90)</b> p = 0,0185	<b>0,41</b> <b>(0,14; 0,69)</b> NNT = 3 (2; 8) p = 0,0036

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

#### TOF 5 mg BID vs PBO BID

Prawdopodobieństwo uzyskania klinicznie istotnej zmiany wyniku IBDQ wśród pacjentów pochodzących z Azji Wschodniej było zbliżone w grupach TOF 5 mg BID i PBO BID, a odnotowane różnice pomiędzy grupami interwencji i kontroli nie były istotne statystycznie.

#### TOF 10 mg BID vs PBO BID

Chorzy pochodzący z Azji Wschodniej leczeni TOF 10 mg BID zamiennie częściej osiągnęli klinicznie istotną zmianę wyniku IBDQ w porównaniu do grupy placebo, RB = 2,38 (95% CI: 1,16; 4,90), NNT = 3 (95% CI: 2; 8), p = 0,0036.

### 5.5.2.14.5 SF-36 v2

Wyniki oceny jakości życia chorych za pomocą kwestionariusza SF-36 v2 zaprezentowano w publikacji *Panés 2018*. Kwestionariusz SF-36 v2 ocenia osiem domen dotyczących zdrowia: funkcjonowanie fizyczne – ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego (z ang. *physical functioning*), wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne (z ang. *role physical*), ból (z ang. *bodily pain*), ogólne postrzeganie zdrowia (z ang. *general health*), wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne (z ang. *role emotional*), funkcjonowanie społeczne – ograniczenia z powodu problemów emocjonalnych lub ze zdrowiem fizycznym (z ang. *social functioning*), zdrowie psychiczne (z ang. *mental health*) i witalność (z ang. *vitality*).

lity). Poszczególne domeny zgrupowane są w dwie skale; fizyczną (z ang. *Physical Component Summary*, PCS) i psychiczną (z ang. *Mental Component Summary*, MCS). Wyniki przedstawiane są w skali 0 do 100, gdzie wyższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia chorych. Wyniki można również przedstawiać w formie wartości standaryzowanych do normy dla danej populacji.

#### 5.5.2.14.5.1 Zmiana wyniku PCS i MCS w SF-36v2

Wyniki dotyczące oceny zmian wyników skal fizycznej i psychicznej kwestionariusza SF-36 v2 zaprezentowane przez autorów publikacji *Panés 2018* zebrano poniżej. Dane zaprezentowano jako średnie obliczone metodą najmniejszych kwadratów w populacji ITT (*full analysis set*) dla obserwowanych przypadków, a różnice pomiędzy grupami obliczono z zastosowaniem analizy kowariancji.

Tabela 120. Zmiana wyniku PCS i MCS w SF-36v2; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO MD (95% CI)*, p	TOF 10 mg BID vs PBO MD (95% CI), p
			N	średnia zmiana (SD#)	N	średnia zmiana (SD#)	N	średnia zmiana (SD#)		
<b>PCS</b>										
<i>OCTAVE Sustain</i> ( <i>Panés 2018</i> )	52 tygo-dni	24 tyg.	189	-0,3 (-19,27)	187	0,4 (18,99)	180	-5,0 (-19,42)	<b>p &lt; 0,0001</b> 4,70 (0,75; 8,65) p = 0,0197	<b>p &lt; 0,0001</b> 5,40 (1,47; 9,33) p = 0,0071
		52 tyg.	129	0,0 (-19,01)	141	0,3 (16,49)	71	-5,2 (-15,62)	<b>p &lt; 0,0001</b> 5,20 (0,30; 10,10) p = 0,0373	<b>p &lt; 0,0001</b> 5,50 (0,96; 10,04) p = 0,0176
<b>MCS</b>										
<i>OCTAVE Sustain</i> ( <i>Panés 2018</i> )	52 tygo-dni	24 tyg.	189	-1,1 (24,20)	187	-0,4 (24,41)	180	-7,3 (-24,27)	<b>p &lt; 0,0001</b> 6,20 (1,25; 11,15) p = 0,0140	<b>p &lt; 0,0001</b> 6,90 (1,92; 11,88) p = 0,0066
		52 tyg.	129	-1,0 (22,53)	141	0,1 (23,85)	71	-6,7 (-20,20)	<b>p &lt; 0,0001</b> 5,70 (-0,40; 11,80) p = 0,0669	<b>p &lt; 0,0001</b> 6,80 (0,67; 12,93) p = 0,0297

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# wartość SD przeliczona z SE.

#### TOF 5 mg BID vs PBO BID

Średnia poprawa wyników skali fizycznej kwestionariusza SF-36 v2 osiągniętych przez chorych w trakcie leczenia podtrzymującego była istotnie statystycznie wyższa dla grup stosujących tofacytynib w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo, w 24 tygodniu obserwacji: MD = 4,70 (95% CI: 0,75; 8,65), p = 0,0197 oraz w 52 tygodniu: MD = 5,20 (95% CI: 0,30; 10,10), p = 0,0373.

Znamienną poprawę średniego wyniku skali psychicznej kwestionariusza SF-36 v2 dla porównania TOF 5 mg BID vs PBO odnotowano w 24 tygodniu terapii: MD = 6,20 (95% CI: 1,25; 11,15), p = 0,0140.

### TOF 10 mg BID vs PBO BID

W trakcie leczenia podtrzymującego tofacytynibem w dawce 5 mg 2 × dziennie odnotowano znamienne poprawę wyników skali fizycznej kwestionariusza SF-36 v2 w porównaniu do placebo, w 24 tygodniu obserwacji: MD = 5,40 (95% CI: 1,47; 9,33), p = 0,0071 oraz w 52 tygodniu: MD = 5,50 (95% CI: 0,96; 10,04), p = 0,0176.

Podobnie, analiza średnich zmian wyniku skali psychicznej kwestionariusza SF-36 v2 wykazała znamienne różnice pomiędzy grupami TOF 10 mg BID vs PBO BID, zarówno w 24 tygodniu (MD = 6,90 [95% CI: 1,92; 11,88], p = 0,0066), jak i 52 tygodniu obserwacji (6,80 [95% CI: 0,67; 12,93], p = 0,0297).

#### 5.5.2.14.5.1.1 Zmiana wyniku PCS w SF-36v2 – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie

Autorzy publikacji *Panés 2018* przedstawili również wyniki analizy dodatkowej, w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie.

Tabela 121. Zmiana wyniku PCS w SF-36v2 – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO MD (95% CI)*, p	TOF 10 mg BID vs PBO MD (95% CI), p
		N	średnia zmiana (SD#)	N	średnia zmiana (SD#)	N	średnia zmiana (SD#)		
<b>chorzy wcześniej leczeni anty-TNF</b>									
<i>OCTAVE Sustain (Panés 2018)</i>	52 tygodni	55	-0,9 (7,42)	63	-1,2 (7,14)	32	-6,1 (6,79)	p < 0,01 5,20 (2,14; 8,26) p = 0,0009	p < 0,01 4,90 (1,96; 7,84) p = 0,0011
<b>chorzy wcześniej nieleczeni anty-TNF</b>									
<i>OCTAVE Sustain (Panés 2018)</i>	52 tygodni	74	-1,2 (7,74)	78	-0,2 (7,95)	39	-5,9 (6,87)	p < 0,01 4,70 (1,91; 7,49) p = 0,0009	p < 0,0001 5,70 (2,91; 8,49) p < 0,0001
<b>chorzy stosujący wyjściowo GKS</b>									
<i>OCTAVE Sustain (Panés 2018)</i>	52 tygodni	56	-2,8 (8,23)	51	-2,4 (7,86)	30	-6,1 (7,67)	NS 3,30 (-0,19; 6,79) p = 0,0638	p < 0,05 3,70 (0,21; 7,19) p = 0,0377

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO MD (95% CI)*, p	TOF 10 mg BID vs PBO MD (95% CI), p
		N	średnia zmiana (SD#)	N	średnia zmiana (SD#)	N	średnia zmiana (SD#)		
<b>chorzy nie stosujący wyjściowo GKS</b>									
<i>OCTAVE Sustain (Panés 2018)</i>	52 tygodni	73	0,8 (6,84)	90	0,4 (6,64)	41	-5,5 (6,40)	<b>p &lt; 0,0001</b> <b>6,30 (3,79; 8,81)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>p &lt; 0,0001</b> <b>5,90 (3,51; 8,29)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

# wartość SD przeliczona z SE.

Dodatkowa analiza prowadzona w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie potwierdziła wnioskowanie z analizy głównej – zastosowanie tofacytynibu w dawce 5 mg 2 × dziennie lub 10 mg 2 × dziennie wiązało się ze znamieną poprawą jakości życia chorych ocenianej w ramach skali fizycznej kwestionariusza SF-36 v2 w porównaniu do placebo. Wyjątek stanowiła podgrupa pacjentów stosujących wyjściowo GKS, w przypadku których odnotowane różnice średniej zmiany wyniku dla skali fizycznej kwestionariusza SF-36 v2 dla porównania TOF 5 mg BID vs PBO nie były znamienne.

#### 5.5.2.14.5.1.2 Zmiana wyniku PCS w SF-36v2 – analiza w podgrupach ze względu na płeć

Wśród chorych leczonych w próbie *OCTAVE Sustain* przeprowadzono również dodatkową analizę wyników oceny jakości życia za pomocą skali fizycznej kwestionariusza SF-36 v2 w podgrupach wyróżnionych ze względu na płeć pacjentów.

Tabela 122. Zmiana wyniku PCS w SF-36v2 – analiza w podgrupach ze względu na płeć; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO MD (95% CI)*, p	TOF 10 mg BID vs PBO MD (95% CI), p
		N	średnia zmiana (SD^#)	N	średnia zmiana (SD^#)	N	średnia zmiana (SD^#)		
<b>mężczyźni</b>									
<i>OCTAVE Sustain (Panés 2018)</i>	52 tygodni	71	-0,7 (6,74)	77	-0,1 (7,02)	49	-6,5 (6,30)	<b>p &lt; 0,0001</b> <b>5,80 (3,44; 8,16)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>p &lt; 0,0001</b> <b>6,40 (4,04; 8,76)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
<b>kobiety</b>									
<i>OCTAVE Sustain (Panés 2018)</i>	52 tygodni	58	-1,3 (7,62)	64	-1,4 (8,00)	22	-4,6 (7,50)	NS 3,30 (-0,40; 7,00) p = 0,0803	NS 3,20 (-0,50; 6,90) p = 0,0899



\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

# wartość SD przeliczona z SE.

Zastosowanie tofacytynibu w dawce 5 mg 2 × dziennie lub 10 mg 2 × dziennie wśród mężczyzn z badania *OCTAVE Sustain* wiązało się ze znamiennej poprawą jakości życia chorych ocenianej w ramach skali fizycznej kwestionariusza SF-36 v2 w porównaniu do placebo ( $p < 0,0001$ ).

### 5.5.2.14.5.1.3 Zmiana wyniku MCS w SF-36v2 – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie

Wyniki analizy zmian wyniku skali psychicznej kwestionariusza SF-26 v2 w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wyjściowo stosowane leczenie odnaleziono w publikacji *Panés 2018*.

Tabela 123. Zmiana wyniku MCS w SF-36v2 – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO MD (95% CI)*, p	TOF 10 mg BID vs PBO MD (95% CI), p
		N	średnia zmiana (SD#)	N	średnia zmiana (SD#)	N	średnia zmiana (SD#)		
<b>chorzy wcześniej leczeni anty-TNF</b>									
<i>OCTAVE Sustain (Panés 2018)</i>	52 tygodni	55	-2,2 (8,90)	63	-0,8 (8,73)	32	-6,7 (8,49)	$p < 0,05$ 4,50 (0,74; 8,26) $p = 0,0191$	$p < 0,01$ 5,90 (2,25; 9,55) $p = 0,0015$
<b>chorzy wcześniej nieleczeni anty-TNF</b>									
<i>OCTAVE Sustain (Panés 2018)</i>	52 tygodni	74	-1,7 (9,46)	78	-1,0 (9,71)	39	-8,5 (9,37)	$p < 0,01$ 6,80 (3,15; 10,45) $p = 0,0003$	$p < 0,0001$ 7,50 (3,85; 11,15) $p < 0,0001$
<b>chorzy stosujący wyjściowo GKS</b>									
<i>OCTAVE Sustain (Panés 2018)</i>	52 tygodni	56	-1,3 (9,73)	51	-2,1 (10,00)	30	-5,5 (9,31)	NS 4,20 (0,01; 8,39) $p = 0,0497$	NS 3,40 (-0,92; 7,72) $p = 0,1226$
<b>chorzy nie stosujący wyjściowo GKS</b>									
<i>OCTAVE Sustain (Panés 2018)</i>	52 tygodni	73	-2,3 (9,40)	90	-0,2 (9,49)	41	-9,0 (8,32)	$p < 0,0001$ 6,70 (3,36; 10,04) $p < 0,0001$	$p < 0,0001$ 8,80 (5,59; 12,01) $p < 0,0001$

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

# wartość SD przeliczona z SE.

Wyniki analiz dodatkowych umocniły wnioskowanie w oparciu o analizę główną – istotną poprawę jakości życia mierzoną za pomocą skali psychicznej kwestionariusza SF-36 v2 po zastosowaniu TOF 5mg BID vs PBO lub TOF 10 mg BID vs PBO odnotowano we wszystkich podgrupach wyróżnionych ze względu

du na wcześniejsze leczenie. Wyjątek stanowiła podgrupa pacjentów stosujących wyjściowo GKS, w przypadku których odnotowane różnice średniej zmiany wyniku dla skali fizycznej kwestionariusza SF-36 v2 dla porównania TOF 10 mg BID vs PBO nie były znamienne.

#### 5.5.2.14.5.1.4 Zmiana wyniku MCS w SF-36v2 – analiza w podgrupach ze względu na płeć

W publikacji *Panés 2018* zamieszczono również wyniki analizy w podgrupach wyróżnionych ze względu na płeć pacjentów leczonych tofacytynibem w ramach próby *OCTAVE Sustain*.

Tabela 124. Zmiana wyniku MCS w SF-36v2 – analiza w podgrupach ze względu na płeć; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO MD (95% CI)*, p	TOF 10 mg BID vs PBO MD (95% CI), p
		N	średnia zmiana (SD#)	N	średnia zmiana (SD#)	N	średnia zmiana (SD#)		
<b>mężczyźni</b>									
<i>OCTAVE Sustain (Panés 2018)</i>	52 tygodni	71	-1,3 (9,27)	77	-1,3 (8,77)	49	-8,2 (8,40)	<b>p &lt; 0,0001</b> <b>6,90 (3,71; 10,09)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>p &lt; 0,0001</b> <b>6,90 (3,84; 9,96)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
<b>kobiety</b>									
<i>OCTAVE Sustain (Panés 2018)</i>	52 tygodni	58	-2,6 (9,90)	64	-0,5 (10,40)	22	-5,9 (9,38)	NS 3,30 (-1,38; 7,98) p = 0,1665	<b>p &lt; 0,05</b> <b>5,40 (0,72; 10,08)</b> <b>p = 0,0236</b>

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

# wartość SD przeliczona z SE.

Zastosowanie tofacytynibu w dawce 5 mg 2 × dziennie lub 10 mg 2 × dziennie wśród mężczyzn z badania *OCTAVE Sustain* wiązało się ze znamiennej poprawą jakości życia chorych ocenianej w ramach skali psychicznej kwestionariusza SF-36 v2 w porównaniu do placebo (p < 0,0001).

W trakcie leczenia podtrzymującego tofacytynibem w dawce 10 mg 2 × dziennie odnotowano znamiennej poprawę wyników skali psychicznej kwestionariusza SF-36 v2 w porównaniu do placebo wśród kobiet: MD = 5,40 (95% CI: 0,72; 10,08), p = 0,0236.

#### 5.5.2.14.5.2 Zmiana wyniku domen SF-36 v2

Autorzy publikacji *Panés 2018* przedstawili także dane dotyczące średnich zmian wyniku poszczególnych domen kwestionariusza SF-36 v2. Dane zaprezentowano jako średnie obliczone metodą naj-

mniejszych kwadratów w populacji ITT (*full analysis set*) dla obserwowanych przypadków, a różnice pomiędzy grupami obliczono z zastosowaniem analizy kowariancji.

Tabela 125. Zmiana wyniku domen SF-36 v2; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain*.

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO MD (95% CI)*, p	TOF 10 mg BID vs PBO MD (95% CI), p
			N	średnia zmiana (SD#)	N	średnia zmiana (SD#)	N	średnia zmiana (SD#)		
<b>funkcjonowanie fizyczne</b>										
<i>OCTAVE Sustain</i> (Panés 2018)	52 tyg.	24 tyg.	198	-0,5 (9,85)	197	0,5 (9,82)	198	-4,4 (9,85)	<b>p &lt; 0,0001</b> 3,90 (1,96; 5,84) <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>p &lt; 0,0001</b> 4,90 (2,96; 6,84) <b>p &lt; 0,0001</b>
		52 tyg.	198	-0,7 (9,85)	197	0,5 (9,82)	198	-4,3 (11,26)	<b>p &lt; 0,01</b> 3,60 (1,52; 5,68) <b>p = 0,0007</b>	<b>p &lt; 0,0001</b> 4,80 (2,72; 6,88) <b>p &lt; 0,0001</b>
<b>wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne</b>										
<i>OCTAVE Sustain</i> (Panés 2018)	52 tyg.	24 tyg.	198	-0,5 (11,26)	197	0,2 (11,23)	198	-6,5 (11,26)	<b>p &lt; 0,0001</b> 6,00 (3,78; 8,22) <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>p &lt; 0,0001</b> 6,70 (4,48; 8,92) <b>p &lt; 0,0001</b>
		52 tyg.	198	0,1 (12,66)	197	0,2 (12,63)	198	-6,5 (15,48)	<b>p &lt; 0,0001</b> 6,60 (3,81; 9,39) <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>p &lt; 0,0001</b> 6,70 (3,91; 9,49) <b>p &lt; 0,0001</b>
<b>ból</b>										
<i>OCTAVE Sustain</i> (Panés 2018)	52 tyg.	24 tyg.	198	-1,6 (12,66)	197	-0,7 (12,63)	198	-7,6 (12,66)	<b>p &lt; 0,0001</b> 6,00 (3,51; 8,49) <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>p &lt; 0,0001</b> 6,90 (4,41; 9,39) <b>p &lt; 0,0001</b>
		52 tyg.	198	-0,8 (14,07)	197	-0,2 (12,63)	198	-6,9 (16,89)	<b>p &lt; 0,0001</b> 6,10 (3,04; 9,16) <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>p &lt; 0,0001</b> 6,70 (3,76; 9,64) <b>p &lt; 0,0001</b>
<b>ogólne postrzeżenie zdrowia</b>										
<i>OCTAVE Sustain</i> (Panés 2018)	52 tyg.	24 tyg.	198	0,7 (9,85)	197	0,4 (9,82)	198	-4,8 (9,85)	<b>p &lt; 0,0001</b> 5,50 (3,56; 7,44) <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>p &lt; 0,0001</b> 5,20 (3,26; 7,14) <b>p &lt; 0,0001</b>
		52 tyg.	198	1,5 (11,26)	197	1,3 (9,82)	198	-3,7 (12,66)	<b>p &lt; 0,0001</b> 5,20 (2,84; 7,56) <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>p &lt; 0,0001</b> 5,00 (2,77; 7,23) <b>p &lt; 0,0001</b>
<b>witalność</b>										
<i>OCTAVE Sustain</i> (Panés 2018)	52 tyg.	24 tyg.	198	-1,3 (12,66)	197	-0,3 (12,63)	198	-7,6 (12,66)	<b>p &lt; 0,0001</b> 6,30 (3,81; 8,79) <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>p &lt; 0,0001</b> 7,30 (4,81; 9,79) <b>p &lt; 0,0001</b>
		52 tyg.	198	-1,0	197	-0,7	198	-6,2	<b>p &lt; 0,01</b>	<b>p &lt; 0,0001</b>

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO MD (95% CI)*, p	TOF 10 mg BID vs PBO MD (95% CI), p
			N	średnia zmiana (SD#)	N	średnia zmiana (SD#)	N	średnia zmiana (SD#)		
				(14,07)		(14,04)		(16,89)	5,20 (2,14; 8,26) p = 0,0009	5,50 (2,44; 8,56) p = 0,0004
<b>funkcjonowanie społeczne</b>										
OCTAVE Sustain (Panés 2018)	52 tyg.	24 tyg.	198	0 (12,66)	197	0,5 (12,63)	198	-7,4 (12,66)	p < 0,0001 7,40 (4,91; 9,89) p < 0,0001	p < 0,0001 7,90 (5,41; 10,39) p < 0,0001
		52 tyg.	198	-0,9 (14,07)	197	0,7 (14,04)	198	-7,4 (16,89)	p < 0,0001 6,50 (3,44; 9,56) p < 0,0001	p < 0,0001 8,10 (5,04; 11,16) p < 0,0001
<b>wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne</b>										
OCTAVE Sustain (Panés 2018)	52 tyg.	24 tyg.	198	-0,4 (12,66)	197	-0,3 (12,63)	198	-6,1 (12,66)	p < 0,0001 5,70 (3,21; 8,19) p < 0,0001	p < 0,0001 5,80 (3,31; 8,29) p < 0,0001
		52 tyg.	198	0,1 (14,07)	197	0,0 (14,04)	198	-5,6 (16,89)	p < 0,0001 5,70 (2,64; 8,76) p = 0,0003	p < 0,0001 5,60 (2,54; 8,66) p = 0,0003
<b>zdrowie psychiczne</b>										
OCTAVE Sustain (Panés 2018)	52 tyg.	24 tyg.	198	-1,9 (11,26)	197	-0,6 (11,23)	198	-7,7 (11,26)	p < 0,0001 5,80 (3,58; 8,02) p < 0,0001	p < 0,0001 7,10 (4,88; 9,32) p < 0,0001
		52 tyg.	198	-1,2 (12,66)	197	0,5 (12,63)	198	-6,3 (15,48)	p < 0,01 5,10 (2,31; 7,89) p = 0,0003	p < 0,0001 6,80 (4,01; 9,59) p < 0,0001

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

# wartość SD przeliczona z SE.

### TOF 5 mg BID vs PBO BID

Odnotowano istotnie większą poprawę wyniku poszczególnych domen kwestionariusza SF-36 v2 w grupie tofacytynibu w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do placebo.

### TOF 10 mg BID vs PBO BID

Podobnie, dla wyższej z dawek odnotowano że poprawa jakości życia w każdej z domen ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36 v2 jest znamienne wyższa podczas terapii tofacytynibem w porównaniu do grupy kontrolnej.

## 5.6 Bezpieczeństwo

### 5.6.1 Leczenie indukujące

W badaniu *Sandborn 2012* ocenę bezpieczeństwa prowadzono przez okres 8 tygodni leczenia indukującego oraz dodatkowo przez kolejne 4 tygodnie po zakończeniu terapii (łącznie 12 tygodni obserwacji). W ocenie uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę przypisanego leczenia. W próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono po 8 tygodniach terapii, jednak pacjenci którzy nie podlegali rekrutacji do badania *OCTAVE Sustain* lub *OCTAVE Open* byli obserwowani pod kątem bezpieczeństwa terapii przez kolejne 4 tygodnie.

#### 5.6.1.1 Zdarzenia niepożądane

Dane dotyczące częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia indukującego odnaleziono dla badań *Sandborn 2012*, *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*. Odnalezione dane przedstawiono w tabeli poniżej.

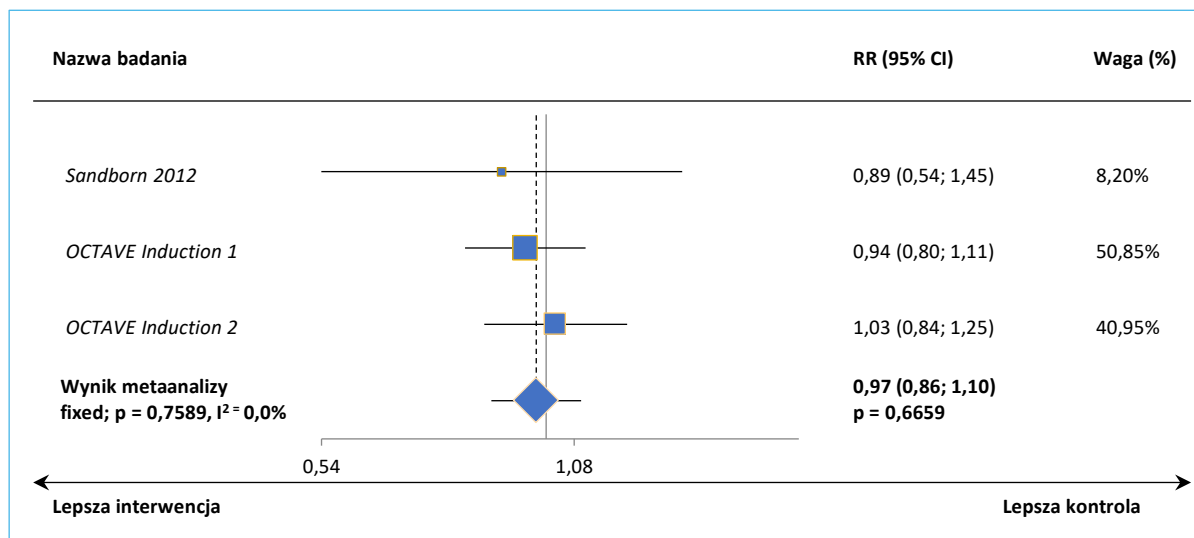
Tabela 126. Jakiegokolwiek AEs; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* oraz badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<i>Sandborn 2012</i>	12 tygodni	33	14 (42,4%)	48	23 (47,9%)	0,89 (0,54; 1,45) p = 0,6297	-0,05 (-0,27; 0,17) p = 0,6246
<i>OCTAVE Induction 1</i> ( <i>Sandborn 2017</i> )	8 tygodni	476	269 (56,5%)	122	73 (59,8%)	0,94 (0,80; 1,11) p = 0,4982	-0,03 (-0,13; 0,06) p = 0,5051
<i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Sandborn 2017</i> )	8 tygodni	429	232 (54,1%)	112	59 (52,7%)	1,03 (0,84; 1,25) p = 0,7930	0,01 (-0,09; 0,12) p = 0,7914

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia indukującego występowały ze zbliżoną częstością w grupie TOF 10 mg BID oraz PBO BID we wszystkich włączonych próbach. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w trakcie leczenia indukującego nie wykazała znamienych różnic pomiędzy grupami interwencji i kontroli, RR = 0,97 (95% CI: 0,86; 1,10), p = 0,6659.

Wykres 59. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia jakiegokolwiek AEs, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* i badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



W publikacji *Sandborn 2018* przedstawiono dane dotyczące częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów, którzy otrzymywali tofacytynib 10 mg BID w ramach leczenia indukującego.

Tabela 127. Jakiegokolwiek AEs; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2018*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5mg BID vs PBO	
		N	n* (%)	N	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>Sandborn 2018</i>		938	515 (54,9%)	282	155 (55,0%)	1,00 (0,89; 1,13) p = 0,9857	0,00 (-0,07; 0,07) p = 0,9857

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w grupach TOF 10 mg BID vs PBO BID, 54,9% vs 55,0%, a odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie, RR = 1,00 (95% CI: 0,89; 1,13), p = 0,9857.

#### 5.6.1.1.1 Zdarzenia niepożądane – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej

Autorzy publikacji *Motoya 2018* przedstawili wyniki analizy częstości występowania zdarzeń niepożądanych w podgrupach chorych z badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* rekrutowanych z obszaru Azji Wschodniej (dane analizowano zbiorczo dla obu badań).

Tabela 128. Jakiegokolwiek AEs – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Motoya 2018</i> )	8 tygodni	95	46 (48,4%)	26	14 (53,8%)	0,90 (0,60; 1,36) p = 0,6134	-0,05 (-0,27; 0,16) p = 0,6231

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Prawdopodobieństwo wystąpienia jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych wśród chorych podchodzących z Azji Wschodniej było zbliżone do populacji ogólnej badań *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*, a odnotowane różnice nie były znamienne: RR = 0,90 (95% CI: 0,60; 1,36), p = 0,6134.

### 5.6.1.1.2 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Autorzy publikacji *Sandborn 2012* oraz *Sandborn 2017* przedstawili dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Tabela 129. AEs prowadzące do przerwania leczenia; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* oraz badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<i>Sandborn 2012</i>	12 tygodni	33	1 <sup>1</sup> (3,0%)	48	4 <sup>2</sup> (8,3%)	0,36 (0,04; 3,11) p = 0,3555	-0,05 (-0,15; 0,04) p = 0,2871
<i>OCTAVE Induction 1</i> ( <i>Sandborn 2017</i> )	8 tygodni	476	18 (3,8%)	122	2 (1,6%)	2,31 (0,54; 9,81) p = 0,2577	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1380
<i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Sandborn 2017</i> )	8 tygodni	429	17 (4,0%)	112	8 (7,1%)	0,55 (0,25; 1,25) p = 0,1561	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,2230

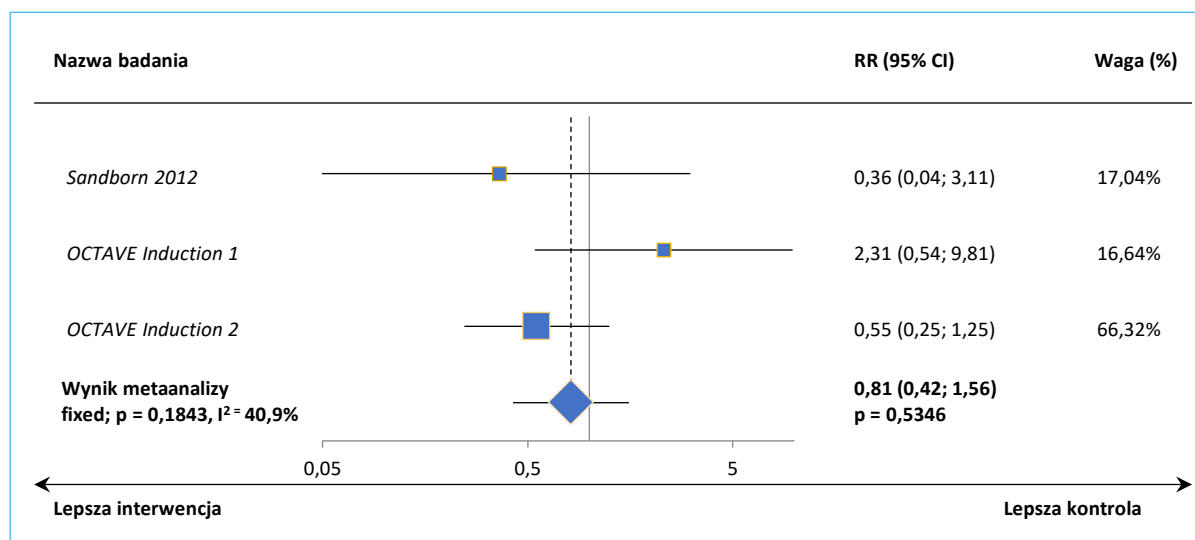
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 1 przypadek ropnia odbytu uznany za SAE związane z chorobą współistniejącą (*Pfizer 2014*);

2 odpowiednio 3 przypadki pogorszenia WZIG (dwa spośród nich uznano za SAE, w tym jeden za związany z ocenianym leczeniem i jeden z chorobą podstawową) i 1 przypadek udaru niedokrwiennego (uznany za SAE związane z współwystępującym zwężeniem naczyń mózgowych oraz nadciśnieniem) (*Pfizer 2014*).

W próbach *Sandborn 2012* oraz *OCTAVE Induction 1* zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały częściej u pacjentów z grupy kontroli w porównaniu do interwencji, odpowiednio 8,3% vs 3,0% oraz 7,1% vs 4,0%, podczas gdy w próbie *OCTAVE Induction 2* obserwowano odwrotny trend, odpowiednio 1,6% vs 3,8% dla grup PBO BID i TOF 10 mg BID. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia AEs prowadzących do przerwania leczenia nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, RR = 0,81 (95% CI: 0,42; 1,56), p = 0,5346.

Wykres 60. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia AEs prowadzących do przerwania leczenia, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* i badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



W publikacji *Sandborn 2018* raportowano również odsetki pacjentów przerywających terapię z powodu występujących AEs. Dane te zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 130. AEs prowadzące do przerwania leczenia; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2018*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5mg BID vs PBO	
		N	n* (%)	N	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>Sandborn 2018</i>		938	36 (3,8%)	282	14 (5,0%)	0,77 (0,42; 1,41) $p = 0,4027$	-0,01 (-0,04; 0,02) $p = 0,4332$

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Częstość przerwania leczenia z powodu występujących AEs była zbliżona w grupach interwencji i kontroli, a odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były znamienne, RR = 0,77 (95% CI: 0,42; 1,41),  $p = 0,4027$ .

#### 5.6.1.1.2.1 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej

Wyniki analizy w podgrupach chorych z badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* rekrutowanych z obszaru Azji Wschodniej odnaleziono w publikacji *Motoya 2018* (dane analizowano zbiorczo dla obu badań).



Tabela 131. AEs prowadzące do przerwania leczenia – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (Motoya 2018)	8 tygodni	95	1 (1,1%)	26	0 (0,0%)	0,84 (0,04; 20,13) p = 0,9164	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7154

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Podobnie jak w analizie głównej, prawdopodobieństwo wystąpienia AEs prowadzących do przerwania leczenia w tej podgrupie chorych nie różniło się znamienne dla tofacytynibu w porównaniu z kontrolą.

#### 5.6.1.1.2.2 Zdarzenia niepożądane spowodowane zakażeniami

Autorzy publikacji *Sandborn 2012* przedstawili dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych spowodowanych zakażeniami.

Tabela 132. AEs spowodowane zakażeniami; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<i>Sandborn 2012</i>	12 tygodni	33	9 (27,3%)	48	7 (14,6%)	1,87 (0,77; 4,52) p = 0,1645	0,13 (-0,05; 0,31) p = 0,1713

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zdarzenia niepożądane spowodowane zakażeniami odnotowano u 27,3% pacjentów z grupy TOF 10 mg BID oraz u 14,6% pacjentów z grupy PBO BID, a odnotowane różnice między grupami nie były znamienne: RR = 1,87 (95% CI: 0,77; 4,52), p = 0,1645.

#### 5.6.1.1.3 Zdarzenia niepożądane występujące u ≥ 5% pacjentów leczonych tofacytynibem

W publikacji *Sandborn 2012* przedstawiono również dane dotyczące zdarzeń niepożądanych występujących u przynajmniej 5% pacjentów leczonych tofacytynibem. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 133. AEs występujące u ≥ 5% leczonych tofacytynibem; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012*.

AEs	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		

AEs	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
Pogorszenie WZJG	12 tygodni	33	2 (6,1%)	48	9 (18,8%)	0,32 (0,07; 1,40) p = 0,1312	-0,13 (-0,26; 0,01) p = 0,0698
Ból stawów	12 tygodni	33	2 (6,1%)	48	0 (0,0%)	7,21 (0,36; 145,41) p = 0,1977	0,06 (-0,03; 0,15) p = 0,1973
Ból w kończynach	12 tygodni	33	2 (6,1%)	48	0 (0,0%)	7,21 (0,36; 145,41) p = 0,1977	0,06 (-0,03; 0,15) p = 0,1973
Ból głowy	12 tygodni	33	3 (9,1%)	48	2 (4,2%)	2,18 (0,39; 12,35) p = 0,3777	0,05 (-0,06; 0,16) p = 0,3939

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zdarzeniami niepożądanymi występującymi u  $\geq 5\%$  pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg 2 × dziennie były pogorszenie WZJG (występujące ponad dwukrotnie rzadziej w grupie ocenianej interwencji) oraz dolegliwości bólowe (występujące u 2-3 pacjentów): ból stawów, ból w kończynach, ból głowy. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych zdarzeń niepożądanych nie różniło się znamienne pomiędzy grupami interwencji vs kontroli.

#### Publikacja Sandborn 2018

Dane dotyczące odsetków chorych, u których odnotowano najczęściej występujące zdarzenia niepożądane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 134. Najczęstsze AEs; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie Sandborn 2018.

AEs	TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5mg BID vs PBO	
	N	n* (%)	N	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
ból głowy	938	73 (7,8%)	282	19 (6,7%)	1,16 (0,71; 1,88) p = 0,5617	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5459
zapalenie nosa i gardła	938	56 (6,0%)	282	14 (5,0%)	1,20 (0,68; 2,13) p = 0,5262	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5046

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Najczęstszymi AEs występującymi w trakcie leczenia indukującego były ból głowy oraz zapalenia nosa i gardła. Zdarzenia te występowały ze zbliżoną częstością w ramionach interwencji i kontroli, odpowiednio 7,8% vs 6,7% oraz 6,0% vs 5,0%. Odnotowane różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

#### 5.6.1.1.4 Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq$ 1% pacjentów

Poniżej w tabeli podsumowano dane dotyczące poszczególnych zdarzeń niepożądanych występujących u przynajmniej 1% chorych z grupy interwencji lub kontroli w próbach *Sandborn 2012*, *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*. W ostatniej kolumnie zamieszczono również wyniki metaanalizy własnej prawdopodobieństwa wystąpienia ocenianych punktów końcowych. W przypadku uzyskania istotnych statystycznie różnic dodatkowo wynik przedstawiano w postaci wykresu.

Tabela 135. AEs występujące u  $\geq 1\%$  pacjentów; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* oraz badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

AEs	Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
			N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I <sup>2</sup>	RR (95% CI)*
Ból brzucha	<i>Sandborn 2012</i>	12 tygodni	33	0 (0,0%)	48	1 (2,1%)	0,48 (0,02; 11,44) p = 0,6504	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5166	nd.	nd.
Pogorszenie WZIG	<i>Sandborn 2012</i>	12 tygodni	33	2 (6,1%)	48	9 (18,8%)	0,32 (0,07; 1,40) p = 0,1312	-0,13 (-0,26; 0,01) p = 0,0698	<b>fixed;</b> <b>p = 0,7932,</b> <b>I<sup>2</sup> = 0,0%</b>	<b>0,49 (0,26; 0,93)</b> <b>NNT = 33 (17; 815);</b> <b>p = 0,0287</b>
	<i>OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)</i>	8 tygodni	476	11 (2,3%)	122	5 (4,1%)	0,56 (0,20; 1,59) p = 0,2794	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,3525		
	<i>OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)</i>	8 tygodni	429	13 (3,0%)	112	6 (5,4%)	0,57 (0,22; 1,45) p = 0,2372	-0,02 (-0,07; 0,02) p = 0,3081		
Nudności	<i>Sandborn 2012</i>	12 tygodni	33	1 (3,0%)	48	2 (4,2%)	0,73 (0,07; 7,70) p = 0,7913	-0,01 (-0,09; 0,07) p = 0,7842	nd.	nd.
Astenia	<i>Sandborn 2012</i>	12 tygodni	33	0 (0,0%)	48	1 (2,1%)	0,48 (0,02; 11,44) p = 0,6504	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5166	nd.	nd.
Zmęczenie	<i>Sandborn 2012</i>	12 tygodni	33	0 (0,0%)	48	1 (2,1%)	0,48 (0,02; 11,44) p = 0,6504	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5166	nd.	nd.
Nieżyt żołądka i jelit	<i>Sandborn 2012</i>	12 tygodni	33	0 (0,0%)	48	2 (4,2%)	0,29 (0,01; 5,82) p = 0,4171	-0,04 (-0,12; 0,03) p = 0,2679	nd.	nd.
Zakażenie <i>Herpes simplex</i>	<i>Sandborn 2012</i>	12 tygodni	33	0 (0,0%)	48	1 (2,1%)	0,48 (0,02; 11,44) p = 0,6504	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5166	nd.	nd.
Zakażenie <i>Herpes zoster</i>	<i>Sandborn 2012</i>	12 tygodni	33	1 (3,0%)	48	0 (0,0%)	4,32 (0,18; 102,99) p = 0,3654	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4256	nd.	nd.
Grypa	<i>Sandborn 2012</i>	12 tygodni	33	0 (0,0%)	48	3 (6,3%)	0,21 (0,01; 3,86) p = 0,2905	-0,06 (-0,15; 0,02) p = 0,1385	nd.	nd.
Zapalenie nosa	<i>Sandborn 2012</i>	12 tygodni	33	1 (3,0%)	48	1 (2,1%)	1,45 (0,09; 22,44)	0,01 (-0,06; 0,08)	<i>fixed;</i>	1,11 (0,62; 1,96)

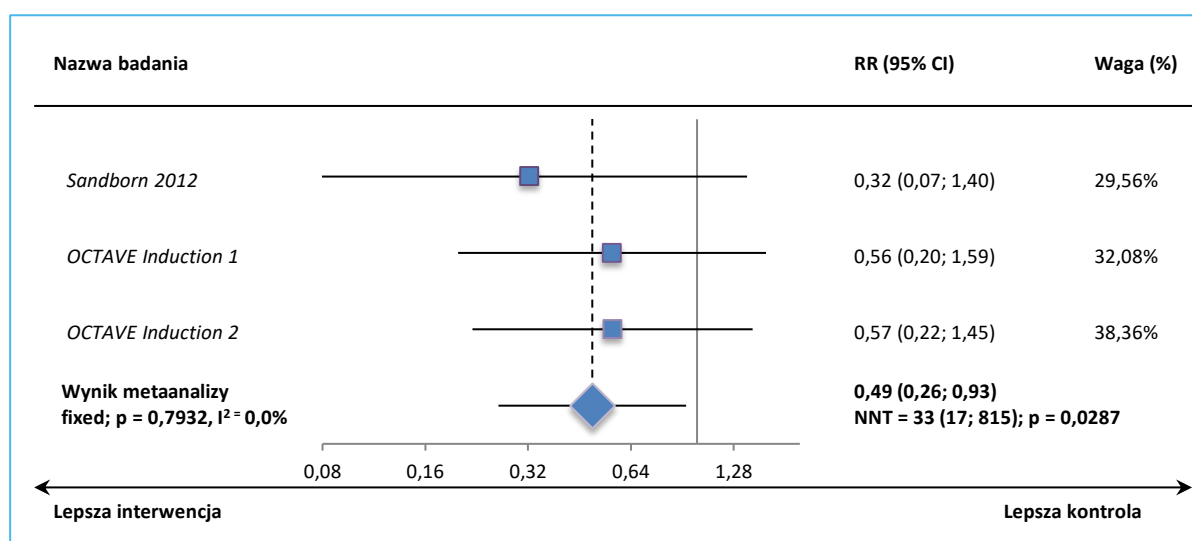
AEs	Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
			N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I <sup>2</sup>	RR (95% CI)*
i gardła							p = 0,7884	p = 0,7940	p = 0,8458, I <sup>2</sup> = 0,0%	p = 0,7314
	OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	34 (7,1%)	122	9 (7,4%)	0,97 (0,48; 1,96) p = 0,9288	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9294		
	OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	21 (4,9%)	112	4 (3,6%)	1,37 (0,48; 3,91) p = 0,5558	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,5164		
Zakażenia górnych dróg oddechowych	Sandborn 2012	12 tygodni	33	1 (3,0%)	48	0 (0,0%)	4,32 (0,18; 102,99) p = 0,3654	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4256	nd.	nd.
Zakażenie dróg moczowych	Sandborn 2012	12 tygodni	33	1 (3,0%)	48	1 (2,1%)	1,45 (0,09; 22,44) p = 0,7884	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,7940	nd.	nd.
	Sandborn 2012	12 tygodni	33	2 (6,1%)	48	0 (0,0%)	7,21 (0,36; 145,41) p = 0,1977	0,06 (-0,03; 0,15) p = 0,1973	<i>fixed</i> ; p = 0,2288, I <sup>2</sup> = 32,2%	0,68 (0,37; 1,27) p = 0,2280
Ból stawów	OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	14 (2,9%)	122	6 (4,9%)	0,60 (0,23; 1,52) p = 0,2814	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,3478		
	OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	11 (2,6%)	112	6 (5,4%)	0,48 (0,18; 1,27) p = 0,1376	-0,03 (-0,07; 0,02) p = 0,2166		
Ból pleców	Sandborn 2012	12 tygodni	33	0 (0,0%)	48	1 (2,1%)	0,48 (0,02; 11,44) p = 0,6504	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5166	nd.	nd.
Ból w kończy- nie	Sandborn 2012	12 tygodni	33	2 (6,1%)	48	0 (0,0%)	7,21 (0,36; 145,41) p = 0,1977	0,06 (-0,03; 0,15) p = 0,1973	nd.	nd.
Zawroty głowy	Sandborn 2012	12 tygodni	33	1 (3,0%)	48	1 (2,1%)	1,45 (0,09; 22,44) p = 0,7884	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,7940	nd.	nd.
Ból głowy	Sandborn 2012	12 tygodni	33	3 (9,1%)	48	2 (4,2%)	2,18 (0,39; 12,35) p = 0,3777	0,05 (-0,06; 0,16) p = 0,3939	<i>fixed</i> ; p = 0,6768, I <sup>2</sup> = 0,0%	1,13 (0,69; 1,84) p = 0,6269
	OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	37 (7,8%)	122	8 (6,6%)	1,19 (0,57; 2,48) p = 0,6514	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,6342		

AEs	Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
			N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I <sup>2</sup>	RR (95% CI)*
	<i>OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2012)</i>	8 tygodni	429	33 (7,7%)	112	9 (8,0%)	0,96 (0,47; 1,94) p = 0,9036	0,00 (-0,06; 0,05) p = 0,9049		
Bezsenność	<i>Sandborn 2012</i>	12 tygodni	33	0 (0,0%)	48	1 (2,1%)	0,48 (0,02; 11,44) p = 0,6504	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5166	nd.	nd.
Ból ustno-gardłowy	<i>Sandborn 2012</i>	12 tygodni	33	1 (3,0%)	48	0 (0,0%)	4,32 (0,18; 102,99) p = 0,3654	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4256	nd.	nd.
Łysienie	<i>Sandborn 2012</i>	12 tygodni	33	1 (3,0%)	48	1 (2,1%)	1,45 (0,09; 22,44) p = 0,7884	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,7940	nd.	nd.
Rumień	<i>Sandborn 2012</i>	12 tygodni	33	0 (0,0%)	48	2 (4,2%)	0,29 (0,01; 5,82) p = 0,4171	-0,04 (-0,12; 0,03) p = 0,2679	nd.	nd.
Wysypka	<i>Sandborn 2012</i>	12 tygodni	33	1 (3,0%)	48	0 (0,0%)	4,32 (0,18; 102,99) p = 0,3654	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4256	nd.	nd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Większość zdarzeń niepożądanych występowała z podobną częstością u chorych przypisanych do grup TOF 10 mg BID vs PBO BID. Wyjątek stanowiło pogorszenie WZIG, które obserwowano znacznie rzadziej w trakcie terapii tofacytynibem w porównaniu do placebo, RR = 0,49 (95% CI: 0,26; 0,93), NNT = 33 (95% CI: 17; 815); p = 0,0287. Wyniki metaanalizy zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 61. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia pogorszenia WZIG, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* i badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



#### 5.6.1.1.4.1 Najczęstsze zdarzenia niepożądane – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej

Dane dotyczące najczęstszych zdarzeń niepożądanych występujących w podgrupach chorych z badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* rekrutowanych z obszaru Azji Wschodniej odnaleziono w publikacji *Motoya 2018* (dane analizowano zbiorczo dla obu badań).

Tabela 136. Najczęstsze AEs – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

AEs	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
Zapalenie nosa i gardła	8 tygodni	95	6 (6,3%)	26	3 (11,5%)	0,55 (0,15; 2,04) p = 0,3695	-0,05 (-0,18; 0,08) p = 0,4387
Zakażenia górnych dróg oddechowych	8 tygodni	95	5 (5,3%)	26	0 (0,0%)	3,09 (0,18; 54,21) p = 0,4395	0,05 (-0,02; 0,12) p = 0,1343
Pogorszenie wrzodziejącego zapalenia jelit grubego	8 tygodni	95	1 (1,1%)	26	0 (0,0%)	0,84 (0,04; 20,13) p = 0,9164	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7154

AEs	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
Ból stawów	8 tygodni	95	0 (0,0%)	26	2 (7,7%)	0,06 (0,00; 1,14) p = 0,0606	-0,08 (-0,19; 0,03) p = 0,1716
Ból w górnej części brzucha	8 tygodni	95	3 (3,2%)	26	1 (3,8%)	0,82 (0,09; 7,57) p = 0,8619	-0,01 (-0,09; 0,07) p = 0,8691
Niedokrwistość	8 tygodni	95	3 (3,2%)	26	2 (7,7%)	0,41 (0,07; 2,33) p = 0,3148	-0,05 (-0,15; 0,06) p = 0,4118

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów rekrutowanych z obszaru Azji Wschodniej włączonych do prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* należały: zapalenie nosa i gardła, zakażenia górnych dróg oddechowych, pogorszenie wrzodziejącego zapalenie jelit grubego, ból stawów, ból w górnej części brzucha i niedokrwistość. Zdarzenia te występowały ze zbliżoną częstością w grupach interwencji i kontroli, a prawdopodobieństwo ich wystąpienia nie różniło się znacząco między grupami.

#### 5.6.1.1.5 Zdarzenia niepożądane wymagające leczenia występujące u $\geq$ 5% pacjentów

W dokumentach *Pfizer 2014*, *Pfizer 2016* i *Pfizer 2016a* odnaleziono informacje na temat częstości poszczególnych zdarzeń niepożądanych wymagających leczenia występujących u przynajmniej 5% chorych z grupy interwencji lub kontroli w próbach *Sandborn 2012*, *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* raportowanych zgodnie z konwencją MedDRA dotycząca częstości oraz klasyfikacja układów i narządów MedDRA.

W dokumentach *Pfizer 2016* i *Pfizer 2016a* zaznaczono, że uwzględniono zdarzenia z bazy danych badania, nawet te, które wystąpiły po podaniu ostatniej dawki badanego leku, natomiast analiza przedstawiona w dokumencie *Pfizer 2014* obejmuje  $\leq$  999 dni po ostatniej dawce badanego leku.

Dane te podsumowano w tabeli poniżej, a w ostatniej kolumnie zamieszczono również wyniki metaanalizy własnej prawdopodobieństwa wystąpienia ocenianych punktów końcowych. W przypadku uzyskania istotnych statystycznie różnic dodatkowo wynik przedstawiano w postaci wykresu.



Tabela 137. AEs wymagające leczenia występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* oraz badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

AEs	Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
			N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I <sup>2</sup>	RR (95% CI)*
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	<i>OCTAVE Induction 1</i> (Pfizer 2016)	8 tygodni	476	11 (2,3%)	122	6 (4,9%)	0,47 (0,18; 1,25) p = 0,1288	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,2090	<i>fixed</i> ; p = 0,2138, I <sup>2</sup> = 35,3%	0,71 (0,32; 1,58) p = 0,4004
	<i>OCTAVE Induction 2</i> (Pfizer 2016a)	8 tygodni	429	11 (2,6%)	112	2 (1,8%)	1,44 (0,32; 6,39) p = 0,6346	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5954		
Niedokrwistość	<i>OCTAVE Induction 1</i> (Pfizer 2016)	8 tygodni	476	11 (2,3%)	122	6 (4,9%)	0,47 (0,18; 1,25) p = 0,1288	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,2090	<i>fixed</i> ; p = 0,2138, I <sup>2</sup> = 35,3%	0,71 (0,32; 1,58) p = 0,4004
	<i>OCTAVE Induction 2</i> (Pfizer 2016a)	8 tygodni	429	11 (2,6%)	112	2 (1,8%)	1,44 (0,32; 6,39) p = 0,6346	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5954		
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	<i>Sandborn 2012</i> (Pfizer 2014)	8 tygodni	33	1 (3,0%)	48	7 (14,6%)	0,21 (0,03; 1,61) p = 0,1326	-0,12 (-0,23; 0,00) p = 0,0504	<i>fixed</i> ; p = 0,5726, I <sup>2</sup> = 0,0%	0,55 (0,32; 0,97) NNT = 32 (16; 1 919); p = 0,0382
	<i>OCTAVE Induction 1</i> (Pfizer 2016)	8 tygodni	476	23 (4,8%)	122	9 (7,4%)	0,65 (0,31; 1,38) p = 0,2653	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,3206		
	<i>OCTAVE Induction 2</i> (Pfizer 2016a)	8 tygodni	429	14 (3,3%)	112	6 (5,4%)	0,61 (0,24; 1,55) p = 0,2980	-0,02 (-0,07; 0,02) p = 0,3614		
Ból brzucha	<i>Sandborn 2012</i> (Pfizer 2014)	8 tygodni	33	0 (0,0%)	48	1 (2,1%)	0,48 (0,02; 11,44) p = 0,6504	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5166	<i>fixed</i> ; p = 0,7877, I <sup>2</sup> = 0,0%	0,33 (0,12; 0,90) NNT = 30 (14; 320); p = 0,0308
	<i>OCTAVE Induction 2</i> (Pfizer 2016a)	8 tygodni	429	7 (1,6%)	112	6 (5,4%)	<b>0,30 (0,10; 0,89)</b> p = 0,0295	-0,04 (-0,08; 0,01) NNH = 27 (13; 163) p = 0,0924		
Ból w nadbrzuszu	<i>OCTAVE Induction 2</i> (Pfizer 2016a)	8 tygodni	429	7 (1,6%)	112	0 (0,0%)	3,94 (0,23; 68,50) p = 0,3464	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0661	nd.	nd.
Pogorszenie WZJG	<i>Sandborn 2012</i> (Pfizer 2014)	8 tygodni	33	1 (3,0%)	48	6 (12,5%)	0,24 (0,03; 1,92) p = 0,1797	-0,09 (-0,21; 0,02) p = 0,0925	<i>fixed</i> ; p = 0,5436,	0,38 (0,12; 1,19)

AEs	Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
			N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I <sup>2</sup>	RR (95% CI)*
	<i>OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)</i>	8 tygodni	476	6 (1,3%)	122	3 (2,5%)	0,51 (0,13; 2,02) p = 0,3396	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4220	I <sup>2</sup> = 0,0%	p = 0,0968
Wzdęcia	<i>OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)</i>	8 tygodni	476	2 (0,4%)	122	1 (0,8%)	0,51 (0,05; 5,61) p = 0,5840	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6455	nd.	nd.
Refluks żołądkowo-przełykowy	<i>OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)</i>	8 tygodni	476	0 (0,0%)	122	0 (0,0%)	0,26 (0,01; 12,93) p = 0,4974	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000	nd.	nd.
Nudności	<i>OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)</i>	8 tygodni	476	15 (3,2%)	122	5 (4,1%)	0,77 (0,29; 2,07) p = 0,6038	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,6299	nd.	nd.
<b>Zaburzenia ogólne i w miejscu podania</b>	<i>OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)</i>	8 tygodni	476	24 (5,0%)	122	7 (5,7%)	0,88 (0,39; 1,99) p = 0,7568	-0,01 (-0,05; 0,04) p = 0,7655	nd.	nd.
Zmęczenie	<i>OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)</i>	8 tygodni	476	10 (2,1%)	122	4 (3,3%)	0,64 (0,20; 2,01) p = 0,4451	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4987	nd.	nd.
Gorączka	<i>OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)</i>	8 tygodni	476	14 (2,9%)	122	3 (2,5%)	1,20 (0,35; 4,10) p = 0,7756	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,7634	nd.	nd.
Infekcje i zakażenia	<i>Sandborn 2012 (Pfizer 2014)</i>	8 tygodni	33	1 (3,0%)	48	4 (8,3%)	0,36 (0,04; 3,11) p = 0,3555	-0,05 (-0,15; 0,04) p = 0,2871	<i>fixed</i> ; p = 0,2645, I <sup>2</sup> = 19,7%	1,16 (0,68; 1,98)
	<i>OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)</i>	8 tygodni	476	65 (13,7%)	122	13 (10,7%)	1,28 (0,73; 2,25) p = 0,3864	0,03 (-0,03; 0,09) p = 0,3495		
Zapalenie mieszków włosowych	<i>OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)</i>	8 tygodni	476	9 (1,9%)	122	0 (0,0%)	4,90 (0,29; 83,60) p = 0,2723	<b>0,02 (0,00; 0,04)</b> <b>p = 0,0278</b>	nd.	nd.
Nieżyt żołądka i jelit	<i>OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)</i>	8 tygodni	476	7 (1,5%)	122	2 (1,6%)	0,90 (0,19; 4,26) p = 0,8914	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,8947	nd.	nd.
Grypa	<i>Sandborn 2012 (Pfizer 2014)</i>	8 tygodni	33	0 (0,0%)	48	3 (6,3%)	0,21 (0,01; 3,86) p = 0,2905	-0,06 (-0,15; 0,02) p = 0,1385	nd.	nd.
Zapalenie nosa i gardła	<i>Sandborn 2012 (Pfizer 2014)</i>	8 tygodni	33	1 (3,0%)	48	1 (2,1%)	1,45 (0,09; 22,44) p = 0,7884	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,7940	<i>fixed</i> ; p = 0,7777,	0,99 (0,50; 1,97)

AEs	Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
			N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I <sup>2</sup>	RR (95% CI)*
	<i>OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)</i>	8 tygodni	476	34 (7,1%)	122	9 (7,4%)	0,97 (0,48; 1,96) p = 0,9288	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9294	I <sup>2</sup> = 0,0%	p = 0,9872
Zapalenie zatok	<i>OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)</i>	8 tygodni	476	2 (0,4%)	122	1 (0,8%)	0,51 (0,05; 5,61) p = 0,5840	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6455	nd.	nd.
Zakażenia górnych dróg oddechowych	<i>OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)</i>	8 tygodni	476	15 (3,2%)	122	1 (0,8%)	3,84 (0,51; 28,82) p = 0,1901	<b>0,02 (0,00; 0,05)</b> <b>p = 0,0414</b>	nd.	nd.
<b>Urazy, zatrucia i powikłania procedur</b>	<i>OCTAVE Induction 2 (Pfizer 2016a)</i>	8 tygodni	429	1 (0,2%)	112	0 (0,0%)	0,79 (0,03; 19,22) p = 0,8840	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7340	nd.	nd.
Stłuczenie	<i>OCTAVE Induction 2 (Pfizer 2016a)</i>	8 tygodni	429	1 (0,2%)	112	0 (0,0%)	0,79 (0,03; 19,22) p = 0,8840	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7340	nd.	nd.
<b>Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych</b>	<i>OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)</i>	8 tygodni	476	12 (2,5%)	122	0 (0,0%)	6,45 (0,38; 108,12) p = 0,1952	<b>0,03 (0,01; 0,04)</b> <b>p = 0,0067</b>	nd.	nd.
Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	<i>OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)</i>	8 tygodni	476	12 (2,5%)	122	0 (0,0%)	6,45 (0,38; 108,12) p = 0,1952	<b>0,03 (0,01; 0,04)</b> <b>p = 0,0067</b>	nd.	nd.
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	<i>OCTAVE Induction 2 (Pfizer 2016a)</i>	8 tygodni	429	7 (1,6%)	112	0 (0,0%)	3,94 (0,23; 68,50) p = 0,3464	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0661	nd.	nd.
Hipercholesterolemia	<i>OCTAVE Induction 2 (Pfizer 2016a)</i>	8 tygodni	429	7 (1,6%)	112	0 (0,0%)	3,94 (0,23; 68,50) p = 0,3464	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0661	nd.	nd.
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	<i>Sandborn 2012 (Pfizer 2014)</i>	8 tygodni	33	3 (9,1%)	48	0 (0,0%)	10,09 (0,54; 189,06) p = 0,1222	0,09 (-0,02; 0,20) p = 0,0926	<i>random;</i> p = 0,0525, I <sup>2</sup> = 66,1%	1,90 (0,21; 16,97) p = 0,5667
	<i>OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2014)</i>	8 tygodni	476	11 (2,3%)	122	6 (4,9%)	0,47 (0,18; 1,25) p = 0,1288	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,2090		
	<i>OCTAVE Induction 2</i>	8 tygodni	429	7 (1,6%)	112	0 (0,0%)	3,94 (0,23; 68,50)	0,02 (0,00; 0,03)		

AEs	Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
			N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I,	RR (95% CI)*
	(Pfizer 2016a)						p = 0,3464	p = 0,0661		
Ból stawów	Sandborn 2012 (Pfizer 2014)	8 tygodni	33	2 (6,1%)	48	0 (0,0%)	7,21 (0,36; 145,41) p = 0,1977	0,06 (-0,03; 0,15) p = 0,1973	random; p = 0,0819, I <sup>2</sup> = 67,0%	1,29 (0,09; 18,24) p = 0,8496
	OCTAVE Induction 2 (Pfizer 2016a)	8 tygodni	429	11 (2,6%)	112	6 (5,4%)	0,48 (0,18; 1,27) p = 0,1376	-0,03 (-0,07; 0,02) p = 0,2166		
Bol mięśni	OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)	8 tygodni	476	2 (0,4%)	122	2 (1,6%)	0,26 (0,04; 1,80) p = 0,1712	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,3045	nd.	nd.
Ból w kończynie	Sandborn 2012 (Pfizer 2014)	8 tygodni	33	2 (6,1%)	48	0 (0,0%)	7,21 (0,36; 145,41) p = 0,1977	0,06 (-0,03; 0,15) p = 0,1973	nd.	nd.
Zaburzenia układu nerwowego	Sandborn 2012 (Pfizer 2014)	8 tygodni	33	4 (12,1%)	48	2 (4,2%)	2,91 (0,57; 14,97) p = 0,2015	0,08 (-0,05; 0,20) p = 0,2119	fixed; p = 0,4729, I <sup>2</sup> = 0,0%	1,17 (0,72; 1,89) p = 0,5237
	OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)	8 tygodni	476	37 (7,8%)	122	8 (6,6%)	1,19 (0,57; 2,48) p = 0,6514	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,6342		
	OCTAVE Induction 2 (Pfizer 2014)	8 tygodni	429	33 (7,7%)	112	9 (8,0%)	0,96 (0,47; 1,94) p = 0,9036	0,00 (-0,06; 0,05) p = 0,9049		
Zawroty głowy	Sandborn 2012 (Pfizer 2014)	8 tygodni	33	1 (3,0%)	48	1 (2,1%)	1,45 (0,09; 22,44) p = 0,7884	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,7940	nd.	nd.
Ból głowy	Sandborn 2012 (Pfizer 2014)	8 tygodni	33	3 (9,1%)	48	2 (4,2%)	2,18 (0,39; 12,35) p = 0,3777	0,05 (-0,06; 0,16) p = 0,3939	fixed; p = 0,6768, I <sup>2</sup> = 0,0%	1,13 (0,69; 1,84) p = 0,6269
	OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)	8 tygodni	476	37 (7,8%)	122	8 (6,6%)	1,19 (0,57; 2,48) p = 0,6514	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,6342		
	OCTAVE Induction 2 (Pfizer 2016a)	8 tygodni	429	33 (7,7%)	112	9 (8,0%)	0,96 (0,47; 1,94) p = 0,9036	0,00 (-0,06; 0,05) p = 0,9049		
Zaburzenia psychiczne	OCTAVE Induction 1	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	1 (0,8%)	0,26 (0,02; 4,07)	-0,01 (-0,02; 0,01)	nd.	nd.

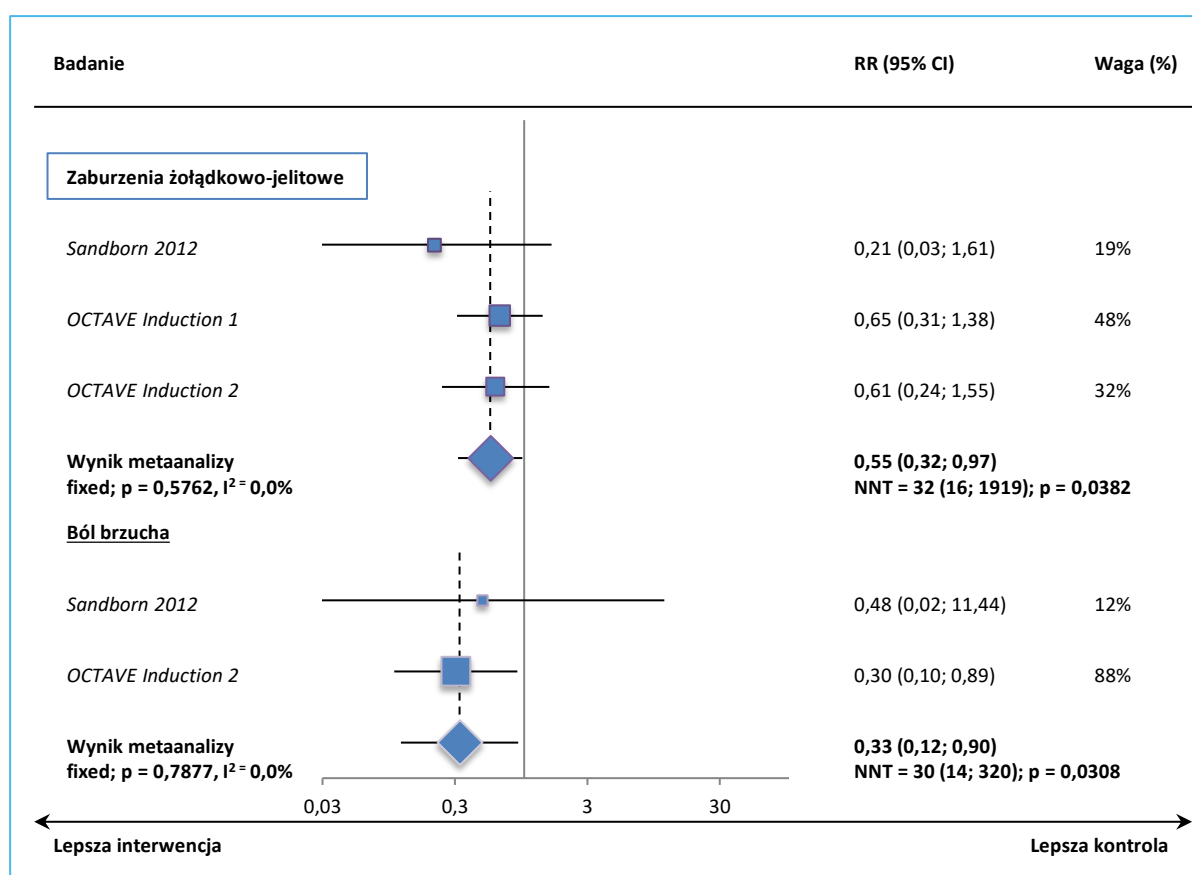
AEs	Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
			N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I,	RR (95% CI)*
	(Pfizer 2016)						p = 0,3345	p = 0,4695		
Depresyjny nastrój	OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	1 (0,8%)	0,26 (0,02; 4,07) p = 0,3345	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4695	nd.	nd.
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03; 18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381	nd.	nd.
Dyzuria	OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03; 18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381	nd.	nd.
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Sandborn 2012 (Pfizer 2014)	8 tygodni	33	1 (3,0%)	48	0 (0,0%)	4,32 (0,18; 102,99) p = 0,3654	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4256	<i>fixed;</i> p = 0,9506, I <sup>2</sup> = 0,0%	3,94 (0,71; 22,02) p = 0,1178
	OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)	8 tygodni	476	15 (3,2%)	122	1 (0,8%)	3,84 (0,51; 28,82) p = 0,1901	<b>0,02 (0,00; 0,05)</b> <b>p = 0,0414</b>		
Wysypka	Sandborn 2012 (Pfizer 2014)	8 tygodni	33	1 (3,0%)	48	0 (0,0%)	4,32 (0,18; 102,99) p = 0,3654	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4256	nd.	nd.
Trądzik	OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)	8 tygodni	476	10 (2,1%)	122	0 (0,0%)	5,42 (0,32; 91,77) p = 0,2421	<b>0,02 (0,00; 0,04)</b> <b>p = 0,0174</b>	nd.	nd.
Łysienie	OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)	8 tygodni	476	5 (1,1%)	122	1 (0,8%)	1,28 (0,15; 10,87) p = 0,8201	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8062	nd.	nd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Różnice w częstości występowania zdarzeń niepożądanych wymagających leczenia były nieistotne statystycznie między wyróżnionymi grupami dla większości z analizowanych zdarzeń.

Metaanaliza danych z pojedynczych prób wykazała, że częstość wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych jest istotnie niższa podczas terapii tofacytynibem w odniesieniu do placebo, RR = 0,55 (95% CI: 0,32; 0,97), NNT = 32 (95% CI: 16; 1919); p = 0,0382. Podobnie, dla bólu brzucha odnotowano znamienne zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego w trakcie terapii TOF 10 mg BID vs PBO, RR = 0,33 (95% 0,12; 0,90), NNT = 30 (95% 14; 320); p = 0,0308.

Wykres 62. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz bólu brzucha, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* i badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



#### 5.6.1.1.6 Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

W próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* ocenie poddano również częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania: perforacji jelit, nieczerniakowego raka skóry oraz

zdarzeń sercowo-naczyniowych. Zdarzenia te były oceniane przez zaślepioną zewnętrzną komisję orzekającą. Informacje te podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 138. AEs specjalnego zainteresowania; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%*)	N	n (%*)			model, p, I <sup>2</sup>	RR (95% CI)
<b>Perforacja jelit</b>									
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03; 18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381	fixed; p = 0,3446, I <sup>2</sup> = 0,0%	0,26 (0,04; 1,84)
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	0 (0,0%)	112	1 (0,9%)	0,09 (0,00; 2,14) p = 0,1351	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4123		p = 0,1776
<b>Nieczerniakowy rak skóry</b>									
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03; 18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381	fixed; p = 0,9934, I <sup>2</sup> = 0,0%	0,78 (0,08; 7,47)
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	1 (0,2%)	112	0 (0,0%)	0,79 (0,03; 19,22) p = 0,8840	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7340		p = 0,8301
<b>Zdarzenia sercowo-naczyniowe</b>									
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	2 (0,4%)	122	0 (0,0%)	1,29 (0,06; 26,68) p = 0,8694	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5257	fixed; p = 0,9931, I <sup>2</sup> = 0,0%	1,30 (0,15; 11,09)
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	2 (0,5%)	112	0 (0,0%)	1,31 (0,06; 27,18) p = 0,8598	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5197		p = 0,8094

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Różnice ryzyka wystąpienia wymienionych zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania pomiędzy grupami TOF 10 mg BID i PBO BID nie przekroczyły zakładanego progu istotności statystycznej, zarówno w pojedynczych badaniach jak i przeprowadzonej metaanalizie.

### Perforacja jelit

W trakcie prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* odnotowano 2 przypadki perforacji jelit. Pierwszy z nich wystąpił u 47-letniego pacjenta przyjmującego TOF 10 mg BID, z zakażeniem cytomegalowirusem oraz wcześniejszym leczeniem azatiopryną w wywiadzie otrzymującym wyjściowo dodatkowo doustny prednizon w dawce 20 mg/dzień. W 39 dniu trwania próby chory doświadczył perforacji jelit (zaklasyfikowanej jako ciężkie zdarzenie niepożądane) i został poddany kolektomii. W opinii badacza przyczyną perforacji jelit było napięcie mechaniczne powstałe w wyniku wysiłku oraz aktywne

WZIG, a samo zdarzenie zaklasyfikowano jako związane z podawanym lekiem oraz jednoczesnym stosowaniem prednizonu. W opinii zewnętrznej komisji orzekającej przyczynami były jednoczesne stosowanie kortykosteroidów, WZIG oraz badanie endoskopowe. Drugi z przypadków wystąpił u 19-letniej kobiety przypisanej do grupy placebo, która po zaplanowanym protokołem badaniu sigmoidoskopowym doświadczyła perforacji jelit w 58 dniu badania *OCTAVE Induction 2*. Pacjentka ta została poddana kolektomii i w stanie stabilnym wypisana po 8 dniach hospitalizacji.

### Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Zdarzenia sercowo-naczyniowe odnotowano u dwóch chorych (po jednym zdarzeniu) z próby *OCTAVE Induction 1* oraz 1 pacjenta (2 zdarzenia) z badania *OCTAVE Induction 2* leczonych TOF 10 mg BID. Pierwszy z pacjentów z próby *OCTAVE Induction 1* był 66-mężczyzną z licznymi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi oraz czynnikami ryzyka ich wystąpienia w wywiadzie; odnotowano u niego ostry zespół wieńcowy w 28 dniu badania, który ustąpił i nie został uznany za związany z przyjmowanym leczeniem. U drugiego z chorych w 24 dniu badania odnotowano przypadek rozwarstwiającego się tętniaka aorty, w następstwie którego w 31 dniu trwania próby wystąpił zgon. W próbie *OCTAVE Induction 2*, zdarzenia sercowo-naczyniowe (zastoinową niewydolność serca zaklasyfikowaną jako SAEs oraz obrzęki obwodowe) odnotowano u 49-letniego chorego z licznymi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie; oba zdarzenia w ocenie badacza zaklasyfikowano jako związane z leczeniem.

#### 5.6.1.1.6.1 Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe

Jako zdarzenia specjalnego zainteresowania traktowano również poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, z ang. *major adverse cardiovascular events*). Dane dotyczące częstości ich występowania zebrano poniżej.

Tabela 139. MACE; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2018*.

AEs	TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5mg BID vs PBO	
	N	n <sup>1</sup> (%)	N	n <sup>1</sup> (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
MACE <sup>2</sup>	938	2 (0,2%)	282	0 (0,0%)	1,51 (0,07; 31,30) p = 0,7910	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4787

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 oceniano na podstawie odsetka chorych z  $\geq 1$  zdarzeniem;

2 nie uwzględniono danych z badania *Sandborn 2012*;

MACE poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (z ang. *major adverse cardiovascular events*).



Ryzyko względne wystąpienia MACE w trakcie leczenia indukującego nie różniło się znamienne pomiędzy grupami TOF 10 mg BID vs PBO BID, RR = 1,51 (95% CI: 0,07; 31,30), p = 0,7910. Przedstawione przez autorów publikacji *Sandborn 2018* różnice wyniosły 0,2 p.p. (95% CI: -1,3; 0,9).

#### 5.6.1.1.6.2 Perforacja żołądkowo-jelitowa

Kolejnym AEs traktowanym jako zdarzenia specjalnego zainteresowania traktowano była perforacja żołądkowo-jelitowa. Dane dotyczące częstości jej występowania zebrano poniżej.

Tabela 140. Perforacja żołądkowo-jelitowa; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2018*.

AEs	TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5mg BID vs PBO	
	N	n <sup>1</sup> (%)	N	n <sup>1</sup> (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
perforacja żołądkowo-jelitowa	938	1 (0,1%)	282	1 (0,4%)	0,30 (0,02; 4,79) p = 0,3949	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5023

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 oceniano na podstawie odsetka chorych z  $\geq 1$  zdarzeniem;

2 nie uwzględniono danych z badania *Sandborn 2012*.

Jak podali autorzy publikacji *Sandborn 2018* przypadek perforacji w obrębie zstępnicy odnotowano u chorego z badania *OCTAVE Induction 1* – zdarzenie to było wynikiem aktywnego zapalenia wynikającego jelita grubego, jednoczesnego stosowania kortykosteroidów oraz przebytego badania endoskopowego.

Nie odnotowano znamienych różnic w częstości występowania perforacji żołądkowo-jelitowych w trakcie leczenia indukującego w grupach TOF 10 mg BID vs PBO BID, RR = 0,30 (95% CI: 0,02; 4,79), p = 0,3949. Raportowane przez autorów publikacji *Sandborn 2018* różnice wyniosły -0,3 p.p. (95% CI: -2,1; 0,4).

#### 5.6.1.1.7 Zdarzenia niepożądane związane z nowotworzeniem

W próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* zwrócono ponadto uwagę na częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z nowotworzeniem raportowanych zgodnie z konwencją MedDRA dotycząca częstości oraz klasyfikacją układów i narządów MedDRA (oceniono występowanie nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych).

Tabela 141. AEs związane z nowotworzeniem; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<b>Gruczolak łagodny</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	1 (0,8%)	0,26 (0,02; 4,07) p = 0,3345	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4695
<b>Rak płaskonabłonkowy</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03; 18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381
<b>Rak podstawnokomórkowy</b>							
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	1 (0,2%)	112	0 (0,0%)	0,79 (0,03; 19,22) p = 0,8840	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7340
<b>Gruczolak okrężnicy</b>							
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	1 (0,2%)	112	0 (0,0%)	0,79 (0,03; 19,22) p = 0,8840	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7340
<b>Nowotwory okrężnicy</b>							
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	0 (0,0%)	112	1 (0,9%)	0,09 (0,00; 2,14) p = 0,1351	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4123
<b>Gruczolak przewodu pokarmowego</b>							
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	1 (0,2%)	112	0 (0,0%)	0,79 (0,03; 19,22) p = 0,8840	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7340

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Prawdopodobieństwo wystąpienia wymienionych nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych w ramionach TOF 10 mg BID vs PBO BID nie różniło się znamienne.

#### 5.6.1.1.7.1 Nowotwory złośliwe

Dodatkowo w abstrakcie *Lichtenstein 2018* przedstawiono informacje na temat odsetka chorych z nowotworami złośliwymi. Dane te zebrano w tabeli niżej.

Tabela 142. Nowotwory złośliwe; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<b>Nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> , <i>OCTAVE Induction 2</i> (Lichtenstein 2018)	8 tygodni	938	2 (0,2%)	282	0 (0%)	1,51 (0,07; 31,30) p = 0,7910	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4787

Nie stwierdzono różnic między TOF 10 mg BID a PBO w częstości występowania nieczerniakowego nowotworu złośliwego skóry. Nie odnotowano przy tym żadnego przypadku nowotworu złośliwego, który nie byłby nieczerniakowym nowotworem złośliwym skóry.

#### Publikacja Sandborn 2018

Kolejną grupę zdarzeń specjalnego zainteresowania ocenianych przez autorów publikacji *Sandborn 2018* stanowiły nowotwory. Dane te zebrano w poniższej tabeli. Dla zdarzeń tych w publikacji źródłowej obliczano wartość różnicę względem placebo podawaną w punktach procentowych.

Tabela 143. Nowotwory; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2018*.

AEs	TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5mg BID vs PBO	
	N	n <sup>1</sup> (%)	N	n <sup>1</sup> (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
nowotwory z wyłączeniem NMSC <sup>2</sup>	938	0 (0,0%)	282	0 (0,0%)	0,30 (0,01; 15,15) p = 0,5485	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
NMSC <sup>2</sup>	938	2 (0,2%)	282	0 (0,0%)	1,51 (0,07; 31,30) p = 0,7910	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4787

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 oceniano na podstawie odsetka chorych z  $\geq 1$  zdarzeniem;

2 nie uwzględniono danych z badania *Sandborn 2012*;

NMSC – nieczerniakowy rak skóry (z ang. *non-melanoma skin cancer*).

Na podstawie danych pochodzących z okresu leczenia indukującego nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania nowotworów z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry lub nieczerniakowego raka skóry w grupie TOF 10 mg BID vs PBO BID. Raportowane przez autorów publikacji *Sandborn 2018* różnice wyniosły odpowiednio 0,0 p.p. (95% CI: 0,0; 0,0) oraz 0,2 p.p. (95% CI: -1,3; 0,9).

#### 5.6.1.1.8 Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami kardiologicznymi

Ponadto w próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* raportowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami kardiologicznymi.

Tabela 144. AEs związane z zaburzeniami kardiologicznymi; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			model, p, I <sup>2</sup>	RR (95% CI)*
<b>Ostry zespół wieńcowy</b>									
<i>OCTAVE Induction 1</i>	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77	0,00	nd.	nd.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			model, p, I <sup>2</sup>	RR (95% CI)*
(Sandborn 2017)						(0,03; 18,87) p = 0,8748	(-0,01; 0,01) p = 0,7381		
<b>Zwężenie tętnicy wieńcowej</b>									
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03; 18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381	nd.	nd.
<b>Dodatkowe skurcze serca</b>									
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03; 18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381	nd.	nd.
<b>Kołatanie serca</b>									
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	3 (0,6%)	122	0 (0,0%)	1,81 (0,09; 34,71) p = 0,6954	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3639	fixed; p = 0,7069, I <sup>2</sup> = 0,0%	1,30 (0,15; 11,07) p = 0,8117
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	1 (0,2%)	112	0 (0,0%)	0,79 (0,03; 19,22) p = 0,8840	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7340		
<b>Bradykardia zatokowa</b>									
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	0 (0,0%)	122	1 (0,8%)	0,09 (0,00; 2,10) p = 0,1322	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4127	nd.	nd.
<b>Tachykardia zatokowa</b>									
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	2 (0,4%)	122	1 (0,8%)	0,51 (0,05; 5,61) p = 0,5840	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6455	nd.	nd.
<b>Częstoskurcz</b>									
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03; 18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381	fixed; p = 0,3446, I <sup>2</sup> = 0,0%	0,26 (0,04; 1,84) p = 0,1776
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	0 (0,0%)	112	1 (0,9%)	0,09 (0,00; 2,14) p = 0,1351	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4123		
<b>Bradykardia</b>									
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	0 (0,0%)	112	1 (0,9%)	0,09 (0,00; 2,14) p = 0,1351	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4123	nd.	nd.
<b>Blok lewej odnogi pęczka Hisa</b>									
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	1 (0,2%)	112	0 (0,0%)	0,79 (0,03; 19,22) p = 0,8840	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7340	nd.	nd.
<b>Zastoinowa niewydolność serca</b>									
OCTAVE Induction 2	8 tygodni	429	1 (0,2%)	112	0 (0,0%)	0,79	0,00	nd.	nd.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			model, p, I <sup>2</sup>	RR (95% CI)*
(Sandborn 2017)						(0,03; 19,22) p = 0,8840	(-0,01; 0,02) p = 0,7340		

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Różnice ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami kardiologicznymi pomiędzy grupami TOF 10 mg BID i PBO BID nie przekroczyły zakładanego progu istotności statystycznej, zarówno w pojedynczych badaniach jak i przeprowadzonych metaanalizach.

### 5.6.1.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Dane dotyczące częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia indukującego odnaleziono dla badań *Sandborn 2012*, *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*. Odnalezione dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 145. SAEs; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* oraz badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I <sup>2</sup>	RR (95% CI)*
<i>Sandborn 2012</i>	12 tygodni	33	2 (6,1%)	48	4 (8,3%)	0,73 (0,14; 3,74) p = 0,7033	-0,02 (-0,14; 0,09) p = 0,6931		
<i>OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)</i>	8 tygodni	476	16 (3,4%)	122	5 (4,1%)	0,82 (0,31; 2,19) p = 0,6930	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,7091	<i>fixed</i> ; p = 0,7655, I <sup>2</sup> = 0,0%	0,64 (0,36; 1,13) p = 0,1256
<i>OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)</i>	8 tygodni	429	18 (4,2%)	112	9 (8,0%)	0,52 (0,24; 1,13) p = 0,0993	-0,04 (-0,09; 0,02) p = 0,1619		

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością w ramionach interwencji i komparatora we włączonych do analizy badaniach. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia SAEs nie wykazała znamienych różnic pomiędzy grupami, RR = 0,64 (95% CI: 0,36; 1,13), p = 0,1256.

Autorzy publikacji *Sandborn 2018* przedstawili również dane dotyczące częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w ramach prób *Sandborn 2012* oraz *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Tabela 146. SAEs; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2018*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5mg BID vs PBO	
		N	n* (%)	N	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>Sandborn 2018</i>		938	36 (3,8%)	282	18 (6,4%)	0,60 (0,35; 1,04) p = 0,0698	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1084

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Podobnie, nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy grupami TOF 10 mg BID vs PBO BID w ryzyku względnym wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, RR = 0,60 (95% CI: 0,35; 1,04), p = 0,0698. Najczęściej występującym SAEs było pogorszenie WZJG.

### 5.6.1.2.1 Ciężkie zdarzenia niepożądane – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej

Wyniki analizy prowadzonej wśród chorych z badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* rekrutowanych z obszaru Azji Wschodniej odnaleziono w publikacji *Motoya 2018* (dane analizowano zbiorczo dla obu badań).

Tabela 147. SAEs – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Motoya 2018</i> )	8 tygodni	95	2 <sup>1</sup> (2,1%)	26	1 <sup>2</sup> (3,8%)	0,55 (0,05; 5,80) p = 0,6169	-0,02 (-0,10; 0,06) p = 0,6672

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 jeden z pacjentów doświadczył 1 SAE (zakażenie *Clostridium difficile*), natomiast u drugiego z chorych odnotowano 2 SAEs (pogorszenie WZJG i pogorszenie stanu ogólnego);

2 u jednego chorego odnotowano ropień odbytu.

Prawdopodobieństwo wystąpienia SAEs nie różniło się znamienne dla porównania TOF 10 mg BID vs PBO BID, RR = 0,55 (95% CI: 0,05; 5,80), p = 0,6169.

### 5.6.1.2.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane spowodowane zakażeniami

Wyniki dotyczące częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych spowodowanych zakażeniami raportowane w próbie *Sandborn 2012* zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 148. SAEs spowodowane zakażeniami; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<i>Sandborn 2012</i>	12 tygodni	33	2 <sup>1</sup> (6,1%)	48	0 (0,0%)	7,21 (0,36; 145,41) p = 0,1977	0,06 (-0,03; 0,15) p = 0,1973

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 u jednego chorego odnotowano ropień odbytu, natomiast u drugiego z chorych odnotowano ropień pooperacyjny.

Jak podali autorzy próby *Sandborn 2012* ciężkie zdarzenia niepożądane wywołane zakażeniami wystąpiły u dwóch pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg 2 × dziennie. Były to odpowiednio ropień pooperacyjny oraz ropień odbytu. Różnice pomiędzy grupami dla prawdopodobieństwa wystąpienia tego punktu końcowego nie były istotne statystycznie, RR = 7,21 (95% CI: 0,36; 145,41), p = 0,1977.

### 5.6.1.2.3 Ciężkie zdarzenia niepożądane wymagające leczenia

W dokumentach *Pfizer 2014*, *Pfizer 2016* i *Pfizer 2016a* odnaleziono informacje na temat częstości poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych wymagających leczenia występujących w próbach *Sandborn 2012*, *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* raportowanych zgodnie z konwencją MedDRA dotycząca częstości oraz klasyfikacja układów i narządów MedDRA.

W dokumentach *Pfizer 2016* i *Pfizer 2016a* zaznaczono, że uwzględniono zdarzenia z bazy danych badania, nawet te, które wystąpiły po podaniu ostatniej dawki badanego leku, natomiast analiza przedstawiona w dokumencie *Pfizer 2014* obejmuje ≤ 999 dni po ostatniej dawce badanego leku.

Dane te podsumowano w tabeli poniżej, a w ostatniej kolumnie zamieszczono również wyniki metaanalizy własnej prawdopodobieństwa wystąpienia ocenianych punktów końcowych. W przypadku uzyskania istotnych statystycznie różnic dodatkowo wynik przedstawiano w postaci wykresu.

Tabela 149. SAEs wymagające leczenia; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* oraz badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

AEs	Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
			N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I <sup>2</sup> ,	RR (95% CI)*
<b>Zaburzenia krwi i układu limfatycznego</b>	<i>OCTAVE Induction 2</i> (Pfizer 2016a)	8 tygodni	429	0 (0,0%)	112	1 (0,9%)	0,09 (0,00; 2,14) p = 0,1351	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4123	nd.	nd.
Niedokrwistość	<i>OCTAVE Induction 2</i> (Pfizer 2016a)	8 tygodni	429	0 (0,0%)	112	1 (0,9%)	0,09 (0,00; 2,14) p = 0,1351	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4123	nd.	nd.
<b>Zaburzenia serca</b>	<i>OCTAVE Induction 1</i> (Pfizer 2016)	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03; 18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381	<i>fixed</i> ; p = 0,9934, I <sup>2</sup> = 0,0%	0,78 (0,08; 7,47) p = 0,8301
	<i>OCTAVE Induction 2</i> (Pfizer 2016a)	8 tygodni	429	1 (0,2%)	112	0 (0,0%)	0,79 (0,03; 19,22) p = 0,8840	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7340		
Zastoinowa niewydolność serca	<i>OCTAVE Induction 2</i> (Pfizer 2016a)	8 tygodni	429	1 (0,2%)	112	0 (0,0%)	0,79 (0,03; 19,22) p = 0,8840	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7340	nd.	nd.
Ostry zespół wieńcowy	<i>OCTAVE Induction 1</i> (Pfizer 2016)	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03; 18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381	nd.	nd.
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>	<i>Sandborn 2012</i> (Pfizer 2014)	12 tygodni	33	1 (3,0%)	48	3 (6,3%)	0,48 (0,05; 4,46) p = 0,5226	-0,03 (-0,12; 0,06) p = 0,4835	<i>fixed</i> ; p = 0,9098, I <sup>2</sup> = 0,0%	0,57 (0,26; 1,23) p = 0,1501
	<i>OCTAVE Induction 1</i> (Pfizer 2016)	8 tygodni	476	6 (1,3%)	122	2 (1,6%)	0,77 (0,16; 3,76) p = 0,7457	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,7633		
	<i>OCTAVE Induction 2</i> (Pfizer 2016a)	8 tygodni	429	12 (2,8%)	112	6 (5,4%)	0,52 (0,20; 1,36) p = 0,1835	-0,03 (-0,07; 0,02) p = 0,2598		
Pogorszenie WZJG	<i>Sandborn 2012</i> (Pfizer 2014)	12 tygodni	33	1 (3,0%)	48	3 (6,3%)	0,48 (0,05; 4,46) p = 0,5226	-0,03 (-0,12; 0,06) p = 0,4835	<i>fixed</i> ; p = 0,9735, I <sup>2</sup> = 0,0%	0,55 (0,23; 1,32) p = 0,1786
	<i>OCTAVE Induction 1</i> (Pfizer 2016)	8 tygodni	476	5 (1,1%)	122	2 (1,6%)	0,64 (0,13; 3,26) p = 0,5920	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6351		
	<i>OCTAVE Induction 2</i> (Pfizer 2016a)	8 tygodni	429	8 (1,9%)	112	4 (3,6%)	0,52 (0,16; 1,70) p = 0,2813	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3617		
Perforacja jelit	<i>OCTAVE Induction 1</i> (Pfizer 2016)	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03; 18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381	<i>fixed</i> ; p = 0,3446, I <sup>2</sup> = 0,0%	0,26 (0,04; 1,84) p = 0,1776
	<i>OCTAVE Induction 2</i> (Pfizer 2016a)	8 tygodni	429	0 (0,0%)	112	1 (0,9%)	0,09 (0,00; 2,14) p = 0,1351	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4123		
Ból brzucha	<i>OCTAVE Induction 2</i>	8 tygodni	429	2 (0,5%)	112	0 (0,0%)	1,31 (0,06; 27,18)	0,00 (-0,01; 0,02)	nd.	nd.



AEs	Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
			N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I <sup>2</sup> ,	RR (95% CI)*
	(Pfizer 2016a)						p = 0,8598	p = 0,5197		
Przetoka odbytu	OCTAVE Induction 2 (Pfizer 2016a)	8 tygodni	429	0 (0,0%)	112	1 (0,9%)	0,09 (0,00; 2,14) p = 0,1351	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4123	nd.	nd.
Zaparcie	OCTAVE Induction 2	8 tygodni	429	1 (0,2%)	112	0 (0,0%)	0,79 (0,03; 19,22) p = 0,8840	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7340	nd.	nd.
Choroba Crohna	OCTAVE Induction 2 (Pfizer 2016a)	8 tygodni	429	1 (0,2%)	112	0 (0,0%)	0,79 (0,03; 19,22) p = 0,8840	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7340	nd.	nd.
Ból odbytu	OCTAVE Induction 2 (Pfizer 2016a)	8 tygodni	429	1 (0,2%)	112	0 (0,0%)	0,79 (0,03; 19,22) p = 0,8840	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7340	nd.	nd.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03; 18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381	<i>fixed</i> ; p = 0,8130, I <sup>2</sup> = 0,0%	1,04 (0,12; 9,28) p = 0,9697
	OCTAVE Induction 2 (Pfizer 2016a)	8 tygodni	429	2 (0,5%)	112	0 (0,0%)	1,31 (0,06; 27,18) p = 0,8598	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5197		
Astenia	OCTAVE Induction 2 (Pfizer 2016a)	8 tygodni	429	1 (0,2%)	112	0 (0,0%)	0,79 (0,03; 19,22) p = 0,8840	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7340	nd.	nd.
Dreszcze	OCTAVE Induction 2 (Pfizer 2016a)	8 tygodni	429	1 (0,2%)	112	0 (0,0%)	0,79 (0,03; 19,22) p = 0,8840	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7340	nd.	nd.
Złe samopoczucie	OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03; 18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381	nd.	nd.
Zaburzenia układu immunologicznego	Sandborn 2012 (Pfizer 2014)	12 tygodni	33	1 (3,0%)	48	0 (0,0%)	4,32 (0,18; 102,99) p = 0,3654	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4256	<i>fixed</i> ; p = 0,4516, I <sup>2</sup> = 0,0%	2,00 (0,25; 15,83) p = 0,5123
	OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03; 18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381		
Nadwrażliwość na leki	Sandborn 2012 (Pfizer 2014)	12 tygodni	33	1 (3,0%)	48	0 (0,0%)	4,32 (0,18; 102,99) p = 0,3654	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4256	<i>fixed</i> ; p = 0,4516, I <sup>2</sup> = 0,0%	2,00 (0,25; 15,83) p = 0,5123
	OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03; 18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381		
Infekcje i zakażenia	Sandborn 2012 (Pfizer 2014)	12 tygodni	33	2 (6,1%)	48	0 (0,0%)	7,21 (0,36; 145,41) p = 0,1977	0,06 (-0,03; 0,15) p = 0,1973	<i>fixed</i> ; p = 0,6020, I <sup>2</sup> = 0,0%	3,14 (0,61; 16,16) p = 0,1703

AEs	Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
			N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I <sup>2</sup> ,	RR (95% CI)*
Czyrak	<i>OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)</i>	8 tygodni	476	6 (1,3%)	122	0 (0,0%)	3,35 (0,19; 59,10) p = 0,4087	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1068	nd.	nd.
	<i>OCTAVE Induction 2 (Pfizer 2016a)</i>	8 tygodni	429	1 (0,2%)	112	0 (0,0%)	0,79 (0,03; 19,22) p = 0,8840	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7340		
	<i>OCTAVE Induction 2 (Pfizer 2016a)</i>	8 tygodni	429	1 (0,2%)	112	0 (0,0%)	0,79 (0,03; 19,22) p = 0,8840	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7340		
Ropień odbytu	<i>Sandborn 2012 (Pfizer 2014)</i>	8 tygodni	33	1 (3,0%)	48	0 (0,0%)	4,32 (0,18; 102,99) p = 0,3654	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4256	<i>fixed</i> ; p = 0,4516, I <sup>2</sup> = 0,0%	2,00 (0,25; 15,83) p = 0,5123
	<i>OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)</i>	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03; 18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381		
Lipodystrofia (Cellulitis)	<i>OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)</i>	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03; 18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381	nd.	nd.
Infekcja <i>Clostridium difficile</i>	<i>OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)</i>	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03; 18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381	nd.	nd.
Infekcja gorączkowa	<i>OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)</i>	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03; 18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381	nd.	nd.
Zapalenie ucha zewnętrznego	<i>OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)</i>	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03; 18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381	nd.	nd.
Zapalenie płuc	<i>OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)</i>	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03; 18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381	nd.	nd.
Ropień pooperacyjny	<i>Sandborn 2012 (Pfizer 2014)</i>	12 tygodni	33	1 (3,0%)	48	0 (0,0%)	4,32 (0,18; 102,99) p = 0,3654	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4256	nd.	nd.
Urazy, zatrucia i powikłania procedur	<i>OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)</i>	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	1 (0,8%)	0,26 (0,02; 4,07) p = 0,3345	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4695	<i>fixed</i> ; p = 0,4296, I <sup>2</sup> = 0,0%	0,61 (0,09; 4,09) p = 0,6093
	<i>OCTAVE Induction 2 (Pfizer 2016a)</i>	8 tygodni	476	2 (0,5%)	112	0 (0,0%)	1,31 (0,06; 27,18) p = 0,8598	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5197		
Złamanie kości udowej	<i>OCTAVE Induction 2 (Pfizer 2016a)</i>	8 tygodni	429	1 (0,2%)	112	0 (0,0%)	0,79 (0,03; 19,22) p = 0,8840	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7340	nd.	nd.
Złamanie biodra	<i>OCTAVE Induction 2 (Pfizer 2016a)</i>	8 tygodni	429	1 (0,2%)	112	0 (0,0%)	0,79 (0,03; 19,22) p = 0,8840	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7340	nd.	nd.

AEs	Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
			N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I <sup>2</sup> ,	RR (95% CI)*
Ugryzienie przez zwierzęta	OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)	8 tygodni	476	0 (0,0%)	122	1 (0,8%)	0,09 (0,00; 2,10) p = 0,1322	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4127	nd.	nd.
Wspólne urazy (?)	OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03; 18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381	nd.	nd.
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03; 18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381	nd.	nd.
Ból stawów	OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03; 18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381	nd.	nd.
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i zaburzenia piersi</b>	OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)	8 tygodni	476	0 (0,0%)	122	1 (0,8%)	0,09 (0,00; 2,10) p = 0,1322	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4127	nd.	nd.
Torbiel	OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	1 (0,8%)	0,26 (0,02; 4,07) p = 0,3345	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4695	nd.	nd.
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Sandborn 2012 (Pfizer 2014)	12 tygodni	33	0 (0,0%)	48	1 (2,1%)	0,48 (0,02; 11,44) p = 0,6504	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5166	nd.	nd.
Udar niedokrwienny	Sandborn 2012 (Pfizer 2014)	12 tygodni	33	0 (0,0%)	48	1 (2,1%)	0,48 (0,02; 11,44) p = 0,6504	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5166	nd.	nd.
<b>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)	8 tygodni	476	0 (0,0%)	122	1 (0,8%)	0,09 (0,00; 2,10) p = 0,1322	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4127	nd.	nd.
Zator tętnicy płucnej	OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)	8 tygodni	476	0 (0,0%)	122	1 (0,8%)	0,09 (0,00; 2,10) p = 0,1322	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4127	nd.	nd.
<b>Zaburzenia tkanki skórnej i podskórnej</b>	OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03; 18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381	nd.	nd.
Wykwity polekowe	OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03; 18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381	nd.	nd.
<b>Zaburzenia naczyń</b>	OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)	8 tygodni	476	2 (0,4%)	122	0 (0,0%)	1,29 (0,06; 26,68) p = 0,8694	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5257	<i>fixed;</i> p = 0,8262, I <sup>2</sup> = 0,0%	1,04 (0,12; 9,26) p = 0,9725
	OCTAVE Induction 2 (Pfizer 2016a)	8 tygodni	429	1 (0,2%)	112	0 (0,0%)	0,79 (0,03; 19,22) p = 0,8840	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7340		

AEs	Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
			N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I <sup>2</sup> ,	RR (95% CI)*
Nadciśnienie	<i>OCTAVE Induction 2 (Pfizer 2016a)</i>	8 tygodni	429	1 (0,2%)	112	0 (0,0%)	0,79 (0,03; 19,22) p = 0,8840	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7340	nd.	nd.
Rozwarstwienie aorty	<i>OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)</i>	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03; 18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381	nd.	nd.
Czasowe zapalenie tętnic	<i>OCTAVE Induction 1 (Pfizer 2016)</i>	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03; 18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381	nd.	nd.
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	<i>OCTAVE Induction 2 (Pfizer 2016a)</i>	8 tygodni	429	0 (0,0%)	112	1 (0,9%)	0,09 (0,00; 2,14) p = 0,1351	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4123	nd.	nd.
Odwodnienie	<i>OCTAVE Induction 2 (Pfizer 2016a)</i>	8 tygodni	429	0 (0,0%)	112	1 (0,9%)	0,09 (0,00; 2,14) p = 0,1351	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4123	nd.	nd.
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	<i>OCTAVE Induction 2 (Pfizer 2016a)</i>	8 tygodni	429	1 (0,2%)	112	1 (0,9%)	0,26 (0,02; 4,14) p = 0,3409	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4727	nd.	nd.
Gruczolak okrężnicy	<i>OCTAVE Induction 2 (Pfizer 2016a)</i>	8 tygodni	429	1 (0,2%)	112	0 (0,0%)	0,79 (0,03; 19,22) p = 0,8840	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7340	nd.	nd.
Nowotwory okrężnicy	<i>OCTAVE Induction 2 (Pfizer 2016a)</i>	8 tygodni	429	0 (0,0%)	112	1 (0,9%)	0,09 (0,00; 2,14) p = 0,1351	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4123	nd.	nd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku wszystkich uwzględnionych w analizie zdarzeń niepożądanych wymagających leczenia odnotowane różnice częstości ich występowania pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie. Spośród nich w grupie TOF 10 mg BID najczęściej odnotowywano zaburzenia żołądkowo-jelitowe, pogorszenie WZJG, infekcje i zakażenia.

### 5.6.1.3 Zakażenia

Analizę częstości występowania zakażeń w badaniach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* przedstawiono w publikacji *Sandborn 2017*. Dodatkowe informacje odnaleziono w doniesieniu konferencyjnym *Winthrop 2018a*. Dane te podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 150. Zakażenia; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I <sup>2</sup>	RR (95% CI)*
<b>Jakiegokolwiek zakażenia</b>									
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	111 (23,3%)	122	19 (15,6%)	1,50 (0,96; 2,33) p = 0,0748	<b>0,08</b> <b>(0,00; 0,15)</b> <b>p = 0,0422</b>	<i>fixed</i> ; p = 0,5042, I <sup>2</sup> = 0,0%	1,36 (0,98; 1,88) p = 0,0671
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	78 (18,2%)	112	17 (15,2%)	1,20 (0,74; 1,94) p = 0,4625	0,03 (-0,05; 0,11) p = 0,4375		
<b>Ciężkie zakażenia<sup>1</sup></b>									
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	6 (1,3%)	122	0 (0,0%)	3,35 (0,19; 59,10) p = 0,4087	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1068	<i>fixed</i> ; p = 0,4978, I <sup>2</sup> = 0,0%	2,07 (0,26; 16,52) p = 0,4913
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	1 (0,2%)	112	0 (0,0%)	0,79 (0,03; 19,22) p = 0,8840	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7340		
<b>Zakażenia <i>H. zoster</i></b>									
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	476	3 (0,6%)	122	1 (0,8%)	0,77 (0,08; 7,33) p = 0,8193	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8321	<i>fixed</i> ; p = 0,7802, I <sup>2</sup> = 0,0%	0,95 (0,16; 5,74) p = 0,9558
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	2 (0,5%)	112	0 (0,0%)	1,31 (0,06; 27,18) p = 0,8598	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5197		
<b>Zakażenia oportunistyczne<sup>2</sup></b>									
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	429	1 (0,2%)	112	0 (0,0%)	0,79 (0,03; 19,22) p = 0,8840	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7340	nd.	nd.
<i>OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2</i>	8 tygodni	938	3	282	0 (0%)	2,11 (0,11; 40,72)	0,00 (0,00; 0,01)	nd.	nd.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I <sup>2</sup>	RR (95% CI)*
( <i>Winthrop 2018a</i> )			(0,3%) <sup>^</sup>			p = 0,6211	p = 0,3163		

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> stwierdzono 1 przypadek zakażenia oportunistycznego niebędącego zakażeniem *H. zoster*;

1 poważne zakażenia, definiowane jako każde zakażenie wymagające hospitalizacji lub wymagające pozajelitowego leczenia przeciwbakteryjnego lub zakażenie spełniające inne kryteria, które wymagają sklasyfikowania jako ciężkie zdarzenie niepożądane;

2 punkt końcowy oceniany przez zaślepioną zewnętrzną komisję orzekającą; zakażenie oportunistyczne spełniało kryteria: 1) pacjent z gorączką, złym samopoczuciem lub jego nasileniem, leukopenią, neuropatią lub objawami choroby narządowej (np. zapalenia siatkówki, zapalenia płuc, zapalenia wątroby, zapalenia nerek itp.) oraz 2) udowodnioną replikacją wirusa cytomegalii we krwi (potwierdzoną wynikami badania PCR, testem antygenowym lub wynikiem namnażania) lub dowody na histologiczną obecność wirusa cytomegalii w próbce tkanki.

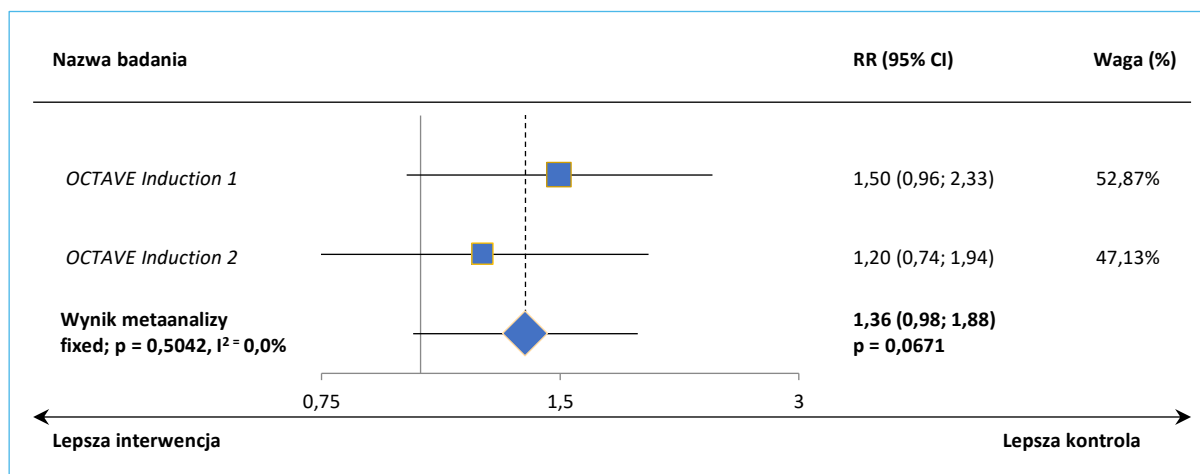
W badaniach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* częstość występowania zakażeń była wyższa w grupie TOF 10 mg BID (odpowiednio 23,3% i 18,2%) w porównaniu do grupy PBO BID (15,6% i 15,2%). W wyniku przeprowadzonej metaanalizy (wykorzystano model *fixed*,  $p = 0,5042$ ) potwierdzono, że odnotowane pomiędzy grupami różnice nie były znamienne, RR = 1,36 (95% CI: 0,98; 1,88),  $p = 0,0671$ .

Ciężkie zakażenia odnotowano wyłącznie wśród pacjentów przyjmujących tofacytynib w dawce 10 mg 2 × dziennie, odpowiednio u 6 (1,3%) chorych w próbie *OCTAVE Induction 1* oraz u 1 (0,2%) pacjenta w próbie *OCTAVE Induction 2*. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia ciężkiego zakażenia (przeprowadzono z zastosowaniem modelu *fixed*,  $p = 0,4978$ ) wykazała brak istotnych statystycznie różnic między grupami TOF 10 mg BID vs PBO BID dla ocenianego punktu końcowego, RR = 2,07 (95% CI: 0,26; 16,52),  $p = 0,4913$ .

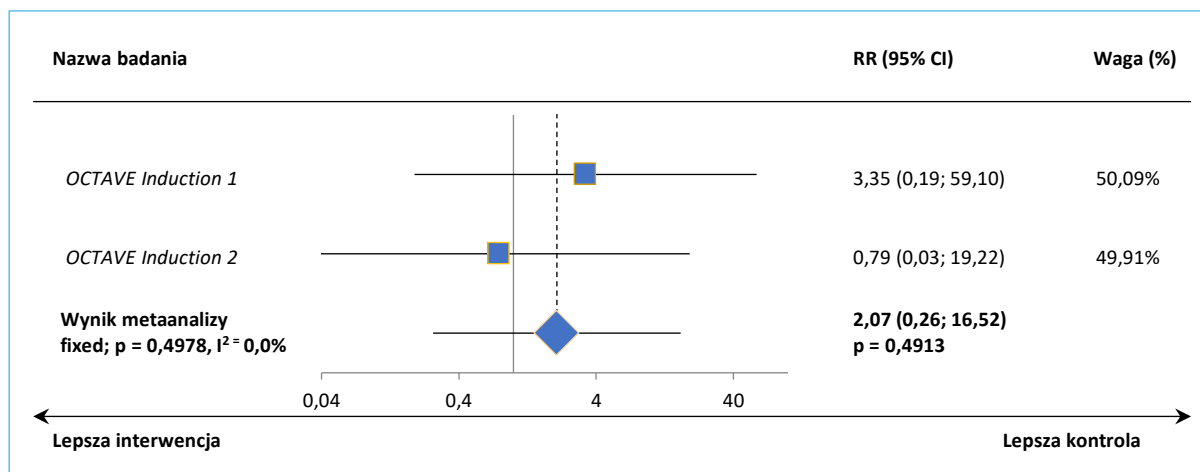
Zakażenia spowodowane *Herpes zoster* obserwowano u 3 (0,6%) pacjentów próbie *OCTAVE Induction 1* oraz u 2 (0,5%) pacjentów w próbie *OCTAVE Induction 2* leczonych TOF 10 mg BID oraz u 1 (0,8%) chorego z próby *OCTAVE Induction 1* przyjmującego PBO BID. Odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były znamienne, RR = 0,95 (95% CI: 0,16; 5,74),  $p = 0,9558$ .

W trakcie leczenia indukującego tofacytynibem w dawce 10 mg 2 × dziennie stwierdzono jeden przypadek cytomegalowirusowego zapalenia jelita grubego u jednego pacjenta z próby *OCTAVE Induction 2*, który spełnił kryteria zakażenia oportunistycznego. Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Winthrop 2018a* podano informacje na temat częstości zakażeń oportunistycznych dla obu analizowanych prób łącznie – na podstawie danych można stwierdzić, że różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

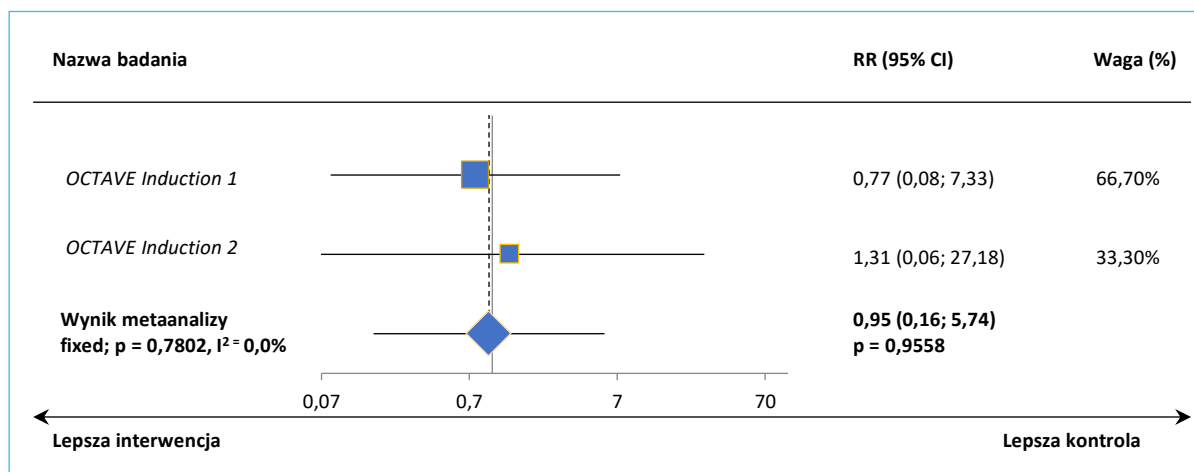
Wykres 63. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia jakiegokolwiek zakażenia, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



Wykres 64. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia ciężkiego zakażenia, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



Wykres 65. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zakażenia *H. zoster*, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



Autorzy publikacji *Sandborn 2018* oceniali również częstość występowania zakażeń jako zdarzeń specjalnego zainteresowania. Dane te zebrano w poniższej tabeli. Dla zdarzeń tych w publikacji źródłowej obliczano wartość różnicę względem placebo podawaną w punktach procentowych.

Tabela 151. Zakażenia; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2018*.

AEs	TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5mg BID vs PBO	
	N	n <sup>1</sup> (%)	N	n <sup>1</sup> (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
ciężkie zakażenia	938	8 (0,9%)	282	0 (0,0%)	5,12 (0,30; 88,49) p = 0,2610	<b>0,01 (0,00; 0,02)</b> <b>p = 0,0318</b>
zakażenia <i>H. zoster</i>	938	6 (0,6%)	282	1 (0,4%)	1,80 (0,22; 14,92) p = 0,5842	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5165
zakażenia oportunistyczne <sup>2</sup>	938	3 (0,3%)	282	0 (0,0%)	2,11 (0,11; 40,72) p = 0,6211	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3163
zakażenia oportunistyczne z wyłączeniem <i>H. zoster</i> <sup>2</sup>	938	1 (0,1%)	282	0 (0,0%)	0,90 (0,04; 22,13) p = 0,9508	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,7050

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 oceniano na podstawie odsetka chorych z  $\geq 1$  zdarzeniem;

2 nie uwzględniono danych z badania *Sandborn 2012*.

Dla żadnego z analizowanych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku względnym ich wystąpienia w grupie TOF 10 mg BID vs PBO BID. Raportowane przez autorów publikacji *Sandborn 2018* różnice względem PBO wyniosły 0,9 p.p. (95% CI: -0,4; 1,7) dla ciężkich zakażeń, 0,3 p.p. (95% CI: -1,3; 1,2) dla zakażeń *H. zoster*, 0,3 p.p. (95% CI: -1,2; 1,1) dla zakażeń oportunistycznych oraz 0,1 p.p. (95% CI: -0,4; 0,7) dla zakażeń oportunistycznych z wyłączeniem zakażeń *H. zoster*.



Przypadek zakażenia oportunistycznego innego niż zakażenie H. zoster (zakażenie cytomegalowirusem) odnotowano u jednego pacjenta z próby *OCTAVE Induction 1* z grupy TOF 10 mg BID.

### 5.6.1.3.1 Zakażenia – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej

W publikacji *Motoya 2018* przedstawiono wyniki analizy częstości występowania zakażeń w podgrupach chorych z badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* rekrutowanych z obszaru Azji Wschodniej (dane analizowano zbiorczo dla obu badań).

Tabela 152. Zakażenia – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<b>Jakiegokolwiek zakażenia</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Motoya 2018</i> )	8 tygodni	95	21 (22,1%)	26	3 (11,5%)	1,92 (0,62; 5,93) p = 0,2592	0,11 (-0,04; 0,25) p = 0,1630
<b>Zakażenia <i>H. zoster</i></b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Motoya 2018</i> )	8 tygodni	95	1 (1,1%)	26	0 (0,0%)	0,84 (0,04; 20,13) p = 0,9164	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7154
<b>Ciężkie zakażenia</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Motoya 2018</i> )	8 tygodni	95	1 (1,1%)	26	0 (0,0%)	0,84 (0,04; 20,13) p = 0,9164	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7154
<b>Zakażenia oportunistyczne<sup>1</sup></b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Motoya 2018</i> )	8 tygodni	95	1 (1,1%)	26	0 (0,0%)	0,84 (0,04; 20,13) p = 0,9164	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7154

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>1</sup> punkt końcowy oceniany przez zaślepioną zewnętrzną komisję orzekającą; zakażenie oportunistyczne *H. zoster* spełniało kryteria: 1) pacjent z wysypką grudkowo-plamistą lub wysypką pęcherzykową obejmującą wiele dermatomów (sąsiednich lub nie) lub jakąkolwiek wysypką obejmującą wiele dermatomów z towarzyszącym bólem, choroba wewnątrzgałkowa diagnozowana przez okulistę jako półpaśiec lub dowody na obecność choroby rozproszonej (zapalenia mózgu, zapalenia płuc, wysypki rozproszonej itp.) oraz 2) w przypadku innej postaci choroby niż dotycząca skóry lub gałki ocznej wykazanie obecności wirusa *H. zoster* w pobranej próbce, w materiale uzyskanym dzięki namnażaniu, za pomocą PCR lub w badaniu mikroskopowym; zakażenia *H. zoster* spełniające kryteria zakażenia oportunistycznego klasyfikowano jako: postać rozsianą, postać z zajęciem wielu dermatomów (dermatomy nie sąsiednie lub > 2 sąsiednie) lub jako postać z zajęciem dwóch sąsiadujących dermatomów.

Ogółem, podobnie jak w przypadku analizy głównej z prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*, częstość występowania zakażeń była wyższa wśród pacjentów z grupy TOF 10 mg BID vs PBO BID: 22,1% vs 11,5%, a odnotowane różnice nie były istotne statystycznie, RR = 1,92 (95% CI: 0,62; 5,93), p = 0,2592.

Wśród pacjentów pochodzących z Azji Wschodniej przyjmujących tofacytynib w dawce 10 mg 2 × dziennie odnotowano jeden przypadek ciężkiego zakażenia (zakażenie *Clostridium difficile*). Dodatkowo wśród pacjentów z grupy TOF 10 mg BID odnotowano jeden przypadek zakażenia *H. zoster* zaklasyfikowany jako zakażenie oportunistyczne (na podstawie zajęcia wielu dermatomów) – zdarzenie to zaklasyfikowano jako nieciężkie AE, o umiarkowanym nasileniu, a pacjent nie przerwał przyjmowania leku i ukończył badanie.

### 5.6.1.3.2 Ciężkie zakażenia

W publikacji *Sandborn 2017* przedstawiono również analizę częstości występowania ciężkich zakażeń w badaniach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*. Dane te podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 153. Ciężkie zakażenia; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<b>Ropień odbytu</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> ( <i>Sandborn 2017</i> )	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03; 18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381
<b>Zapalenie tkanki łącznej</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> ( <i>Sandborn 2017</i> )	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03; 18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381
<b>Zakażenie <i>Clostridium difficile</i></b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> ( <i>Sandborn 2017</i> )	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03; 18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381
<b>Infekcja gorączkowa</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> ( <i>Sandborn 2017</i> )	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03; 18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381
<b>Zapalenie ucha zewnętrznego</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> ( <i>Sandborn 2017</i> )	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03; 18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381
<b>Zapalenie płuc</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> ( <i>Sandborn 2017</i> )	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03; 18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381
<b>Czyrak</b>							
<i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Sandborn 2017</i> )	8 tygodni	429	1 (0,2%)	112	0 (0,0%)	0,79 (0,03; 19,22) p = 0,8840	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7340

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ciężkie zakażenia odnotowano wyłącznie wśród pacjentów przyjmujących tofacytynib w dawce 10 mg 2 × dziennie, odpowiednio u 6 (1,3%) chorych w próbie *OCTAVE Induction 1* oraz u 1 (0,2%) pacjenta w próbie *OCTAVE Induction 2*. Zakażenia te obejmowały: ropień odbytu, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie *Clostridium difficile*, infekcję gorączkową, zapalenie ucha zewnętrznego, zapalenie płuc i czyrak.

### 5.6.1.3.3 Zakażenia *H. zoster*

W badaniach klinicznych tofacytynibu obserwowano reaktywację wirusa oraz przypadki reaktywacji wirusa z grupy *Herpes* (np. półpasiec) (*ChPL Xeljanz 2018*). Autorzy publikacji *Sandborn 2017* przedstawili dane dotyczące częstości występowania zakażenia wirusem półpaśca w trakcie prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Tabela 154. Zakażenia *H. zoster*; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Wynik metaanalizy	
		N	n (%)	N	n (%)			Model, p, I <sup>2</sup>	RR (95% CI)*
<b>Półpasiec ogółem</b>									
<i>OCTAVE Induction 1</i> ( <i>Sandborn 2017</i> )	8 tygodni	476	3 (0,6%)	122	1 (0,8%)	0,77 (0,08; 7,33) p = 0,8193	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8321	<i>fixed</i> ; p = 0,7802, I <sup>2</sup> = 0,0%	0,95 (95% CI: 0,16; 5,74), p = 0,9558
<i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Sandborn 2017</i> )	8 tygodni	429	2 (0,5%)	112	0 (0,0%)	1,31 (0,06; 27,18) p = 0,8598	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5197		
<b>Półpasiec obejmujący wiele dermatomów (nieprzylegający do &gt; 2 dermatomów)</b>									
<i>OCTAVE Induction 1</i> ( <i>Sandborn 2017</i> )	8 tygodni	476	1 (0,2%)	122	0 (0,0%)	0,77 (0,03; 18,87) p = 0,8748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7381	nd.	nd.
<b>Postać rozsiana (skórna) półpaśca</b>									
<i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Sandborn 2017</i> )	8 tygodni	429	1 (0,2%)	112	0 (0,0%)	0,79 (0,03; 19,22) p = 0,8840	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7340	nd.	nd.

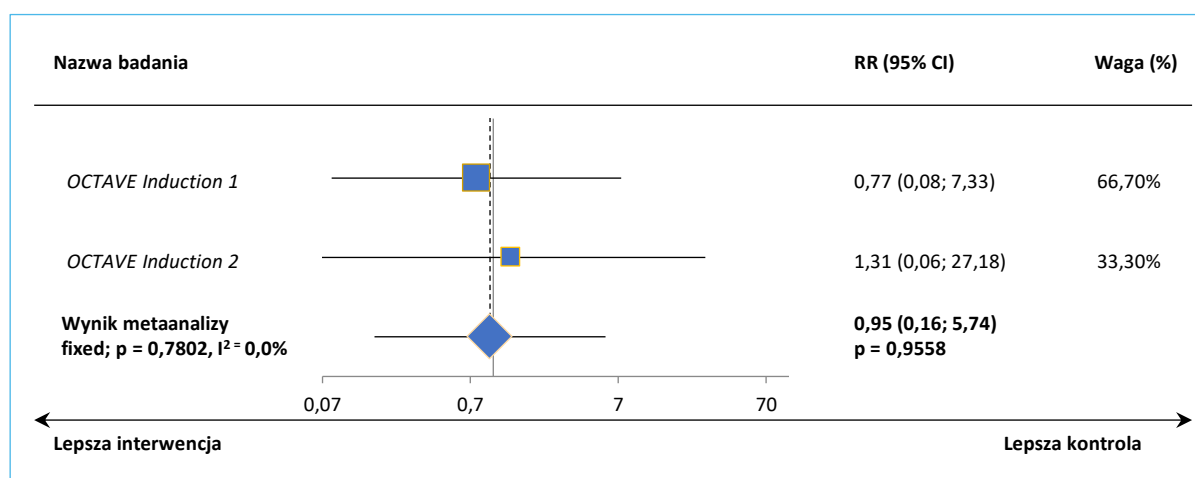
\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* odnotowano łącznie 5 przypadków zakażenia *H. zoster* wśród chorych z grupy TOF 10 mg BID oraz 1 przypadek u chorego z grupy PBO BID. Prawdopodobieństwo wystąpienia zakażenia *H. zoster* nie różniło się znacząco w grupie interwencji w porównaniu do kontroli, RR = 0,95 (95% CI: 0,16; 5,74), p = 0,9558 (metaanaliza przeprowadzona w oparciu o model *fixed*, p = 0,7802).

Dodatkowo, u jednego pacjenta z próby *OCTAVE Induction 1* odnotowano przypadek postaci półpaśca obejmującej wiele dermatomów, a u jednego chorego z próby *OCTAVE Induction 2* przypadek postaci rozsianej półpaśca.

Nie odnotowano przypadków zakażenia *H. zoster* prowadzących do przerwania leczenia lub przypadków zakażenia *H. zoster* zaklasyfikowanych jako ciężkie zdarzenie niepożądane, a także żadnego przypadku półpaśca obejmującego trzewia.

Wykres 66. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zakażenia *H. zoster*; leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



#### 5.6.1.4 Zmiana parametrów laboratoryjnych

##### 5.6.1.4.1 Odsetek chorych ze zmianą parametrów laboratoryjnych

W próbie *Sandborn 2012* obszernej analizie poddano częstość występowania zmian wartości dla poszczególnych parametrów laboratoryjnych (hematologicznych, biochemicznych oraz analizy moczu). Dane te opisano w publikacji *Sandborn 2012* oraz w dokumencie *Pfizer 2014*. Wyniki dotyczące częstości występowania zmian wartości dla niektórych parametrów laboratoryjnych raportowano także w badaniach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Tabela 155. Ocena zmian parametrów laboratoryjnych; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* i badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<b>neutrofile &lt; 1500 komórek/mm<sup>3</sup></b>							
<i>Sandborn 2012</i>	8 tygodni	33	1 (3,0%)	48	0 (0,0%)	4,32 (0,18; 102,99) $p = 0,3654$	0,03 (-0,04; 0,10)

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
							p = 0,4256
<b>neutrofile &lt; 0,8 × DGN</b>							
<i>Sandborn 2012 (Pfizer 2014)</i>	8 tygodni	33	2 (6,1%)	47	1 (2,1%)	2,85 (0,27; 30,13) p = 0,3844	0,04 (-0,05; 0,13) p = 0,3983
<b>neutrofile &gt; 1,2 × GGN</b>							
<i>Sandborn 2012 (Pfizer 2014)</i>	8 tygodni	33	6 (18,2%)	47	6 (12,8%)	1,42 (0,50; 4,03) p = 0,5053	0,05 (-0,11; 0,22) p = 0,5137
<b>bazofile &gt; 1,2 × GGN</b>							
<i>Sandborn 2012 (Pfizer 2014)</i>	8 tygodni	33	1 (3,0%)	47	1 (2,1%)	1,42 (0,09; 21,97) p = 0,8000	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,8048
<b>eozynofile &gt; 1,2 × GGN</b>							
<i>Sandborn 2012 (Pfizer 2014)</i>	8 tygodni	33	0 (0,0%)	47	4 (8,5%)	0,16 (0,01; 2,82) p = 0,2088	-0,09 (-0,18; 0,01) p = 0,0694
<b>monocyty &gt; 1,2 × GGN</b>							
<i>Sandborn 2012 (Pfizer 2014)</i>	8 tygodni	33	0 (0,0%)	47	8 (17,0%)	0,08 (0,00; 1,39) p = 0,0835	<b>-0,17 (-0,29; -0,05)</b> <b>p = 0,0038</b>
<b>hemoglobina &lt; 0,8 × DGN</b>							
<i>Sandborn 2012</i>	8 tygodni	33	2 (6,1%)	48	5 (10,4%)	0,58 (0,12; 2,82) p = 0,5014	-0,04 (-0,16; 0,08) p = 0,4721
<b>hematokryt &lt; 0,8 × DGN</b>							
<i>Sandborn 2012 (Pfizer 2014)</i>	8 tygodni	33	1 (3,0%)	47	1 (2,1%)	1,42 (0,09; 21,97) p = 0,8000	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,8048
<b>retikulocyty &gt; 1,5 × GGN</b>							
<i>Sandborn 2012 (Pfizer 2014)</i>	8 tygodni	33	0 (0,0%)	47	1 (2,1%)	0,47 (0,02; 11,21) p = 0,6412	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5128
<b>limfocyty &gt; 1,2 × GGN</b>							
<i>Sandborn 2012 (Pfizer 2014)</i>	8 tygodni	33	1 (3,0%)	47	2 (4,3%)	0,71 (0,07; 7,53) p = 0,7779	-0,01 (-0,09; 0,07) p = 0,7701
<b>limfocyty &lt; 0,8 × DGN</b>							
<i>Sandborn 2012 (Pfizer 2014)</i>	8 tygodni	33	3 (9,1%)	47	7 (14,9%)	0,61 (0,17; 2,19) p = 0,4487	-0,06 (-0,20; 0,08) p = 0,4211
<b>AST &gt; 2 × GGN</b>							
<i>Sandborn 2012</i>	8 tygodni	33	1 (3,0%)	48	0 (0,0%)	4,32 (0,18; 102,99) p = 0,3654	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4256
<b>cholesterol całkowity &gt; 1,3 × GGN</b>							
<i>Sandborn 2012</i>	8 tygodni	33	8 (24,2%)	48	5 (10,4%)	2,33 (0,83; 6,49) p = 0,1065	0,14 (-0,03; 0,31) p = 0,1106
<i>OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)</i>	8 tygodni	471	80 (17,0%)	122	11 (9,0%)	<b>1,88 (1,04; 3,43)</b> <b>p = 0,0379</b>	<b>0,08 (0,02; 0,14)</b> <b>NNH = 13 (8; 54)</b> <b>p = 0,0106</b>
<i>OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)</i>	8 tygodni	424	73 (17,2%)	111	6 (5,4%)	<b>3,19 (1,42; 7,13)</b> <b>p = 0,0048</b>	<b>0,12 (0,06; 0,17)</b> <b>NNH = 9 (6; 16)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<b>HDL &lt; 0,8 × DGN</b>							
<i>Sandborn 2012</i>	8 tygodni	33	3 (9,1%)	48	2 (4,2%)	2,18 (0,39; 12,35) p = 0,3777	0,05 (-0,06; 0,16) p = 0,3939
<i>OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)</i>	8 tygodni	471	6 (1,3%)	122	2 (1,6%)	0,78 (0,16; 3,80) p = 0,7555	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,7719
<i>OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)</i>	8 tygodni	424	7 (1,7%)	111	1 (0,9%)	1,83 (0,23; 14,74) p = 0,5691	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4912
<b>LDL &gt; 1,2 × GGN</b>							
<i>Sandborn 2012</i>	8 tygodni	33	9 (27,3%)	48	4 (8,3%)	<b>3,27 (1,10; 9,75)</b> p = 0,0332	<b>0,19 (0,02; 0,36)</b> NNH = 6 (3; 55) p = 0,0298
<i>OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)</i>	8 tygodni	471	91 (19,3%)	122	11 (9,0%)	<b>2,14 (1,18; 3,88)</b> p = 0,0118	<b>0,10 (0,04; 0,17)</b> NNH = 10 (7; 25) p = 0,0011
<i>OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)</i>	8 tygodni	424	92 (21,7%)	111	12 (10,8%)	<b>2,01 (1,14; 3,53)</b> p = 0,0155	<b>0,11 (0,04; 0,18)</b> NNH = 10 (6; 26) p = 0,0022
<b>triglicerydy &gt; 1,3 × GGN</b>							
<i>Sandborn 2012</i>	8 tygodni	33	2 (6,1%)	48	0 (0,0%)	7,21 (0,36; 145,41) p = 0,1977	0,06 (-0,03; 0,15) p = 0,1973
<i>OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)</i>	8 tygodni	471	15 (3,2%)	122	1 (0,8%)	3,89 (0,52; 29,13) p = 0,1867	<b>0,02 (0,00; 0,05)</b> p = 0,0396
<i>OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)</i>	8 tygodni	424	12 (2,8%)	111	2 (1,8%)	1,57 (0,36; 6,92) p = 0,5505	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4923
<b>bilirubina całkowita &gt; 1,5 × GGN</b>							
<i>Sandborn 2012 (Pfizer 2014)</i>	8 tygodni	33	0 (0,0%)	47	1 (2,1%)	0,47 (0,02; 11,21) p = 0,6412	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5128
<b>GGT &gt; 3, × GGN</b>							
<i>Sandborn 2012 (Pfizer 2014)</i>	8 tygodni	33	1 (3,0%)	47	1 (2,1%)	1,42 (0,09; 21,97) p = 0,8000	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,8048
<b>potas &lt; 0,9 × DGN</b>							
<i>Sandborn 2012 (Pfizer 2014)</i>	8 tygodni	33	1 (3,0%)	47	0 (0,0%)	4,24 (0,18; 100,86) p = 0,3722	0,03 (-0,04; 0,11) p = 0,4270
<b>wodorowęglany &lt; 0,9 × DGN</b>							
<i>Sandborn 2012 (Pfizer 2014)</i>	8 tygodni	33	1 (3,0%)	47	0 (0,0%)	4,24 (0,18; 100,86) p = 0,3722	0,03 (-0,04; 0,11) p = 0,4270
<b>wodorowęglany &gt; 1,1 × GGN</b>							
<i>Sandborn 2012 (Pfizer 2014)</i>	8 tygodni	33	0 (0,0%)	47	3 (6,4%)	0,20 (0,01; 3,78) p = 0,2842	-0,06 (-0,15; 0,02) p = 0,1362

Badanie	Okres obserwacji	TOF 10 mg BID		PBO BID		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<b>glukoza &lt; 0,6 × DGN</b>							
<i>Sandborn 2012</i> (Pfizer 2014)	8 tygodni	33	1 (3,0%)	47	1 (2,1%)	1,42 (0,09; 21,97) p = 0,8000	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,8048
<b>glukoza &gt; 1,5 × GGN</b>							
<i>Sandborn 2012</i> (Pfizer 2014)	8 tygodni	33	1 (3,0%)	47	1 (2,1%)	1,42 (0,09; 21,97) p = 0,8000	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,8048
<b>mikroskopowa analiza moczu, RBC ≥ 6</b>							
<i>Sandborn 2012</i> (Pfizer 2014)	8 tygodni	33	4 (12,1%)	47	2 (4,3%)	2,85 (0,55; 14,65) p = 0,2104	0,08 (-0,05; 0,20) p = 0,2190
<b>mikroskopowa analiza moczu, WBC ≥ 6</b>							
<i>Sandborn 2012</i> (Pfizer 2014)	8 tygodni	33	4 (12,1%)	47	5 (10,6%)	1,14 (0,33; 3,93) p = 0,8362	0,01 (-0,13; 0,16) p = 0,8378
<b>kreatynina w osoczu &gt; 2× GGN</b>							
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	474	45 (9,5%)	122	2 (1,6%)	<b>5,79</b> <b>(1,42; 23,54)</b> <b>p = 0,0141</b>	<b>0,08</b> <b>(0,04; 0,11)</b> <b>NNH = 13 (9; 23)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	425	40 (9,4%)	112	10 (8,9%)	1,05 (0,54; 2,04) p = 0,8758	0,00 (-0,05; 0,06) p = 0,8739

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

DGN dolna granica normy (z ang. *lower limit of normal*, DGN);

GGN górna granica normy (z ang. *upper limit of normal*, GGN).

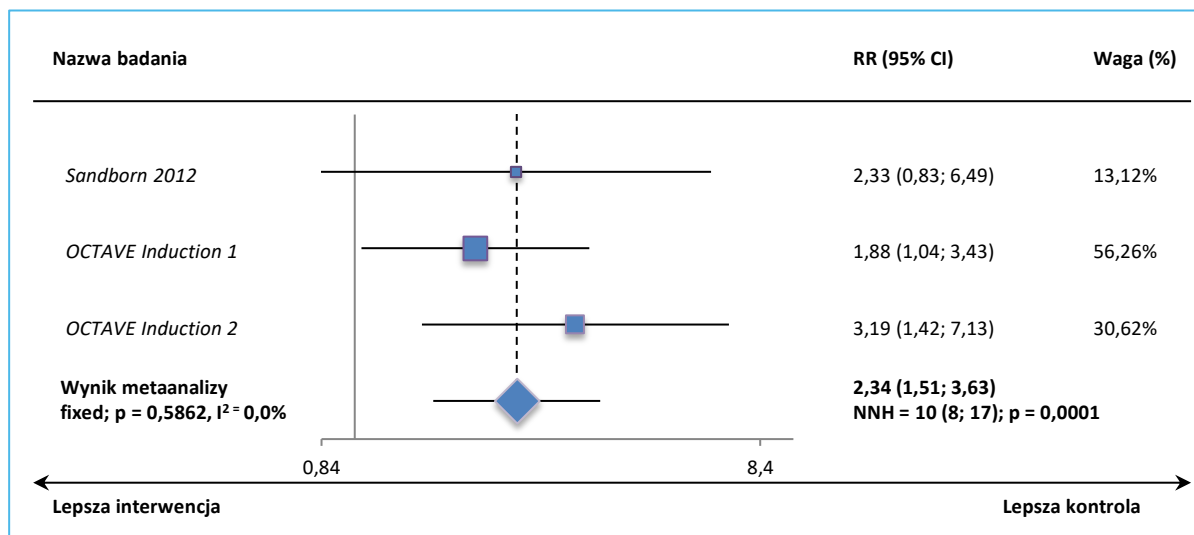
Najczęściej odnotowywanymi nieprawidłowościami w wynikach laboratoryjnych wśród pacjentów z próby *Sandborn 2012* był zwiększony poziom cholesterolu całkowitego > 1,3 × GGN i LDL > 1,2 × GGN, zwiększona liczba neutrofilów > 1,2 × GGN, zwiększona liczba białych krwinek krwi ≥ 6 w analizie mikroskopowej moczu oraz zmniejszenie liczby limfocytów < 0,8 × DGN. U dwóch pacjentów odnotowano po 1 zdarzeniu związanym ze zmianom parametrów laboratoryjnych, które uznano za klinicznie istotne w opinii badaczy (Pfizer 2014).

W badaniach *OCTAVE Induction 1* oraz *OCTAVE Induction 2* częściej w grupie TOF 10 mg BID vs PBO BID odnotowywano występowanie nieprawidłowych wyników stężenia lipidów oraz aktywności kinazy kreatyninowej. Nie odnotowano przypadków rhabdomyolizy lub miopatii związanych ze zwiększeniem aktywności kinazy kreatyniny. W trakcie prób odnotowano dwa przypadki, w których odnotowano spadek bezwzględnej liczby limfocytów < 500 komórek /mm<sup>3</sup> (wynik potwierdzono w dwóch kolejnych pomiarach), jednak u obu chorych odnotowywano niskie wartości tego parametru wyjściowo (640 i 650 komórek/mm<sup>3</sup>) (Sandborn 2017).

Metaanaliza własna przeprowadzona na podstawie danych z prób *Sandborn 2012*, *OCTAVE Induction 1* oraz *OCTAVE Induction 2* nie wykazała znamiennej różnicy pomiędzy grupami TOF 10 mg BID vs PBO BID w prawdopodobieństwie wystąpienia zwiększenia stężenia triglicerydów  $> 1,3 \times$  GGN: RR = 2,74 (95% CI: 0,93; 8,08),  $p = 0,0681$  oraz zmniejszenia stężenia HDL  $< 0,8 \times$  DGN: RR = 1,40 (95% CI: 0,51; 3,80),  $p = 0,5128$ . Zastosowanie tofacytynibu w dawce 10 mg 2  $\times$  dziennie w trakcie leczenia indukującego znamienne zwiększało prawdopodobieństwo zwiększenia stężenia LDL  $> 1,2 \times$  GGN w porównaniu do placebo RR = 2,17 (95% CI: 1,48; 3,18), NNH = 9 (95% CI: 7; 15);  $p < 0,0001$  oraz zwiększenia stężenia cholesterolu całkowitego  $> 1,3 \times$  GGN: RR = 2,34 (95% CI: 1,51; 3,63), NNH = 10 (95% CI: 8; 17),  $p = 0,0001$ .

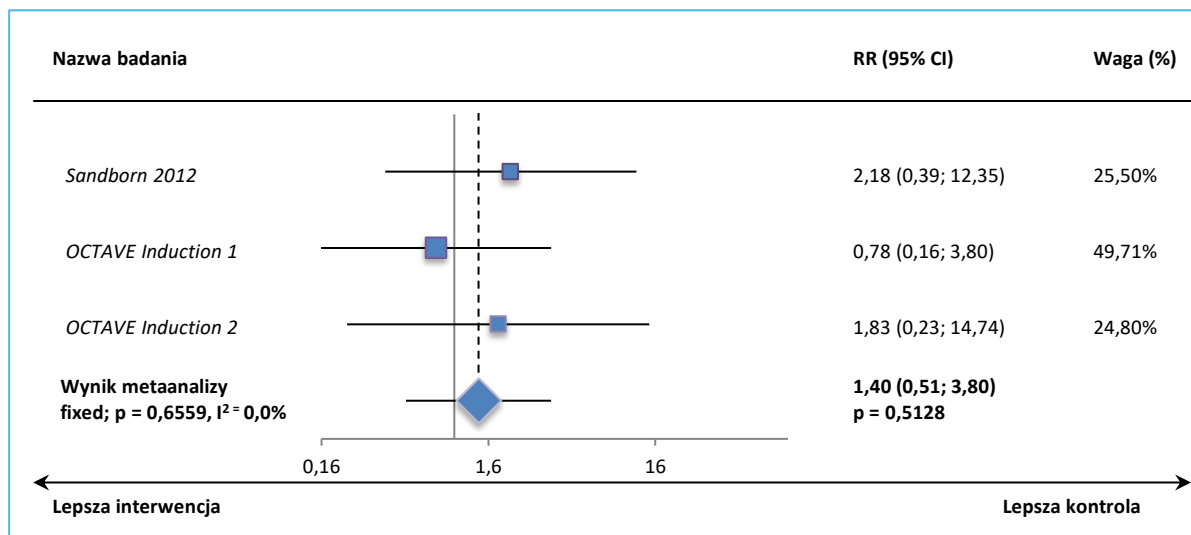
Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zwiększenia stężenia kreatyniny w osoczu  $> 2 \times$  GGN przeprowadzona na podstawie wyników prób *OCTAVE Induction 1* oraz *OCTAVE Induction 2* nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOF 10 mg BID vs PBO BID, RR = 2,23 (95% CI: 0,38; 13,16),  $p = 0,3754$ .

Wykres 67. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zwiększenia stężenia cholesterolu całkowitego  $> 1,3 \times$  GGN, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* i badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

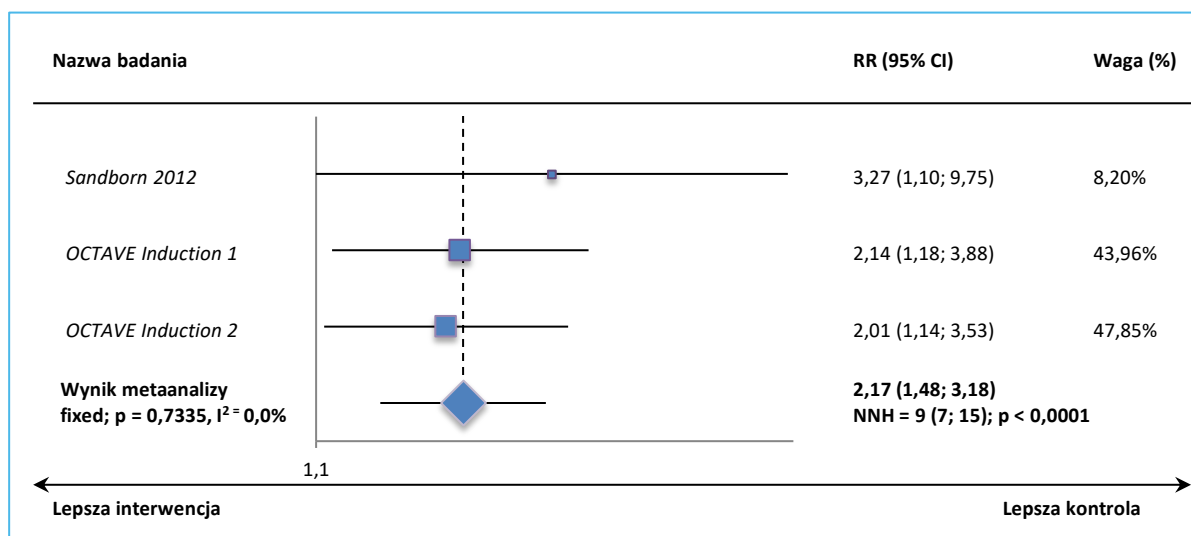




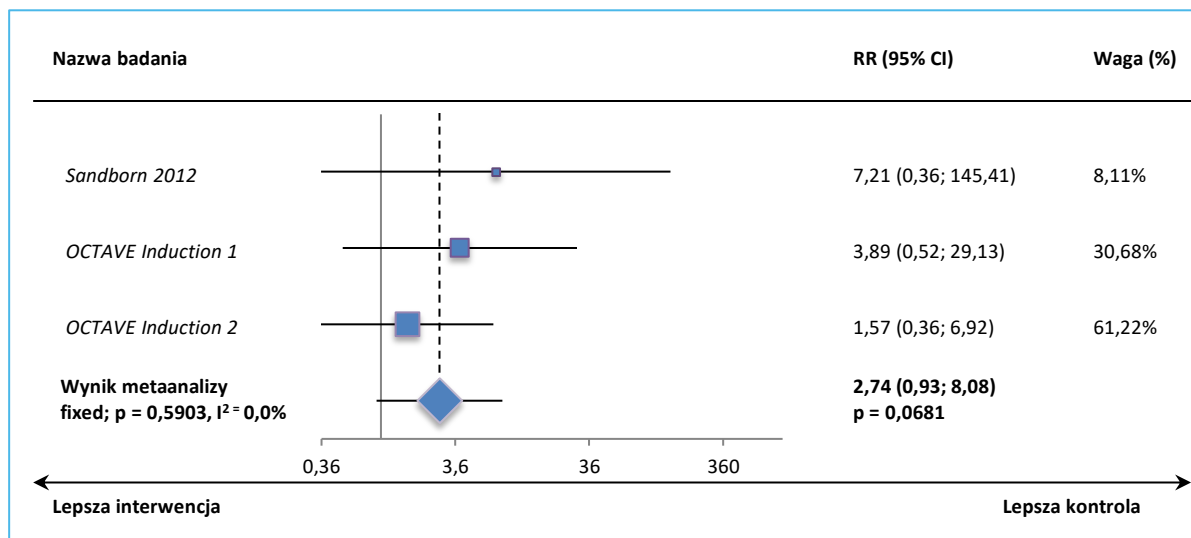
Wykres 68. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zmniejszenia stężenia HDL  $< 0,8 \times$  DGN, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* i badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



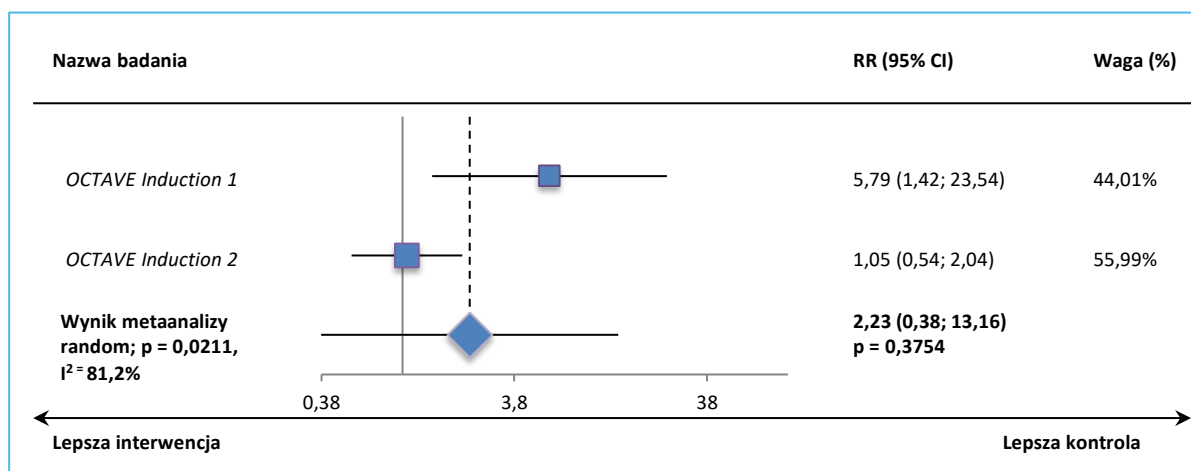
Wykres 69. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zwiększenia stężenia LDL  $> 1,2 \times$  GGN, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* i badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



Wykres 70. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zwiększenia stężenia triglicerydów  $> 1,3 \times$  GGN; leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012* i badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



Wykres 71. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zwiększenia stężenia kreatyniny w osoczu  $> 2 \times$  GGN; leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



#### 5.6.1.4.2 Zmiana stężenia LDL

W ramach próby *Sandborn 2012* oceniano średnią zmianę stężenia lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL) w 8 i 12 tygodniu terapii w porównaniu do wartości wyjściowej. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 156. Zmiana stężenia LDL; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012*.

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p*
			N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
<i>Sandborn 2012</i>	12 tygodni	8 tygodni	33	9,36 (25,36)	48	-2,14 (18,77)	<b>11,50 (1,35; 21,65)</b> <b>p = 0,0264</b>
		12 tygodni	33	-5,75 (21,82)	48	-3,52 (21,29)	-2,23 (-11,81; 7,35) p = 0,6481

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *Sandborn 2012* obserwowano, zależne od dawki, zwiększanie się stężenia LDL w trakcie terapii tofacytynibem w 8 tygodniu leczenia w porównaniu z wartością wyjściową. Obliczona na podstawie wyników dla 8 tygodnia obserwacji średnia różnica zmian stężenia LDL dla porównania TOF 10 mg BID vs PBO BID wskazuje na istotny statystycznie wzrost stężenia LDL w trakcie terapii tofacytynibem, MD = 11,50 (95% CI: 1,35; 21,65), p = 0,0264.

W 12 tygodniu terapii obserwowano zmniejszenie stężenia LDL zarówno w grupie tofacytynibu, jak i w grupie placebo, a odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były znamienne.

#### 5.6.1.4.3 Zmiana procentowa stężenia LDL

W publikacji *Sandborn 2017* przedstawiono również ocenę średniej procentowej zmiany stężenia lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL) w próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*. Dane te zebrano poniżej.

Tabela 157. Zmiana procentowa stężenia LDL; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

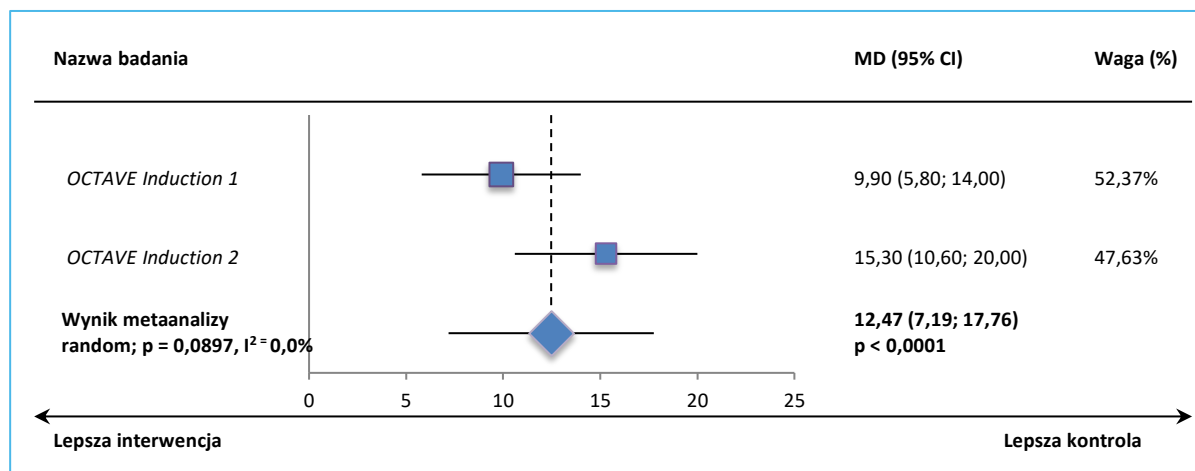
Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p*
			N	średnia procentowa zmiana (SD)	N	średnia procentowa zmiana (SD)	
<i>OCTAVE Induction 1</i> ( <i>Sandborn 2017</i> )	8 tygodni	8 tygodni	476	16,3 (27,3)	122	6,4 (18,5)	<b>9,90 (5,80; 14,00)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
<i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Sandborn 2017</i> )	8 tygodni	8 tygodni	429	20,9 (30,1)	112	5,6 (20,2)	<b>15,30 (10,60; 20,00)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu próbach odnotowano istotne statystycznie różnice średnich procentowych zmian stężenia LDL pomiędzy grupami TOF 10 mg BID vs PBO BID. Metaanaliza przeprowadzona na podstawie dostępnych

danych wykazała, że średnia procentowa zmiana stężenia LDL była znacząco wyższa podczas terapii tofacytynibem w porównaniu do placebo, WMD = 12,47 (95% CI: 7,19; 17,76),  $p < 0,0001$ .

Wykres 72. Średnia ważona różnica zmian procentowych stężenia LDL; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



#### 5.6.1.4.3.1 Zmiana procentowa stężenia LDL – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej

Dane dotyczące zmian stężenia LDL występujących w podgrupach chorych z badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* rekrutowanych z obszaru Azji Wschodniej odnaleziono w publikacji *Motoya 2018* (dane analizowano zbiorczo dla obu badań).

Tabela 158. Zmiana procentowa stężenia LDL – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), $p^*$
			N	średnia procentowa zmiana (SD)	N	średnia procentowa zmiana (SD)	
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Motoya 2018</i> )	8 tygodni	8 tygodni	92	21,6 (27,9)	25	3,1 (13,9)	<b>18,50 (10,61; 26,39)</b> $p < 0,0001$

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wyniki analizy prowadzonej w podgrupie pacjentów z Azji Wschodniej umacniają wnioskowanie z analizy głównej – zastosowanie tofacytynibu prowadziło do znaczącego zwiększenia stężenia LDL w porównaniu do placebo, MD = 18,50 (95% CI: 10,61; 26,39),  $p < 0,0001$ .

#### 5.6.1.4.4 Zmiana stężenia HDL

Autorzy publikacji *Sandborn 2012* przedstawili dane dotyczące średniej zmianę stężenia lipoproteiny o wysokiej gęstości (HDL) w 8 i 12 tygodniu terapii w porównaniu do wartości wyjściowej. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 159. Zmiana stężenia HDL; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012*.

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p*
			N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
<i>Sandborn 2012</i>	12 tygodni	8 tygodni	33	5,95 (11,14)	48	0,94 (8,58)	<b>5,01 (0,50; 9,52)</b> <b>p = 0,0295</b>
		12 tygodni	33	0,89 (14,96)	48	1,94 (10,1)	-1,05 (-6,90; 4,80) p = 0,7250

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *Sandborn 2012* obserwowano w 8 tygodniu terapii istotny statystycznie wzrost stężenia HDL w trakcie terapii tofacytynibem w porównaniu do placebo, MD = 5,01 (95% CI: 0,50; 9,52), p = 0,0295.

#### 5.6.1.4.5 Zmiana procentowa stężenia HDL

Dla prób *OCTAVE Induction 1* oraz *OCTAVE Induction 2* przedstawiono ocenę średniej procentowej zmiany stężenia lipoproteiny o wysokiej gęstości (HDL). Dane te zebrano poniżej.

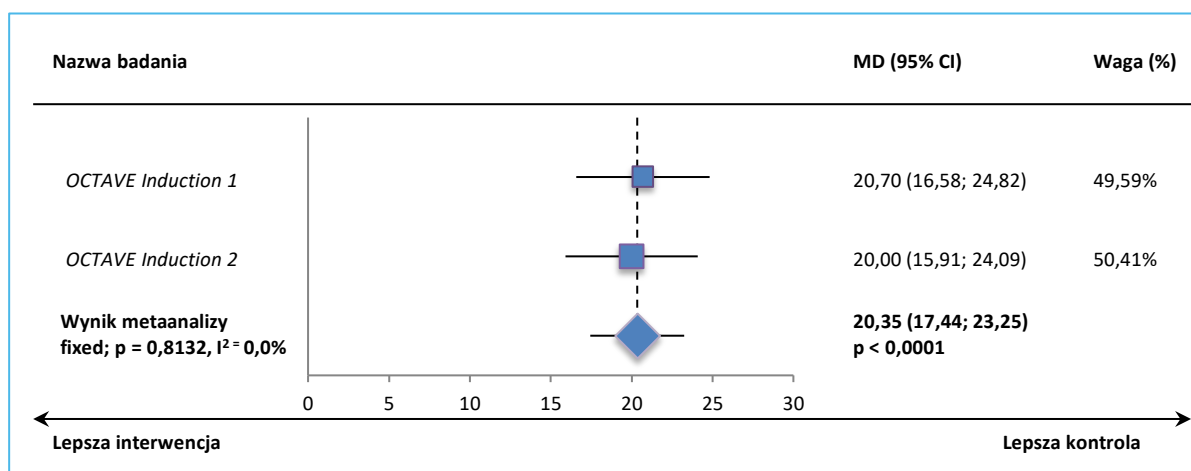
Tabela 160. Zmiana procentowa stężenia HDL; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p*
			N	średnia procentowa zmiana (SD)	N	średnia procentowa zmiana (SD)	
<i>OCTAVE Induction 1</i> ( <i>Sandborn 2017</i> )	8 tygodni	8 tygodni	476	25,20 (28,50)	122	4,50 (18,20)	<b>20,70 (16,58; 24,82)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
<i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Sandborn 2017</i> )	8 tygodni	8 tygodni	429	25,50 (25,00)	112	5,50 (18,00)	<b>20,00 (15,91; 24,09)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu próbach odnotowano istotne statystycznie różnice średnich procentowych zmian stężenia HDL pomiędzy grupami TOF 10 mg BID vs PBO BID. Podczas terapii tofacytynibem w dawce 10 mg 2 × dziennie odnotowano istotne zwiększenie stężenia HDL, WMD = 20,35 (95% CI: 17,44; 23,25), p < 0,0001.

Wykres 73. Średnia ważona różnica zmian procentowych stężenia HDL; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



#### 5.6.1.4.5.1 Zmiana procentowa stężenia HDL – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej

Dane dotyczące zmian stężenia HDL wśród pacjentów z badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* rekrutowanych z obszaru Azji Wschodniej odnaleziono w publikacji *Motoya 2018* (dane analizowano zbiorczo dla obu badań).

Tabela 161. Zmiana procentowa stężenia HDL – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), $p^*$
			N	średnia procentowa zmiana (SD)	N	średnia procentowa zmiana (SD)	
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Motoya 2018</i> )	8 tygodni	8 tygodni	91	29,50 (23,00)	25	4,80 (14,30)	<b>24,70 (17,37; 32,03) <math>p &lt; 0,0001</math></b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wyniki analizy prowadzonej w podgrupie pacjentów z Azji Wschodniej umacniają wnioskowanie z analizy głównej – zastosowanie tofacytynibu prowadziło do znamiennego zwiększenia stężenia HDL w porównaniu do placebo, MD = 24,70 (95% CI: 17,37; 32,03),  $p < 0,0001$ .

#### 5.6.1.4.6 Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego

Ocenę zmian stężenia cholesterolu całkowitego w trakcie prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* przedstawiono w publikacji *Sandborn 2017*. Wyniki te podsumowano w tabeli poniżej.

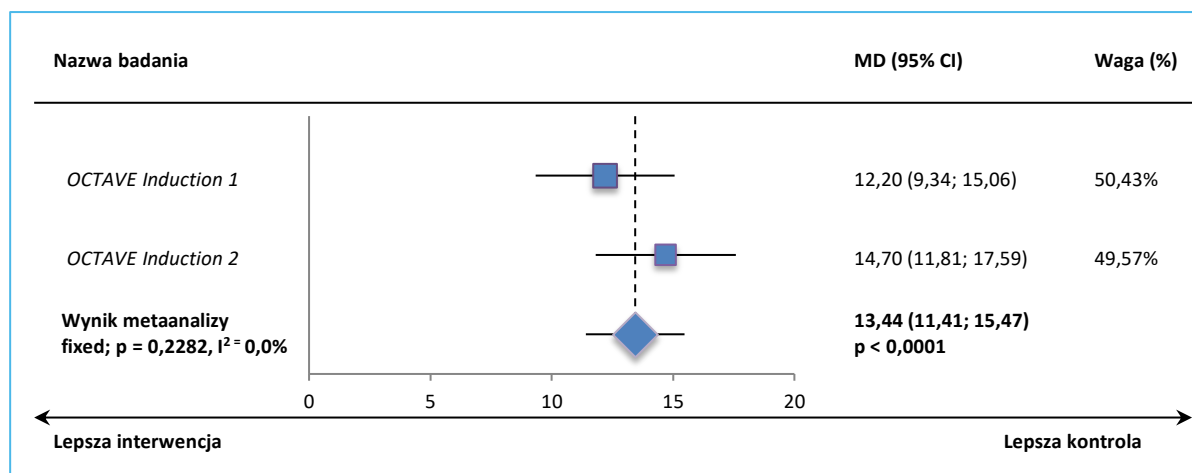
Tabela 162. Zmiana procentowa stężenia cholesterolu całkowitego; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p*
			N	średnia procentowa zmiana (SD)	N	średnia procentowa zmiana (SD)	
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	8 tygodni	476	16,40 (19,40)	122	4,20 (12,80)	<b>12,20 (9,34; 15,06)</b> p < 0,0001
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	8 tygodni	429	19,20 (19,00)	112	4,50 (12,20)	<b>14,70 (11,81; 17,59)</b> p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wśród pacjentów z prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* odnotowano istotne statystycznie zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego w trakcie leczenia tofacytynibem vs placebo. Przeprowadzona metaanaliza własna potwierdziła te wnioski – stosowanie tofacytynibu w dawce 10 mg 2 × dziennie wiązało się z ponad 13-krotnym zwiększeniem stężenia cholesterolu całkowitego w porównaniu do placebo, WMD = 13,44 (95% CI: 11,41; 15,47), p < 0,0001.

Wykres 74. Średnia ważona różnica zmian procentowych stężenia cholesterolu całkowitego; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



#### 5.6.1.4.6.1 Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej

Ocenę zmian stężenia cholesterolu całkowitego wśród pacjentów z badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* rekrutowanych z obszaru Azji Wschodniej odnaleziono w publikacji *Motoya 2018* (dane analizowano zbiorczo dla obu badań).

Tabela 163. Zmiana procentowa stężenia cholesterolu całkowitego – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p*
			N	średnia procentowa zmiana (SD)	N	średnia procentowa zmiana (SD)	
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Motoya 2018</i> )	8 tygodni	8 tygodni	92	21,80 (18,30)	25	3,90 (9,90)	<b>17,90 (12,51; 23,29)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wyniki analizy prowadzonej wśród pacjentów z Azji Wschodniej potwierdzają wnioskowanie z analizy głównej – leczenie TOF 10 mg BID vs PBO BID prowadziło do znamiennego zwiększenia stężenia cholesterolu całkowitego w porównaniu do placebo, MD = 17,90 (95% CI: 12,51; 23,29), p < 0,0001.

#### 5.6.1.4.7 Zmiana stężenia kreatyniny w osoczu

W próbie *Sandborn 2012* oceniano średnią zmianę stężenia kreatyniny w osoczu w 8 i 12 tygodniu terapii w porównaniu do wartości wyjściowej. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 164. Zmiana stężenia kreatyniny w osoczu; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2012*.

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p*
			N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
<i>Sandborn 2012</i>	12 tygodni	8 tygodni	33	0,03 (0,10)	48	0,01 (0,07)	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,3204
		12 tygodni	33	-0,02 (0,09)	48	-0,02 (0,09)	0,00 (-0,04; 0,04) p = 1,0000

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W porównaniu z wartością wyjściową w 8 tygodniu odnotowano nieznaczny wzrost stężenia kreatyniny w osoczu zarówno wśród chorych z grupy TOF 10 mg BID, jak i pacjentów z grupy PBO BID. Odnotowane różnice w średniej zmianie dla tego parametru pomiędzy grupami interwencji i kontroli nie były znamienne, MD = 0,02 (95% CI: -0,02; 0,06), p = 0,3204.

#### 5.6.1.4.8 Zmiana aktywności kinazy kreatynowej

Wśród pacjentów z badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* prowadzono również ocenę zmiany aktywności kinazy kreatynowej. Dane odnalezione w publikacji *Sandborn 2017* zebrano w poniższej tabeli.



Tabela 165. Zmiana procentowa aktywności kinazy kreatynowej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p*
			N	mediana (zakres)	N	mediana (zakres)	
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	8 tygodni	476	67,8 (bd.)	122	15,9 (bd.)	-
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	8 tygodni	429	83,5 (bd.)	112	12,7 (bd.)	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W trakcie prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* w 8 tygodniu obserwacji odnotowano wyższą medianę procentowej zmiany aktywności kinazy kreatynowej w grupie TOF 10 mg BID (odpowiednio 67,8 i 83,5 U/l) vs PBO BID (15,9 i 1,7 U/l).

#### 5.6.1.4.8.1 Zmiana aktywności kinazy kreatynowej – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej

Ocenę zmian aktywności kinazy kreatynowej wśród pacjentów z badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* rekrutowanych z obszaru Azji Wschodniej odnaleziono w publikacji *Motoya 2018* (dane analizowano zbiorczo dla obu badań).

Tabela 166. Zmiana procentowa stężenia cholesterolu całkowitego – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p*
			N	mediana (zakres)	N	mediana (zakres)	
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (Motoya 2018)	8 tygodni	8 tygodni	92	73 (bd.)	25	7,7 (bd.)	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wyniki analizy prowadzonej wśród pacjentów z Azji Wschodniej potwierdzają wnioskowanie z analizy głównej – mediana zmiany procentowej aktywności kinazy kreatynowej była wyższa wśród chorych z grupy TOF 10 mg BID vs PBO BID.

#### 5.6.1.4.9 Zmiana stężenia hemoglobiny

W próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* prowadzono również ocenę zmian stężenia hemoglobiny. Dane odnaleziono w publikacji *Sandborn 2017* zebrano w poniższej tabeli.

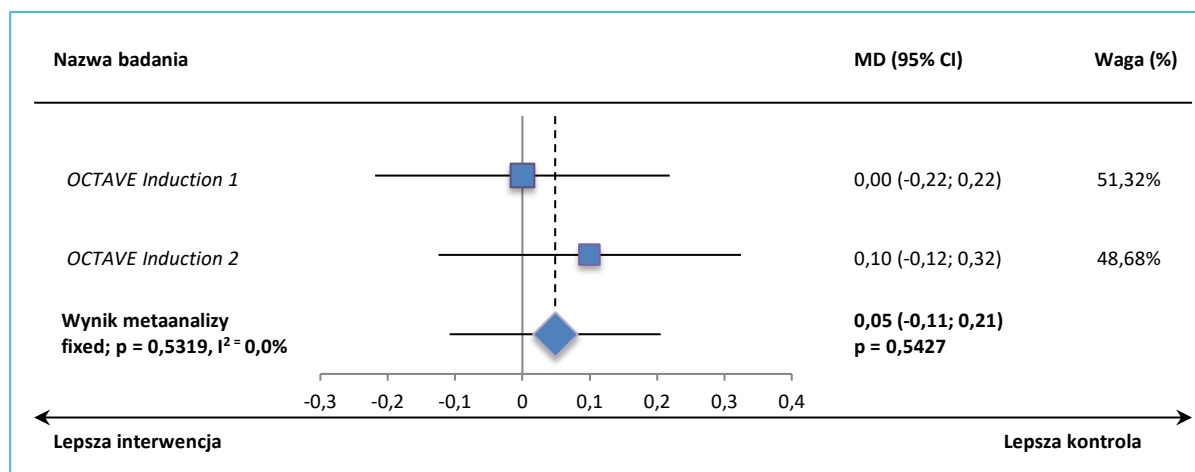
Tabela 167. Zmiana stężenia hemoglobiny; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p*
			N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	8 tygodni	476	0,1 (1,1)	122	0,1 (1,1)	0,00 (-0,22; 0,22) p = 1,0000
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	8 tygodni	429	0,1 (1,0)	112	0,0 (1,1)	0,10 (-0,12; 0,32) p = 0,3829

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W trakcie prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* w 8 tygodniu obserwacji odnotowano zbliżoną średnią zmianę stężenia hemoglobiny w grupach TOF 10 mg BID vs PBO BID. Przeprowadzona metaanaliza danych nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupami, WMD = 0,05 (95% CI: -0,11; 0,21), p = 0,5427.

Wykres 75. Średnia ważona różnica zmian stężenia hemoglobiny; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



#### 5.6.1.4.10 Bezwzględna liczba limfocytów

W próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* prowadzono również ocenę zmian średniej bezwzględnej liczby limfocytów. Dane odnalezione w publikacji *Sandborn 2017* zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 168. Zmiana bezwzględnej liczby limfocytów; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p*
			N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	8 tygodni	476	0 (0,8)	122	0 (0,6)	0,00 (-0,13; 0,13) p = 1,0000

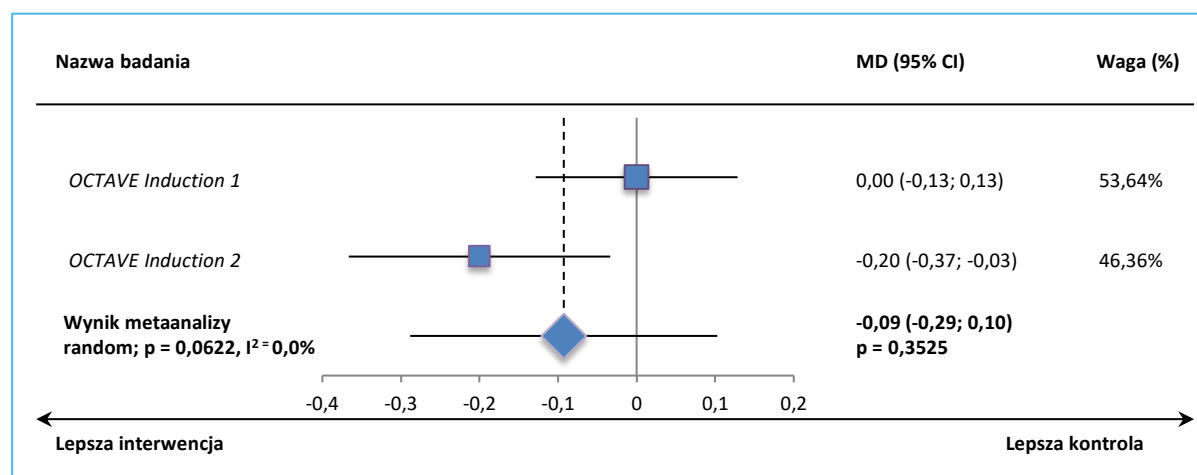
Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p*
			N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	8 tygodni	429	0 (0,8)	112	0,2 (0,8)	<b>-0,20 (-0,37; -0,03)</b> <b>p = 0,0185</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *OCTAVE Induction 1* raportowano zbliżone wartości średnich zmian bezwzględnej liczby limfocytów u pacjentów z grupy interwencji i kontroli, a odnotowane różnice między grupami nie były znamienne. Z kolei w próbie *OCTAVE Induction 2* odnotowane istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami TOF 10 mg BID vs PBO BID w zakresie średniej zmiany bezwzględnej liczby limfocytów, MD = -0,20 (95% CI: -0,37; -0,03), p = 0,0185.

Metaanaliza przeprowadzona na podstawie wyników tych dwóch prób nie wykazała znamienych różnic w średnich zmianach bezwzględnej liczby limfocytów, WMD = -0,09 (95% CI: -0,29; 0,10), p = 0,3525 (zastosowano model *random*; p = 0,0622).

Wykres 76. Średnia ważona różnica zmian bezwzględnej liczby limfocytów; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



#### 5.6.1.4.11 Bezwzględna liczba neutrofilów

Dodatkowo w badaniach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* prowadzono ocenę zmian średniej bezwzględnej liczby neutrofilów. Odnalezione dane zebrano w poniższej tabeli.

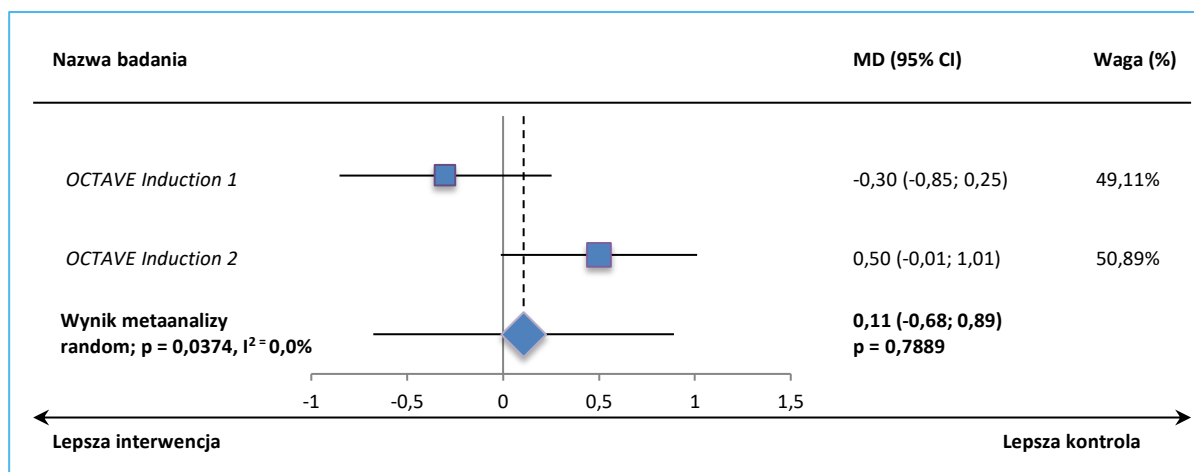
Tabela 169. Zmiana bezwzględnej liczby neutrofilów; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p*
			N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	8 tygodni	476	-0,4 (2,7)	122	-0,1 (2,8)	-0,30 (-0,85; 0,25) p = 0,2876
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	8 tygodni	429	-0,3 (3,0)	112	-0,8 (2,3)	0,50 (-0,01; 1,01) p = 0,0556

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* w 8 tygodniu obserwacji odnotowano zbliżoną średnią zmianę bezwzględnej liczby neutrofilów w grupach TOF 10 mg BID vs PBO BID. Przeprowadzona metaanaliza danych nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupami, WMD = 0,11 (95% CI: -0,68; 0,89), p = 0,7889.

Wykres 77. Średnia ważona różnica zmian bezwzględnej liczby neutrofilów; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



#### 5.6.1.4.12 Stosunek stężenia LDL/HDL

Ocenę średniej procentowej zmiany stosunku stężenia LDL do stężenia HDL w trakcie prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* przedstawiono w publikacji *Sandborn 2017*. Wyniki te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 170. Zmiana procentowa stosunku stężenia LDL/HDL; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p*
			N	średnia procentowa zmiana (SD)	N	średnia procentowa zmiana (SD)	

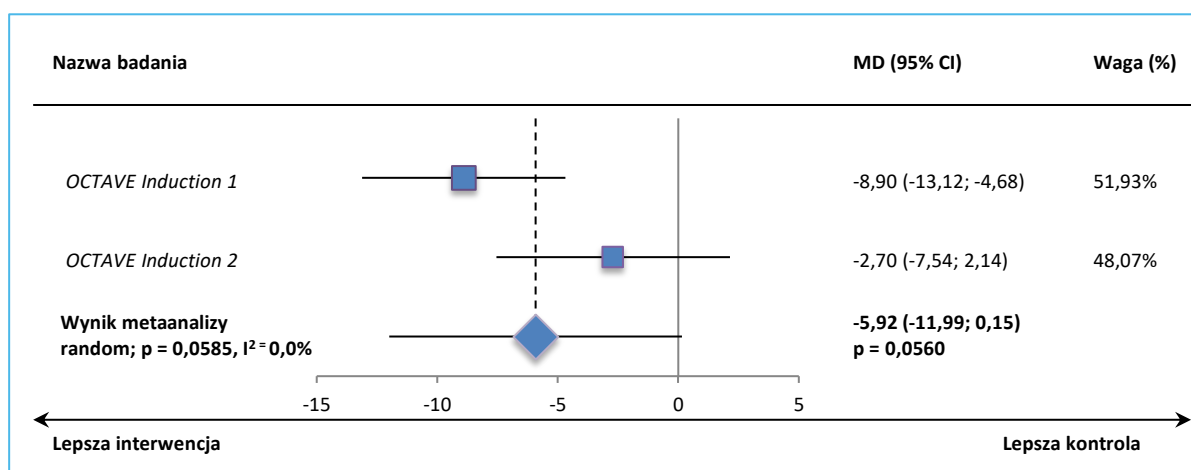
Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p*
			N	średnia procentowa zmiana (SD)	N	średnia procentowa zmiana (SD)	
<i>OCTAVE Induction 1</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	8 tygodni	476	-5,0 (23,4)	122	3,9 (20,6)	<b>-8,90 (-13,12; -4,68)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
<i>OCTAVE Induction 2</i> (Sandborn 2017)	8 tygodni	8 tygodni	429	-0,9 (31,8)	112	1,8 (20,5)	-2,70 (-7,54; 2,14) p = 0,2747

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wśród pacjentów z próby *OCTAVE Induction 1* odnotowano istotnie statystycznie zmniejszenie średniego procentowego stosunku stężenia LDL/HDL w trakcie leczenia tofacytynibem vs placebo, MD = -8,90 (95% CI: -13,12; -4,68), p < 0,0001. Podobnie w próbie *OCTAVE Induction 2* obserwowano zmniejszenie stosunku stężenia LDL/HDL w grupie TOF 10 mg BID oraz zwiększenie w grupie PBO BID, jednak odnotowane różnice nie były znamienne, MD = -2,70 (95% CI: -7,54; 2,14), p = 0,2747.

Przeprowadzona metaanaliza danych wykonana w oparciu o model *random* (p = 0,0585) wykazała brak znamienych różnic pomiędzy grupami, WMD = -5,92 (95% CI: -11,99; 0,15), p = 0,0560, należy jednak zauważyć, że wartość p zbliża się do progu istotności statystycznej.

Wykres 78. Średnia ważona różnica procentowej zmiany stosunku stężenia LDL/HDL; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



#### 5.6.1.4.12.1 Stosunek stężenia LDL/HDL - analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej

Wyniki oceny średniej procentowej zmiany stosunku stężenia LDL do stężenia HDL wśród pacjentów z badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* rekrutowanych z obszaru Azji Wschodniej odnaleziono w publikacji *Motoya 2018* (dane analizowano zbiorczo dla obu badań).

Tabela 171. Zmiana procentowa stosunku stężenia LDL/HDL – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p*
			N	średnia procentowa zmiana (SD)	N	średnia procentowa zmiana (SD)	
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Motoya 2018</i> )	8 tygodni	8 tygodni	91	-5,4 (19,0)	25	-0,6 (14,0)	-4,80 (-11,53; 1,93) p = 0,1624

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Dodatkowa analiza przeprowadzono w podgrupie pacjentów z Azji Wschodniej potwierdziła wnioskowanie z analizy głównej dla prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* – odnotowane różnice nie były znamienne, MD = -4,80 (95% CI: -11,53; 1,93), p = 0,1624.

#### 5.6.1.4.13 Stosunek stężenia cholesterolu całkowitego/HDL

Ocenę średniej procentowej zmiany stosunku stężenia cholesterolu całkowitego do stężenia HDL w trakcie prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* przedstawiono w publikacji *Sandborn 2017*. Wyniki te podsumowano w tabeli poniżej.

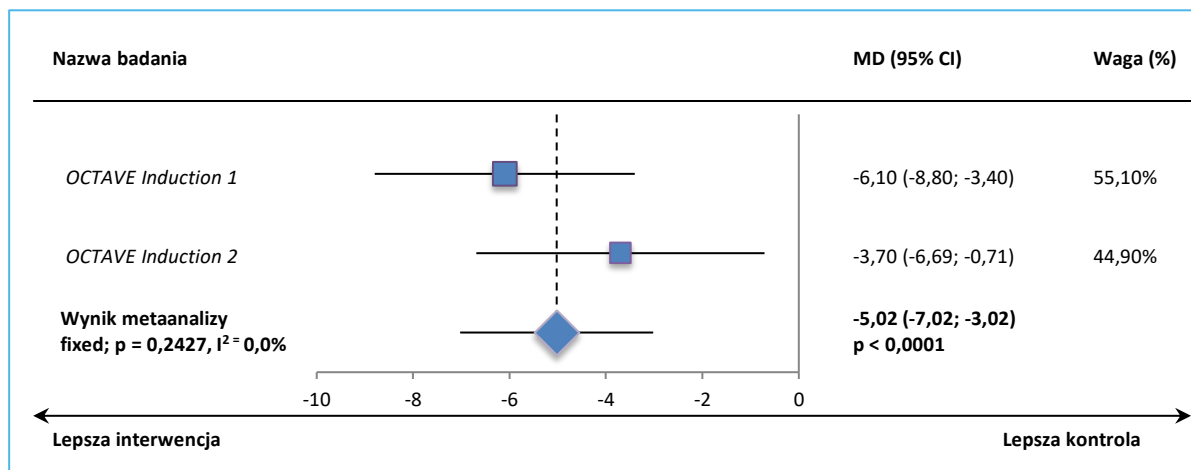
Tabela 172. Zmiana procentowa stosunku stężenia cholesterolu całkowitego/HDL; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p*
			N	średnia procentowa zmiana (SD)	N	średnia procentowa zmiana (SD)	
<i>OCTAVE Induction 1</i> ( <i>Sandborn 2017</i> )	8 tygodni	8 tygodni	476	-4,9 (16,2)	122	1,2 (12,8)	<b>-6,10 (-8,80; -3,40)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
<i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Sandborn 2017</i> )	8 tygodni	8 tygodni	429	-3,0 (17,0)	112	0,7 (13,6)	<b>-3,70 (-6,69; -0,71)</b> <b>p = 0,0152</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zarówno w próbie *OCTAVE Induction 1* jak i *OCTAVE Induction 2* wykazano znamienne zmniejszenie stosunku stężenia cholesterolu całkowitego do stężenia HDL w grupie TOF 10 mg BID vs PBO BID. Obserwacje te potwierdziła metaanaliza danych z obu prób, WMD = -5,02 (95% CI: -7,02; -3,02), p < 0,0001.

Wykres 79. Średnia ważona różnica procentowej zmiany stosunku stężenia cholesterolu całkowitego /HDL; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.



#### 5.6.1.4.14 Stosunek stężenia cholesterolu całkowitego/HDL

Wyniki oceny średniej procentowej zmiany stosunku stężenia cholesterolu całkowitego do stężenia HDL wśród pacjentów z badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* rekrutowanych z obszaru Azji Wschodniej odnaleziono w publikacji *Motoya 2018* (dane analizowano zbiorczo dla obu badań).

Tabela 173. Zmiana procentowa stosunku stężenia cholesterolu całkowitego/HDL – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*.

Badanie	Okres obserwacji	Punkt odcięcia	TOF 10 mg BID		PBO BID		MD (95% CI), p*
			N	średnia procentowa zmiana (SD)	N	średnia procentowa zmiana (SD)	
<i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ( <i>Motoya 2018</i> )	8 tygodni	8 tygodni	91	-4,9 (13)	25	0 (8,9)	<b>-4,90 (-9,29; -0,51) p = 0,0288</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wyniki analizy prowadzonej w podgrupie chorych z Azji Wschodniej potwierdziły obserwacje z analizy głównej – zastosowanie tofacytynibu w dawce 10 mg 2 × dziennie w trakcie 8 tygodni leczenia indukującego związane było ze znaczącym zmniejszeniem stosunku stężenia cholesterolu całkowitego do stężenia HDL w porównaniu do placebo, MD = -4,90 (95% CI: -9,29; -0,51), p = 0,0288.

## 5.6.1 Leczenie podtrzymujące

### 5.6.1.1 Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat częstości jakichkolwiek AEs, ciężkich (*serious* AEs) zdarzeń niepożądanych oraz AEs prowadzących do przerwania leczenia podczas terapii podtrzymującej stosowanej w badaniu *OCTAVE Sustain*.

Tabela 174. Ogólne kategorie AEs; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain* (Sandborn 2017).

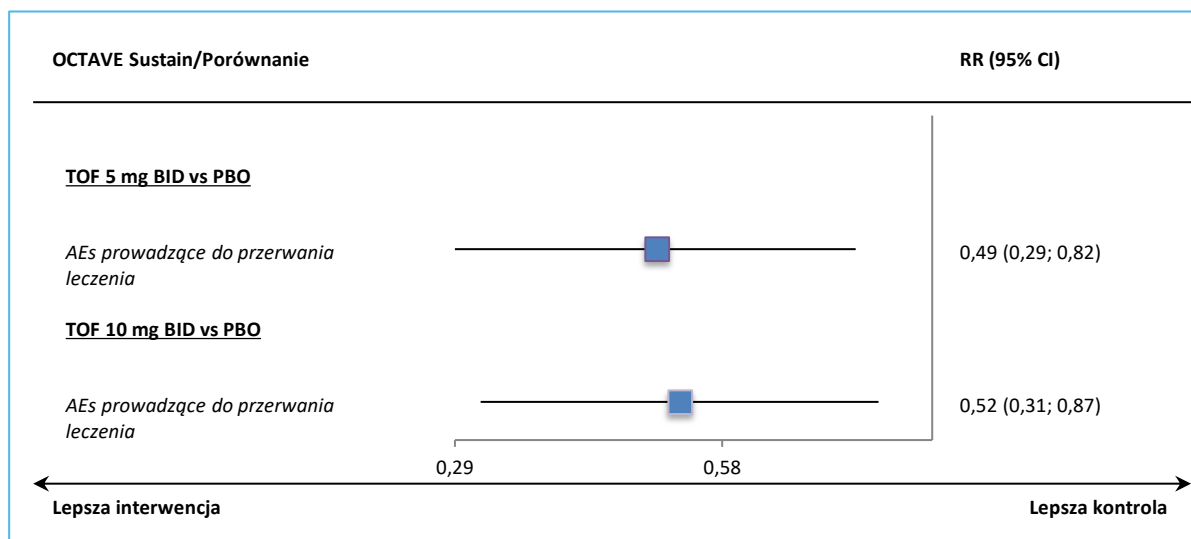
AEs	TOF 5 mg BID, N = 198	TOF 10 mg BID, N = 196	PBO BID, N = 198	TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
	n (%)			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiegokolwiek	143 (72,2%)	156 (79,6%)	149 (75,3%)	0,96 (0,85; 1,08) p = 0,4935	-0,03 (-0,12; 0,06) p = 0,4930	1,06 (0,95; 1,18) p = 0,3035	0,04 (-0,04; 0,13) p = 0,3022
Ciężkie	10 (5,1%)	11 (5,6%)	13 (6,6%)	0,77 (0,35; 1,71) p = 0,5206	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,5190	0,85 (0,39; 1,86) p = 0,6927	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,6922
Prowadzące do przerwania leczenia	18 (9,1%)	19 (9,7%)	37 (18,7%)	<b>0,49 (0,29; 0,82)</b> p = 0,0074	<b>-0,10</b> <b>(-0,16; -0,03)</b> NNT = 11 (7; 36) p = 0,0053	<b>0,52 (0,31; 0,87)</b> p = 0,0128	<b>-0,09</b> <b>(-0,16; -0,02)</b> NNT = 12 (7; 47) p = 0,0099

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie stwierdzono, aby częstość jakichkolwiek oraz ciężkich AEs różniła się zarówno między mniejszą, jak i większą dawką tofacytynibu w ramach leczenia podtrzymującego, a placebo. Odnotowano natomiast, że ryzyko przerwania terapii z powodu AEs dla obu analizowanych dawek tofacytynibu była istotnie, o około połowę mniejsze niż w grupie placebo: RR = 0,49 (95% CI: 0,29; 0,82), NNT = 11 (95% CI: 7; 36) p = 0,0074 dla TOF 5 mg BID i RR = 0,52 (95% CI: 0,31; 0,87), NNT = 12 (95% CI: 7; 47), p = 0,0128 dla TOF 10 mg (może mieć to związek z tym, że w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono ocenę pogorszenia WZJG, które było jednym z najczęstszych AEs i występowało istotnie rzadziej w obu grupach tofacytynibu w porównaniu do placebo). Poniższy wykres prezentuje graficznie wyniki znamienne statystycznie.



Wykres 80. Ogólne kategorie AEs – wyniki istotne statystycznie, leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain* (Sandborn 2017).



W publikacji *Sandborn 2018* przedstawiono dane dotyczące częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów, którzy otrzymywali tofacytynib 5 mg BID lub 10 mg BID w ramach leczenia podtrzymującego.

Tabela 175. Jakiegokolwiek AEs; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID oraz TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2018*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n* (%)	N	n* (%)	N	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>Sandborn 2018</i>		198	143 (72,2%)	196	156 (79,6%)	198	149 (75,3%)	0,96 (0,85; 1,08) p = 0,4935	-0,03 (-0,12; 0,06) p = 0,4930	1,06 (0,95; 1,18) p = 0,3035	0,04 (-0,04; 0,13) p = 0,3022

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### TOF 5 mg BID vs PBO BID

Zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w grupach TOF 5 mg BID vs PBO BID, 72,2% vs 75,3%, a odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie, RR 0,96 (95% CI: 0,85; 1,08)

p = 0,4935.

### TOF 10 mg BID vs PBO BID

Podobnie, dla wyższej z dawek tofacytynibu odnotowane różnice w częstotliwości występowania jakichkolwiek AEs pomiędzy ramionami interwencji i kontroli nie były znamienne, RR = 1,06 (95% CI: 0,95; 1,18), p = 0,3035.

#### 5.6.1.1.1 Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej

W publikacji *Motoya 2018* odnaleziono dodatkowo informacje na temat częstości ogólnych kategorii AEs w populacji azjatyckiej próby *OCTAVE Sustain* – zebrano je w poniższej tabeli.

Tabela 176. Ogólne kategorie AEs – populacja azjatycka; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain* (*Motoya 2018*).

AEs	TOF 5 mg BID, N = 22	TOF 10 mg BID, N = 21	PBO BID, N = 20	TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiegokolwiek	20 (90,9%)	17 (81,0%)	15 (75,0%)	1,21 (0,91; 1,61) p = 0,1866	0,16 (-0,07; 0,38) p = 0,1650	1,08 (0,78; 1,50) p = 0,6473	0,06 (-0,19; 0,31) p = 0,6453
Ciężkie	1 (4,5%)	0 (0,0%)	2 (10,0%)	0,45 (0,04; 4,64) p = 0,5059	-0,05 (-0,21; 0,10) p = 0,4978	0,19 (0,01; 3,75) p = 0,2756	-0,10 (-0,25; 0,05) p = 0,1968
Prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (5,0%)	0,30 (0,01; 7,07) p = 0,4585	-0,05 (-0,18; 0,08) p = 0,4339	0,32 (0,01; 7,38) p = 0,4753	-0,05 (-0,18; 0,08) p = 0,4387
Przerwanie leczenie z powodu niewystarczającej odpowiedzi	6 (27,3%)	6 (28,6%)	10 (50,0%)	0,55 (0,24; 1,23) p = 0,1430	-0,23 (-0,51; 0,06) p = 0,1213	0,57 (0,26; 1,28) p = 0,1735	-0,21 (-0,51; 0,08) p = 0,1505

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku analizy chorych z populacji azjatyckiej badania *OCTAVE Sustain* nie stwierdzono istotnych różnic między TOF 5 mg BID oraz TOF 10 mg BID w odniesieniu do PBO w ryzyku występowania jakichkolwiek AEs, ciężkich zdarzeń niepożądanych, AEs prowadzących do przerwania leczenia, a także przerwania terapii z powodu niewystarczającej odpowiedzi.

### 5.6.1.2 Najczęstsze AEs

W tabeli poniżej zebrano informacje o najczęściej obserwowanych poszczególnych zdarzeniach niepożądanых podczas terapii podtrzymującej tofacytynibem w odniesieniu do placebo w badaniu *OCTAVE Sustain*.

Tabela 177. Najczęstsze AEs; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain* (Sandborn 2017).

AEs	TOF 5 mg BID, N = 198	TOF 10 mg BID, N = 196	PBO BID, N = 198	TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
	n (%)			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Pogorszenie WZJG	36 (18,2%)	29 (14,8%)	71 (35,9%)	<b>0,51</b> (0,36; 0,72) p = 0,0001	<b>-0,18</b> (-0,26; -0,09) NNT = 6 (4; 11) p < 0,0001	<b>0,41</b> (0,28; 0,61) p < 0,0001	<b>-0,21</b> (-0,29; -0,13) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001
Zapalenie nosa i gardła	19 (9,6%)	27 (13,8%)	11 (5,6%)	1,73 (0,84; 3,53) p = 0,1346	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1276	<b>2,48</b> (1,27; 4,86) p = 0,0081	<b>0,08</b> (0,02; 0,14) NNH = 13 (8; 42) p = 0,0053
Ból stawów	17 (8,6%)	17 (8,7%)	19 (9,6%)	0,89 (0,48; 1,67) p = 0,7268	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7266	0,90 (0,48; 1,69) p = 0,7508	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7506
Ból głowy	17 (8,6%)	6 (3,1%)	12 (6,1%)	1,42 (0,69; 2,89) p = 0,3378	0,03 (-0,03; 0,08) p = 0,3342	0,51 (0,19; 1,32) p = 0,1631	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1523

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu analizowanych dawkach tofacytynibu wśród najczęstszych AEs u istotnie mniejszego odsetka chorych w porównaniu do pacjentów z grupy placebo stwierdzano pogorszenie WZJG: dla dawki 5 mg BID RR = 0,51 (95% CI: 0,36; 0,72), NNT = 6 (95% CI: 4; 11), p = 0,0001, a dla dawki 10 mg BID RR = 0,41 (95% CI: 0,28; 0,61), NNT = 5 (95% CI: 4; 8), p < 0,0001. Z kolei ryzyko zapalenia gardła u pacjentów otrzymujących dawkę większą tofacytynibu w porównaniu do chorych otrzymujących placebo było około 2,5 razy, znamienne większe, RR = 2,48 (95% CI: 1,27; 4,86), NNT = 13 (95% CI: 8; 42), p = 0,0053. W przypadku pozostałych najczęściej występujących AEs nie odnotowano istotnych różnic między wyróżnionymi grupami. Na poniższym wykresie zaprezentowano rezultaty znamienne statystycznie.



porównania TOF 5 mg BID vs PBO BID – prawdopodobieństwo wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego było niższe w grupie interwencji, RR = 0,51 (95% CI: 0,36; 0,72), NNH = 6 (95% CI: 4; 11),  $p < 0,0001$ .

### TOF 10 mg BID vs PBO BID

W przypadku wyższej z dawek tofacytynibu prawdopodobieństwo wystąpienia pogorszenia WZIG było istotnie statystycznie niższe w grupie interwencji niż kontroli, RR = 0,41 (95% CI: 0,28; 0,61), NNH = 5 (95% CI: 4; 8),  $p < 0,0001$ . Stosowanie TOF w dawce 10 mg 2 × dziennie w trakcie leczenia podtrzymującego znacząco zwiększało ryzyko względne wystąpienia zapalenia nosa i gardła w porównaniu do PBO, RR = 2,48 (95% CI: 1,27; 4,86), NNH = 13 (95% CI: 8; 42),  $p = 0,0053$ .

#### 5.6.1.2.1 Najczęstsze AEs – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej

Dodatkowo w publikacji *Motoya 2018* zamieszczono informacje na temat najczęstszych AEs odnotowanych w populacji azjatyckiej. Dane prezentuje kolejna tabela. Wskazują one, że w wyróżnionych grupach interwencji nie odnotowano żadnego przypadku niedokrwistości, natomiast ryzyko wystąpienia AEs wymienionych poniżej nie różniło się znacząco między tofacytynibem w obu analizowanych dawkach a placebo.

Tabela 179. Najczęstsze AEs – populacja azjatycka; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain (Motoya 2018)*.

AEs	TOF 5 mg BID, N = 22	TOF 10 mg BID, N = 21 n (%)	PBO BID, N = 20	TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zapalenie nosa i gardła	5 (22,7%)	5 (23,8%)	2 (10,0%)	2,27 (0,50; 10,43) $p = 0,2910$	0,13 (-0,09; 0,35) $p = 0,2546$	2,38 (0,52; 10,90) $p = 0,2637$	0,14 (-0,09; 0,36) $p = 0,2283$
Zakażenia górnych dróg oddechowych	5 (22,7%)	2 (9,5%)	2 (10,0%)	2,27 (0,50; 10,43) $p = 0,2910$	0,13 (-0,09; 0,35) $p = 0,2546$	0,95 (0,15; 6,13) $p = 0,9590$	0,00 (-0,19; 0,18) $p = 0,9591$
Pogorszenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego	5 (22,7%)	0 (0,0%)	5 (25,0%)	0,91 (0,31; 2,68) $p = 0,8629$	-0,02 (-0,28; 0,24) $p = 0,8630$	0,09 (0,01; 1,47) $p = 0,0908$	<b>-0,25</b> <b>(-0,45; -0,05)</b> <b><math>p = 0,0134</math></b>
Ból stawów	2 (9,1%)	0 (0,0%)	4 (20,0%)	0,45 (0,09; 2,22) $p = 0,3298$	-0,11 (-0,32; 0,10) $p = 0,3144$	0,11 (0,01; 1,85) $p = 0,1241$	<b>-0,20</b> <b>(-0,39; -0,01)</b> <b><math>p = 0,0353</math></b>

AEs	TOF 5 mg BID, N = 22	TOF 10 mg BID, N = 21	PBO BID, N = 20	TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ból w górnej części brzucha	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (10,0%)	0,18 (0,01; 3,59) p = 0,2631	-0,10 (-0,25; 0,05) p = 0,1937	0,19 (0,01; 3,75) p = 0,2756	-0,10 (-0,25; 0,05) p = 0,1968

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 5.6.1.3 Zakażenia

Kolejny punkt końcowy oceny bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu w ramach terapii podtrzymującej stanowiły zakażenia. Szczegółowe informacje na temat zamieszczono w tabeli poniżej - dodatkowo z publikacji *Winthrop 2018* oraz doniesienia konferencyjnego *Winthrop 2018a* podano informacje na temat wskaźnika częstości poszczególnych zakażeń (IR [95% CI]) oraz zakażeń oportunistycznych.

Tabela 180. Zakażenia; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)*.

AEs	TOF 5 mg BID, N = 198	TOF 10 mg BID, N = 196	PBO BID, N = 198	TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiegokolwiek zakażenia	71 (35,9%), 62,54 (48,85; 78,89)	78 (39,8%), 72,82 (57,56; 90,88)	48 (24,2%), 58,16 (42,88; 77,12)	<b>1,48 (1,09; 2,01)</b> p = 0,0130	<b>0,12</b> <b>(0,03; 0,21)</b> NNH = 9 (5; 38) p = 0,0110	<b>1,64 (1,22; 2,22)</b> p = 0,0012	<b>0,16</b> <b>(0,06; 0,25)</b> NNH = 7 (5; 16) p = 0,0008
Ciężkie zakażenia	2 (1,0%), 1,35 (0,16; 4,87)	1 (0,5%), 0,64 (0,02; 3,34)	2 (1,0%), 1,94 (0,23; 7,00)	1,00 (0,14; 7,03) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000	0,51 (0,05; 5,53) p = 0,5758	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5674
Zakażenia <i>H. zoster</i>	3 (1,5%), 2,05 (0,42; 6,00)	10 (5,1%), 6,64 (3,19; 12,22)	1 (0,5%), 0,97 (0,02; 5,42)	3,00 (0,31; 28,59) p = 0,3396	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3142	<b>10,10</b> <b>(1,31; 78,17)</b> p = 0,0267	<b>0,05</b> <b>(0,01; 0,08)</b> NNH = 22 (13; 74) p = 0,0053
Zakażenia oportunistyczne <sup>^</sup>	2 (1,0%), 1,36 (0,16; 4,92)	4 (2,0%), 1,36 (0,16; 4,92)	1 (0,5%), 0,97 (0,02; 6,42)	2,00 (0,18; 21,88) p = 0,5701	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5621	4,04 (0,46; 35,83) p = 0,2098	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1736

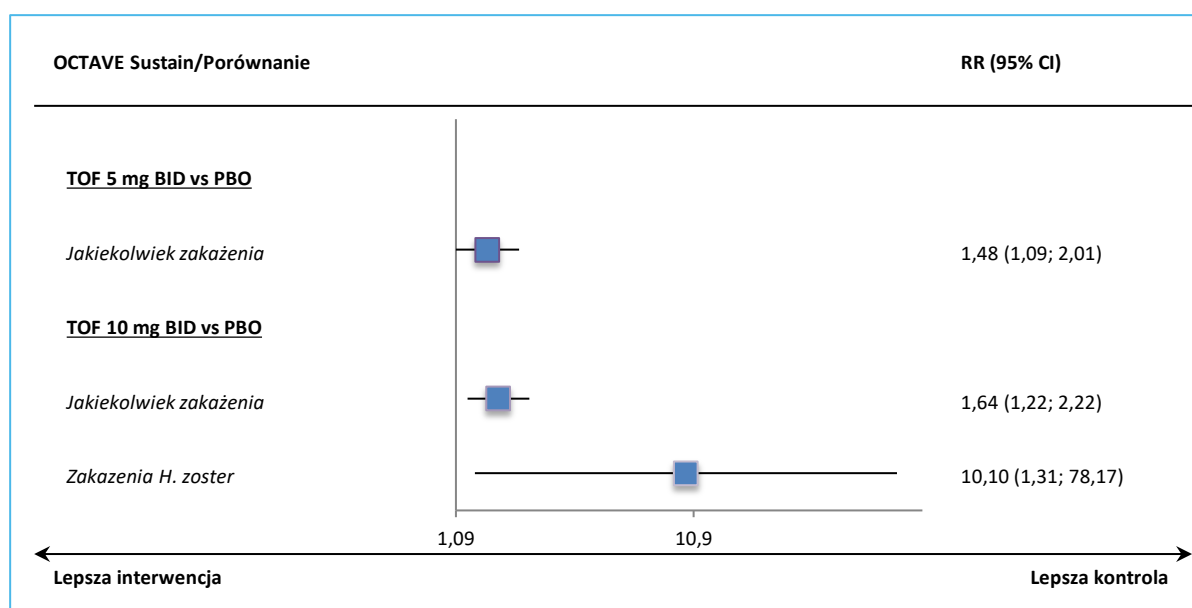
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> nie stwierdzono przypadków oportunistycznych zakażeń niebędących zakażeniami *H. zoster*.

W ramach terapii podtrzymującej zaobserwowano, że dla obu analizowanych dawek tofacytynibu ryzyko występowania jakiegokolwiek zakażeń było około 1,5 razy, znamienne większe niż w grupie placebo: RR = 1,48 (95% CI: 1,09; 2,01), NNH = 9 (95% CI: 5; 38) p = 0,0130 dla TOF 5 mg BID i RR = 1,64 (95% CI: 1,22; 2,22), NNH = 7 (95% CI: 5; 16), p = 0,0012 dla TOF 10 mg. Nie zaobserwowano przy tym

różnic między aktywną interwencją niezależnie od stosowanej dawki a placebo w częstości ciężkich zakażeń oraz zakażeń oportunistycznych. W przypadku oceny zakażenia *H. zoster*, odnotowano istotnie większe ryzyko jego występowania u pacjentów otrzymujących TOF 10 mg BID w odniesieniu do placebo, RR = 10,10 (95% CI: 1,31; 78,17), NNH = 22 (95% CI: 13; 74) p = 0,0053. Poniższy wykres przedstawia różnice istotne statystycznie między grupami interwencji.

Wykres 82. Zakażenia – wyniki istotne statystycznie, leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie OCTAVE Sustain (Sandborn 2017).



Autorzy publikacji Sandborn 2018 oceniali również częstość występowania zakażeń jako zdarzeń specjalnego zainteresowania. Dane te zebrano w poniższej tabeli. Dla zdarzeń tych w publikacji źródłowej obliczano wartość IR (z ang. *incidence rates*) tj. liczbę chorych ze zdarzeniem/100 pacjento-lat ekspozycji.

Tabela 181. Zakażenia; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID oraz TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie Sandborn 2018..

AEs	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
poważne zakażenia	198	2 (1,0%)	196	1 (0,5%)	198	2 (1,0%)	1,00 (0,14; 7,03) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000	0,51 (0,05; 5,53) p = 0,5758	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5674
IR <sup>1</sup> (95% CI):		1,4 (0,2; 4,9)		0,6 (0,0; 3,5)		1,9 (0,2; 7,0)	nd.	nd.	nd.	nd.

AEs	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
zakażenia H. zoster	198	3 (1,5%)	196	10 (5,1%)	198	1 (0,5%)	3,00 (0,31; 28,59) p = 0,3396	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3142	<b>10,10</b> <b>(1,31; 78,17)</b> <b>p = 0,0267</b>	<b>0,05</b> <b>(0,01; 0,08)</b> <b>NNH = 22</b> <b>(13; 74)</b> <b>p = 0,0053</b>
IR <sup>1</sup> (95% CI):	2,1 (0,4; 6,0)	6,6 (3,2; 12,2)	1,0 (0,0; 5,4)	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	
zakażenia oportunistyczne	198	2 (1,0%)	196	4 (2,0%)	198	1 (0,5%)	2,00 (0,18; 21,88) p = 0,5701	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5621	4,04 (0,46; 35,83) p = 0,2098	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1736
IR <sup>1</sup> (95% CI):	1,4 (0,2; 4,9)	2,6 (0,7; 6,7)	1,0 (0,0; 5,4)	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	
zakażenia oportunistyczne z wyłączeniem zakażeń H. zoster	198	0 (0,0%)	196	0 (0,0%)	198	0 (0,0%)	1,00 (0,02; 50,15) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000	1,01 (0,02; 50,66) p = 0,9960	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
IR <sup>1</sup> (95% CI):	0,0 (0,0; 2,5)	0,0 (0,0; 2,4)	0,0 (0,0; 3,6)	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

IR – częstość występowania (z ang. *incidence rates*); liczba chorych ze zdarzeniem/100 pacjento-lat ekspozycji;

1 – z wykluczeniem danych dla pacjentów ze zdarzeniami, które wystąpiły > 28 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku.

### TOF 5 mg BID vs PBO BID

Jak podali autorzy publikacji *Sandborn 2018* zakażenia występowały u liczbowo większego odsetka pacjentów leczonych tofacytynibem niż w grupie placebo. Ryzyko względne wystąpienia zakażeń, zakażeń H. zoster oraz zakażeń oportunistycznych oraz zakażeń oportunistycznych z wyłączeniem zakażeń H. zoster nie różniło się znamienne pomiędzy grupami TOF 5 mg BID vs PBO BID.

### TOF 10 mg BID vs PBO BID

Podobnie dla wyższej z dawek, zakażenia występowały u liczbowo większego odsetka pacjentów leczonych tofacytynibem niż w grupie placebo. Ryzyko względne wystąpienia zakażeń, zakażeń H. zoster oraz zakażeń oportunistycznych z wyłączeniem zakażeń H. zoster nie różniło się znamienne pomiędzy grupami TOF 10 mg BID vs PBO BID. Zakażenia H. zoster występowały istotnie statystycznie częściej wśród chorych leczonych TOF 10 mg BID vs PBO, RR = 10,10 (95% CI: 1,31; 78,17), NNH = 22 (95% CI: 13; 74), p = 0,0053.



### 5.6.1.3.1 Zakażenia – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej

Autorzy publikacji *Motoya 2018* przedstawili dodatkową analizę zakażeń w populacji pacjentów zrekrutowanych do badania *OCTAVE Sustain* z obszaru Azji Wschodniej. Jej wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 182. Zakażenia – populacja azjatycka; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain* (*Motoya 2018*).

AEs	TOF 5 mg BID, N = 22	TOF 10 mg BID, N = 21	PBO BID, N = 20	TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiegokolwiek zakażenia	13 (59,1%)	10 (47,6%)	6 (30,0%)	1,97 (0,93; 4,19) p = 0,0782	<b>0,29 (0,00; 0,58) p = 0,0472</b>	1,59 (0,71; 3,55) p = 0,2611	0,18 (-0,12; 0,47) p = 0,2389
Ciężkie zakażenia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (5,0%)	0,30 (0,01; 7,07) p = 0,4585	-0,05 (-0,18; 0,08) p = 0,4339	0,32 (0,01; 7,38) p = 0,4753	-0,05 (-0,18; 0,08) p = 0,4387

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W populacji azjatyckiej nie stwierdzono istotnych różnic między TOF 5 mg BID, jak i TOF 10 mg BID vs PBO pod względem częstości występowania jakiegokolwiek zakażeń, jak i ciężkich zakażeń. W żadnej z wyróżnionych grup interwencji nie odnotowano przypadku zakażeń *H. zoster* i zakażeń oportunistycznych.

### 5.6.1.3.2 Rodzaje ciężkich zakażeń

Autorzy próby *OCTAVE Sustain* podali także informacje o częstości poszczególnych rodzajów ciężkich zakażeń. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami pod względem ryzyka występowania biegunki bakteryjnej, zapalenia uchyłków, ropnia okołomigdałkowego, ropnia podskórnego czy też zakażenia dróg moczowych. W czasie terapii podtrzymującej nie stwierdzono występowania żadnego przypadku poważnego ropnia odbytu, zapalenia tkanki łącznej, zakażenia *Clostridium difficile*, infekcji gorączkowej, zapalenia ucha wewnętrznego, zapalenia płuc oraz czyraka. Szczegółowe dane zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 183. Poszczególne rodzaje ciężkich zakażeń; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain* (Sandborn 2017).

AEs	TOF 5 mg BID, N = 198	TOF 10 mg BID, N = 196 n (%)	PBO BID, N = 198	TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Biegunka bakteryjna	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1,00 (0,02; 50,15) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000	3,03 (0,12; 73,94) p = 0,4964	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4747
Zapalenie uchyłków	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,5003	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4759	0,34 (0,01; 8,22) p = 0,5042	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4770
Ropień okołomigdałkowy	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,20) p = 0,5003	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4759	1,01 (0,02; 50,66) p = 0,9960	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Ropień podskórny	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,5003	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4759	0,34 (0,01; 8,22) p = 0,5042	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4770
Zakażenie dróg moczowych	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,20) p = 0,5003	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4759	1,01 (0,02; 50,66) p = 0,9960	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 5.6.1.3.3 Rodzaje zakażeń *H. zoster*

W publikacji *Sandborn 2017* do próby *OCTAVE Sustain* zamieszczono także informacje na temat częstości zakażeń *H. zoster* ogółem oraz ich poszczególnych rodzajów, które przedstawiono w tabeli poniżej. Autorzy badania podali przy tym, że podczas terapii podtrzymującej nie odnotowano żadnego przypadku SAEs spowodowanego zakażeniem *H. zoster*, a także zakażenia *H. zoster* prowadzącego do przerwania leczenia czy obejmującego trzewia. W przypadku pozostałych analizowanych zakażeń jedyną istotną różnicę odnotowano dla porównania TOF 10 mg BID vs PBO pod względem częstości półpaśca ogółem – ryzyko jego wystąpienia był 10 razy większe u chorych, którzy byli leczeni tofacytynibem, RR = 10,10 (95% CI: 1,31; 78,17), NNH = 22 (95% CI: 13; 74), p = 0,0053. Na wykresie pod tabelą przedstawiono wyniki istotne statystycznie.

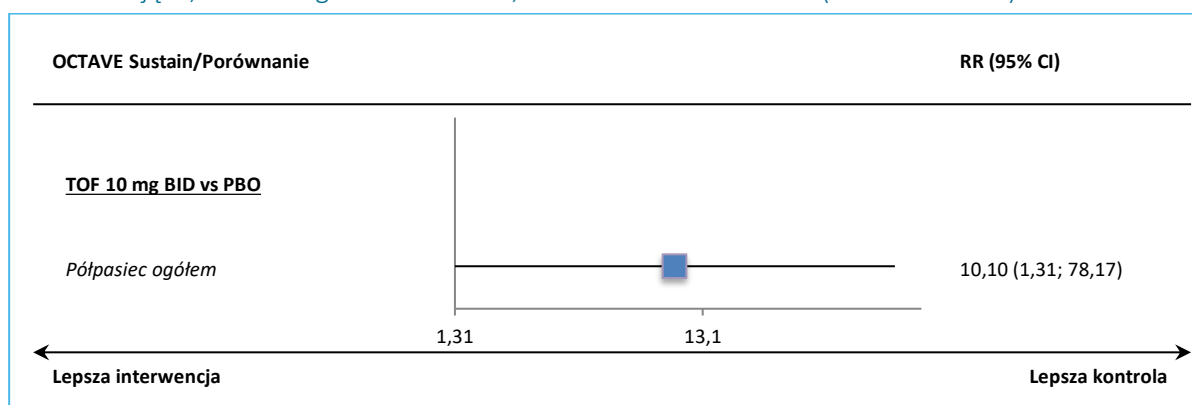
Tabela 184. Poszczególne rodzaje zakażeń *H. zoster*; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain* (Sandborn 2017).

AEs	TOF 5 mg BID, N = 198	TOF 10 mg BID, N = 196 n (%)	PBO BID, N = 198	TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Półpaśiec ogó-	3 (1,5%)	10 (5,1%)	1 (0,5%)	3,00 (0,31; 28,59)	0,01 (-0,01; 0,03)	<b>10,10</b> <b>(1,31; 78,17)</b>	<b>0,05 (0,01; 0,08)</b> <b>NNH = 22</b>

AEs	TOF 5 mg BID, N = 198	TOF 10 mg BID, N = 196	PBO BID, N = 198	TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Łem		n (%)		p = 0,3396	p = 0,3142	<b>p = 0,0267</b>	<b>(13; 74)</b> p = 0,0053
Półpasiec obejmujący wiele dermatomów (nieprzylegający do > 2 dermatomów)	1 (0,5%)	4 (2,0%)	1 (0,5%)	1,00 (0,06; 15,88) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000	4,04 (0,46; 35,83) p = 0,2098	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1736
Postać rozsiana (skórna) półpaśca	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,20) p = 0,5003	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4759	1,01 (0,02; 50,66) p = 0,9960	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wykres 83. Poszczególne rodzaje zakażeń *H. zoster* – wyniki istotnie statystycznie, leczenie podtrzymujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain* (Sandborn 2017).



#### 5.6.1.4 AEs związane z nowotworzeniem

Szczegółowe informacje na temat powyższego punktu końcowego (obejmującego nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone [w tym torbiele i polipy]) z badania *OCTAVE Sustain* zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 185. AEs związane z nowotworzeniem; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain* (Sandborn 2017).

AEs	TOF 5 mg BID, N = 198	TOF 10 mg BID, N = 196	PBO BID, N = 198	TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Rak płaskonabłonkowy	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1,00 (0,02; 50,15) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000	3,03 (0,12; 73,94) p = 0,4964	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4747

AEs	TOF 5 mg BID, N = 198	TOF 10 mg BID, N = 196  n (%)	PBO BID, N = 198	TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Rak podstawnoko- mórkowy	0 (0,0%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,5003	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4759	1,01 (0,06; 16,04) p = 0,9943	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9943
Choroba Bowena	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1,00 (0,02; 50,15) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000	3,03 (0,12; 73,94) p = 0,4964	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4747
Inwazyjny, przewodowy rak piersi	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,5003	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4759	0,34 (0,01; 8,22) p = 0,5042	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4770
Brodawczak skóry	1 (0,5%)	2 (1,0%)	0 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,20) p = 0,5003	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4759	5,05 (0,24; 104,53) p = 0,2948	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2424
Rak płaskonabłonkowy skóry	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1,00 (0,02; 50,15) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000	3,03 (0,12; 73,94) p = 0,4964	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4747
Mięśniak gładkoko- mórkowy macicy	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,20) p = 0,5003	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4759	1,01 (0,02; 50,66) p = 0,9960	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Dla obu analizowanych dawek tofacytynibu w odniesieniu do placebo nie stwierdzono różnic w ryzyku pojawienia się wymienionych w tabeli nowotworów. Ponadto podczas terapii podtrzymującej nie odnotowano żadnego przypadku gruczolaka łagodnego, gruczolaka okrężnicy, nowotworu okrężnicy oraz gruczolaka przewodu pokarmowego.

#### 5.6.1.4.1 Nowotwory złośliwe

Dodatkowo w abstrakcie *Lichtenstein 2018* przedstawiono informacje na temat odsetka chorych z nowotworami złośliwymi, a także wskaźnika częstości (pacjenci ze zdarzeniem w przeliczeniu na 100 pacjento-lat ekspozycji). Informacje te przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 186. Nowotwory złośliwe; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain (Lichtenstein 2018)*.

AEs	TOF 5 mg BID, N = 198 <sup>^</sup>	TOF 10 mg BID, N = 196 <sup>^</sup>  n (%), IR (95% CI)	PBO BID, N = 198 <sup>^</sup>	TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nowotwory złośliwe (z wyłączeniem nieczerni- niakowego nowotwo-	0 (0%), 0,00 (0,00;	0 (0%), 0,00	1 (0,5%), 0,97	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,5003	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4759	0,34 (0,01; 8,22) p = 0,5042	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4770

AEs	TOF 5 mg BID, N = 198 <sup>^</sup>	TOF 10 mg BID, N = 196 <sup>^</sup>	PBO BID, N = 198 <sup>^</sup>	TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		n (%), IR (95% CI)		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
ru złośliwego skóry)	2;48)	(0,00; 2,35)	(0,02; 5,39)				
Nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry	0 (0%), 0,00 (0,00; 2,48)	3 (1,5%), 1,91 (0,39; 5,59)	1 (0,5%), 0,97 (0,02; 5,39)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,5003	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4759	3,03 (0,32; 28,88) p = 0,3351	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3105

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> założono liczebność grup jak w głównej publikacji.

Nowotwory złośliwe w badaniu *OCTAVE Sustain* występowały u pojedynczych chorych w poszczególnych grupach ( $\leq 1,5\%$ ). W żadnym analizowanym przypadku różnice między interwencjami nie były istotne statystycznie.

#### Publikacja Sandborn 2018

Kolejną grupę zdarzeń specjalnego zainteresowania ocenianych przez autorów publikacji *Sandborn 2018* stanowiły nowotwory. Dane te zebrano w poniższej tabeli. Dla zdarzeń tych w publikacji źródłowej obliczano wartość IR (z ang. *incidence rates*) tj. liczbę chorych ze zdarzeniem/100 pacjento-lat ekspozycji.

Tabela 187. Nowotwory; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID oraz TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2018*..

AEs	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
nowotwory z wyłączeniem NMSC	198	0 (0,0%)	196	0 (0,0%)	198	1 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,5003	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4759	0,34 (0,01; 8,22) p = 0,5042	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4770
IR (95% CI):		0,0 (0,0; 2,5)		0,0 (0,0; 2,4)		1,0 (0,0; 5,4)	nd.	nd.	nd.	nd.
NMSC	198	0 (0,0%)	196	3 (1,5%)	198	1 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,5003	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4759	3,03 (0,32; 28,88) p = 0,3351	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3105
IR (95% CI):		0,0 (0,0; 2,5)		1,9 (0,4; 5,6)		1,0 (0,0; 5,4)	nd.	nd.	nd.	nd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

IR częstość występowania (z ang. *incidence rates*); liczba chorych ze zdarzeniem/100 pacjento-lat ekspozycji;

NMSC nieczerniakowy rak skóry (z ang. *non-melanoma skin cancer*).

#### TOF 5 mg BID vs PBO BID

Ryzyko względne wystąpienia nowotworów z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry oraz wystąpienia nieczerniakowego raka skóry nie różniło się znamienne pomiędzy grupami TOF 5 mg BID vs PBO BID.

### TOF 10 mg BID vs PBO BID

Podobnie jak dla niższej z dawek, stosowanie TOF 10 mg BID vs PBO nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworów z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry oraz wystąpienia nieczerniakowego raka skóry.

#### 5.6.1.5 AEs związane z zaburzeniami kardiologicznymi

W badaniu *OCTAVE Sustain* oceniono również częstość zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami kardiologicznymi. Na podstawie danych zebranych nie zaobserwowano znamienych różnic między tofacytynibem (w obu analizowanych dawkach) a placebo pod względem ryzyka AEs wymienionych w tabeli poniżej. Ponadto w wyróżnionych w próbie grupach nie odnotowano żadnego przypadku ostrego zespołu wieńcowego, zwężenia tętnicy wieńcowej, dodatkowych skurczów serca, bradykardii zatokowej, tachykardii zatokowej, bloku lewej odnogi pęczka Hisa oraz zastoinowej niewydolności serca.

Tabela 188. AEs związane z zaburzeniami kardiologicznymi; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain* (Sandborn 2017).

AEs	TOF 5 mg BID, N = 198	TOF 10 mg BID, N = 196	PBO BID, N = 198	TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
				n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*
Kołatanie serca	1 (0,5%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)	1,00 (0,06; 15,88) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000	1,01 (0,06; 16,04) p = 0,9943	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9943
Częstoskurcz	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,20) p = 0,5003	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4759	1,01 (0,02; 50,66) p = 0,9960	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Bradykardia	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,20) p = 0,5003	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4759	1,01 (0,02; 50,66) p = 0,9960	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Blok przedsionkowo- komorowy pierwszego stopnia	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1,00 (0,02; 50,15) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000	3,03 (0,12; 73,94) p = 0,4964	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4747
Choroba wieńcowa	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,20) p = 0,5003	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4759	1,01 (0,02; 50,66) p = 0,9960	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000

AEs	TOF 5 mg BID, N = 198	TOF 10 mg BID, N = 196	PBO BID, N = 198	TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		n (%)		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zawał mięśnia sercowego	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1,00 (0,02; 50,15) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000	3,03 (0,12; 73,94) p = 0,4964	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4747
Niedokrwienie mięśnia sercowego	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1,00 (0,02; 50,15) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000	3,03 (0,12; 73,94) p = 0,4964	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4747

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 5.6.1.6 AEs wymagające leczenia, występujące u $\geq 5\%$ chorych

W publikacji *Pfizer 2017* odnaleziono informacje na temat zdarzeń niepożądanych, które wymagały leczenia i wystąpiły u 5% chorych lub więcej. Informacje te zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 189. AEs wymagające leczenia, występujące u  $\geq 5\%$  chorych; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain (Pfizer 2017)*.

AEs	TOF 5 mg BID, N = 198	TOF 10 mg BID, N = 196	PBO BID, N = 198	TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		n (%)		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	39 (19,7%)	36 (18,4%)	72 (36,4%)	<b>0,54</b> (0,39; 0,76) p = 0,0004	<b>-0,17</b> (-0,25; -0,08) NNT = 6 (4; 13) p = 0,0002	<b>0,51</b> (0,36; 0,72) p = 0,0001	<b>-0,18</b> (-0,27; -0,09) NNT = 6 (4; 11) p < 0,0001
Ból brzucha	5 (2,5%)	7 (3,6%)	11 (5,6%)	0,45 (0,16; 1,28) p = 0,1368	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1246	0,64 (0,25; 1,62) p = 0,3501	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,3446
Pogorszenie WZJG	35 (17,7%)	29 (14,8%)	64 (32,3%)	<b>0,55</b> (0,38; 0,79) p = 0,0011	<b>-0,15</b> (-0,23; -0,06) NNT = 7 (5; 17) p = 0,0006	<b>0,46</b> (0,31; 0,68) p < 0,0001	<b>-0,18</b> (-0,26; -0,09) NNT = 6 (4; 11) p < 0,0001
Zaburzenia ogólne zaburzenia i stany w miejscu podania	8 (4,0%)	4 (2,0%)	11 (5,6%)	0,73 (0,30; 1,77) p = 0,4827	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4803	0,37 (0,12; 1,13) p = 0,0816	-0,04 (-0,07; 0,00) p = 0,0666
Zmęczenie	8 (4,0%)	4 (2,0%)	11 (5,6%)	0,73 (0,30; 1,77) p = 0,4827	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4803	0,37 (0,12; 1,13) p = 0,0816	-0,04 (-0,07; 0,00) p = 0,0666
Infekcje i zakażenia	32 (16,2%)	46 (23,5%)	18 (9,1%)	<b>1,78</b> (1,03; 3,06) p = 0,0378	<b>0,07</b> (0,01; 0,14) NNH = 15 (8; 177) p = 0,0332	<b>2,58</b> (1,55; 4,29) p = 0,0003	<b>0,14</b> (0,07; 0,22) NNH = 7 (5; 14) p < 0,0001

AEs	TOF 5 mg BID, N = 198	TOF 10 mg BID, N = 196	PBO BID, N = 198	TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Pótpasiec	2 (1,0%)	10 (5,1%)	1 (0,5%)	2,00 (0,18; 21,88) p = 0,5701	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5621	<b>10,10</b> <b>(1,31; 78,17)</b> p = <b>0,0267</b>	<b>0,05</b> <b>(0,01; 0,08)</b> NNH = 22 <b>(13; 74)</b> p = <b>0,0053</b>
Zapalenie nosa i gardła	19 (9,6%)	27 (13,8%)	11 (5,6%)	1,73 (0,84; 3,53) p = 0,1346	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1276	<b>2,48</b> <b>(1,27; 4,86)</b> p = <b>0,0081</b>	<b>0,08</b> <b>(0,02; 0,14)</b> NNH = 13 <b>(8; 42)</b> p = <b>0,0053</b>
Zakażenia górnych dróg oddechowych	13 (6,6%)	12 (6,1%)	7 (3,5%)	1,86 (0,76; 4,56) p = 0,1764	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1675	1,73 (0,70; 4,31) p = 0,2374	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2305
<b>Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych</b>	6 (3,0%)	13 (6,6%)	4 (2,0%)	1,50 (0,43; 5,23) p = 0,5248	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5216	<b>3,28</b> <b>(1,09; 9,89)</b> p = <b>0,0347</b>	<b>0,05</b> <b>(0,01; 0,09)</b> NNH = 22 <b>(12; 163)</b> p = <b>0,0237</b>
Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	6 (3,0%)	13 (6,6%)	4 (2,0%)	1,50 (0,43; 5,23) p = 0,5248	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5216	<b>3,28</b> <b>(1,09; 9,89)</b> p = <b>0,0347</b>	<b>0,05</b> <b>(0,01; 0,09)</b> NNH = 22 <b>(12; 163)</b> p = <b>0,0237</b>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	4 (2,0%)	11 (5,6%)	2 (1,0%)	2,00 (0,37; 10,79) p = 0,4203	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4102	<b>5,56</b> <b>(1,25; 24,74)</b> p = <b>0,0244</b>	<b>0,05</b> <b>(0,01; 0,08)</b> NNH = 22 <b>(13; 92)</b> p = <b>0,0102</b>
Hipercholesterolemia	4 (2,0%)	11 (5,6%)	2 (1,0%)	2,00 (0,37; 10,79) p = 0,4203	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4102	<b>5,56</b> <b>(1,25; 24,74)</b> p = <b>0,0244</b>	<b>0,05</b> <b>(0,01; 0,08)</b> NNH = 22 <b>(13; 92)</b> p = <b>0,0102</b>
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	17 (8,6%)	17 (8,7%)	19 (9,6%)	0,89 (0,48; 1,67) p = 0,7268	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7266	0,90 (0,48; 1,69) p = 0,7508	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7506
Ból stawów	17 (8,6%)	17 (8,7%)	19 (9,6%)	0,89 (0,48; 1,67) p = 0,7268	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7266	0,90 (0,48; 1,69) p = 0,7508	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7506
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	17 (8,6%)	6 (3,1%)	12 (6,1%)	1,42 (0,69; 2,89) p = 0,3378	0,03 (-0,03; 0,08) p = 0,3342	0,51 (0,19; 1,32) p = 0,1631	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1523
Ból głowy	17 (8,6%)	6 (3,1%)	12 (6,1%)	1,42 (0,69; 2,89) p = 0,3378	0,03 (-0,03; 0,08) p = 0,3342	0,51 (0,19; 1,32) p = 0,1631	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1523

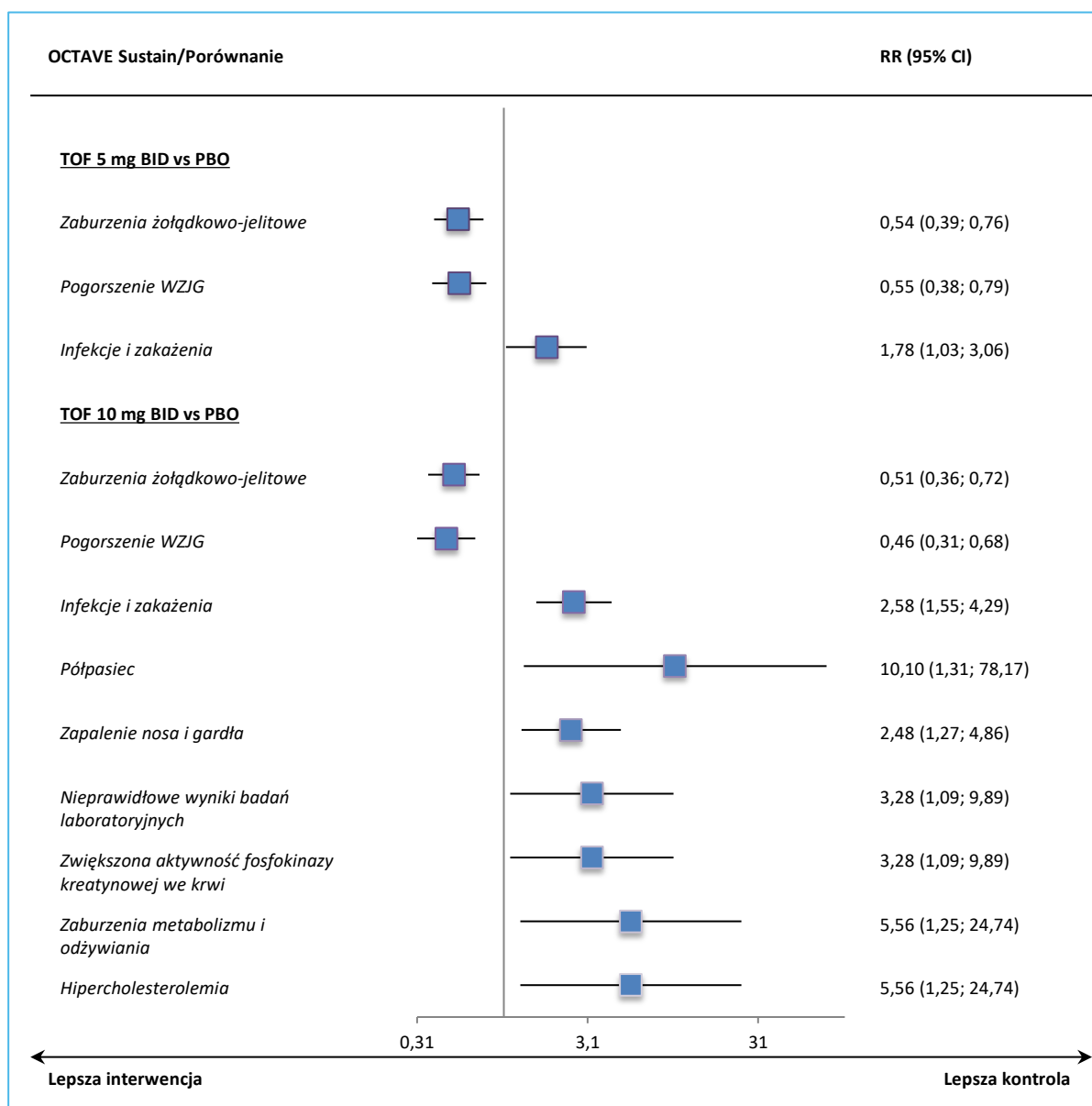


AEs	TOF 5 mg BID, N = 198	TOF 10 mg BID, N = 196	PBO BID, N = 198	TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		n (%)		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zburzenia skóry i tkanki podskórnej	6 (3,0%)	11 (5,6%)	8 (4,0%)	0,75 (0,27; 2,12) p = 0,5877	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5861	1,39 (0,57; 3,38) p = 0,4688	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4666
Wysypka	6 (3,0%)	11 (5,6%)	8 (4,0%)	0,75 (0,27; 2,12) p = 0,5877	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5861	1,39 (0,57; 3,38) p = 0,4688	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4666

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wśród zdarzeń niepożądanych wymagających leczenia istotnie rzadziej podczas terapii podtrzymującej stwierdzono zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym pogorszenie WZJG, odpowiednio dla dawki TOF 5 mg BID RR = 0,54 (95% CI: 0,39; 0,76), NNT = 6 (95% CI: 4; 13), p = 0,0004 i RR = 0,51 (95% CI: 0,36; 0,72), NNT = 6 (95% CI: 4; 11), p = 0,0001, a dla dawki TOF 10 mg BID RR = 0,55 (95% CI: 0,38; 0,79), NNT = 7 (95% CI: 5; 17), p = 0,0006 i RR = 0,46 (95% CI: 0,31; 0,68), NNT = 6 (95% CI: 4; 11), p < 0,0001. Z kolei dla obu wspomnianych dawek tofacytynibu znamienne większe było natomiast ryzyko wystąpienia infekcji i zakażeń, odpowiednio RR = 1,78 (95% CI: 1,03; 3,06), NNH = 15 (95% CI: 8; 177), p = 0,0378 i RR = 2,58 (95% CI: 1,55; 4,29), NNT = 7 (95% CI: 5; 14), p = 0,0003. Natomiast u chorych otrzymujących tofacytynib w większej dawce w porównaniu do placebo istotnie częściej występowały jeszcze: półpasiec (RR = 10,10 [95% CI: 1,31; 78,17], NNH = 22 [95% CI: 13; 74], p = 0,0053), zapalenie nosa i gardła (RR = 2,48 [95% CI: 1,27; 4,86], NNH = 13 [95% CI: 8; 42], p = 0,0081), nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (RR = 3,28 [95% CI: 1,09; 9,89], NNH = 22 [95% CI: 12; 163], p = 0,0347), w tym zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi (RR = 3,28 [95% CI: 1,09; 9,89], NNH = 22 [95% CI: 12; 163], p = 0,0347), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (RR = 5,56 [95% CI: 1,25; 24,74], NNH = 22 [95% CI: 13; 92], p = 0,0244), w tym hipercholesterolemia (RR = 5,56 [95% CI: 1,25; 24,74], NNH = 22 [95% CI: 13; 92], p = 0,0244). Na poniższym wykresie zaprezentowano wyniki znamienne statystycznie.

Wykres 84. AEs wymagające leczenia – wyniki istotne statystycznie, leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain* (Pfizer 2017).



### 5.6.1.7 Ciężkie AEs wymagające leczenia

W publikacji *Pfizer 2017* odnaleziono także dane na temat częstości ciężkich AEs wymagających leczenia. W żadnym z nich nie stwierdzono istotnych między tofacytynibem (niezależnie od dawki) a placebo.

Tabela 190. Ciężkie AEs wymagające leczenia; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain* (Pfizer 2017).

AEs	TOF 5 mg BID, N = 198	TOF 10 mg BID, N = 196	PBO BID, N = 198	TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
				n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*
Zaburzenia kardiologiczne	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,20) p = 0,5003	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4759	1,01 (0,02; 50,66) p = 0,9960	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Zawał mięśnia sercowego	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,20) p = 0,5003	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4759	1,01 (0,02; 50,66) p = 0,9960	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	3 (1,5%)	3 (1,5%)	9 (4,5%)	0,33 (0,09; 1,21) p = 0,0955	-0,03 (-0,06; 0,00) p = 0,0774	0,34 (0,09; 1,23) p = 0,0986	-0,03 (-0,06; 0,00) p = 0,0797
Ból brzucha	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1,00 (0,02; 50,15) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000	3,03 (0,12; 73,94) p = 0,4964	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4747
Pogorszenie WZIG	2 (1,0%)	1 (0,5%)	8 (4,0%)	0,25 (0,05; 1,16) p = 0,0771	-0,03 (-0,06; 0,00) p = 0,0535	0,13 (0,02; 1,00) p = 0,0500	<b>-0,04</b> <b>(-0,06; -0,01)</b> <b>p = 0,0177</b>
Biegunka	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1,00 (0,02; 50,15) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000	3,03 (0,12; 73,94) p = 0,4964	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4747
Krwotok z przewodu pokarmowego	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,20) p = 0,5003	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4759	1,01 (0,02; 50,66) p = 0,9960	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Zapalenie trzustki	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,5003	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4759	0,34 (0,01; 8,22) p = 0,5042	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4770
Zaburzenia ogólne zaburzenia i stany w miejscu podania	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	1,00 (0,06; 15,88) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000	0,34 (0,01; 8,22) p = 0,5042	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4770
Ból w klatce piersiowej	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,20) p = 0,5003	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4759	1,01 (0,02; 50,66) p = 0,9960	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Złe samopoczucie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,5003	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4759	0,34 (0,01; 8,22) p = 0,5042	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4770
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1,00 (0,02; 50,15) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000	3,03 (0,12; 73,94) p = 0,4964	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4747
Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1,00 (0,02; 50,15) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000	3,03 (0,12; 73,94) p = 0,4964	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4747
Infekcje i zakażenia	2 (1,0%)	1 (0,5%)	2 (1,0%)	1,00 (0,14; 7,03)	0,00 (-0,02; 0,02)	0,51 (0,05; 5,53)	0,00 (-0,02; 0,01)

AEs	TOF 5 mg BID, N = 198	TOF 10 mg BID, N = 196	PBO BID, N = 198	TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
				n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*
				p = 1,0000	p = 1,0000	p = 0,5758	p = 0,5674
Biegunka bakteryjna	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1,00 (0,02; 50,15) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000	3,03 (0,12; 73,94) p = 0,4964	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4747
Zapalenie uchyłka	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1,00 (0,02; 50,15) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000	3,03 (0,12; 73,94) p = 0,4964	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4747
Ropień okołotonowy	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,5003	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4759	0,34 (0,01; 8,22) p = 0,5042	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4770
Ropień podskórny	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,5003	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4759	0,34 (0,01; 8,22) p = 0,5042	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4770
Zakażenie dróg moczowych	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,20) p = 0,5003	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4759	1,01 (0,02; 50,66) p = 0,9960	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
<b>Urazy, zatrucia i powikłania procedur</b>	2 (1,0%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)	2,00 (0,18; 21,88) p = 0,5701	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5621	1,01 (0,06; 16,04) p = 0,9943	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9943
Złamanie kończyny dolnej	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,20) p = 0,5003	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4759	1,01 (0,02; 50,66) p = 0,9960	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Złamanie kręgosłupa lędźwiowego	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,20) p = 0,5003	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4759	1,01 (0,02; 50,66) p = 0,9960	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Złamanie kompresyjne kręgosłupa	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1,00 (0,02; 50,15) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000	3,03 (0,12; 73,94) p = 0,4964	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4747
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	1 (0,5%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,20) p = 0,5003	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4759	3,03 (0,12; 73,94) p = 0,4964	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4747
Zapalenie kości i stawów	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,20) p = 0,5003	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4759	1,01 (0,02; 50,66) p = 0,9960	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Kręgozmyk	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,20) p = 0,5003	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4759	1,01 (0,02; 50,66) p = 0,9960	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,5003	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4759	1,01 (0,06; 16,04) p = 0,9943	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9943
Choroba Bowena	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1,00 (0,02; 50,15)	0,00 (-0,01; 0,01)	3,03 (0,12; 73,94)	0,01 (-0,01; 0,02)

AEs	TOF 5 mg BID, N = 198	TOF 10 mg BID, N = 196	PBO BID, N = 198	TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
				n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*
				p = 1,0000	p = 1,0000	p = 0,4964	p = 0,4747
Inwazyjny, przewodowy rak piersi	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,5003	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4759	0,34 (0,01; 8,22) p = 0,5042	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4770
Rak płaskonabłonkowy skóry	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1,00 (0,02; 50,15) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000	3,03 (0,12; 73,94) p = 0,4964	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4747
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	0 (0,0%)	3 (1,5%)	0 (0,0%)	1,00 (0,02; 50,15) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000	7,07 (0,37; 136,00) p = 0,1948	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1281
Uogólnione napady toniczno-kloniczne	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1,00 (0,02; 50,15) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000	3,03 (0,12; 73,94) p = 0,4964	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4747
Udar krwotoczny	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1,00 (0,02; 50,15) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000	3,03 (0,12; 73,94) p = 0,4964	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4747
Rwa kulszowa	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1,00 (0,02; 50,15) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000	3,03 (0,12; 73,94) p = 0,4964	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4747
Drgawki (napad)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1,00 (0,02; 50,15) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000	3,03 (0,12; 73,94) p = 0,4964	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4747
<b>Ciąża, poród i warunki okołoporodowe</b>	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,20) p = 0,5003	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4759	1,01 (0,02; 50,66) p = 0,9960	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Aborcja spontaniczna	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,20) p = 0,5003	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4759	1,01 (0,02; 50,66) p = 0,9960	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
<b>Zabiegi skóry i tkanki podskórnej</b>	0 (0,0%)	2 (1,0%)	0 (0,0%)	1,00 (0,02; 50,15) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000	5,05 (0,24; 104,53) p = 0,2948	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2424
Zapalenie skóry trądzikowej	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1,00 (0,02; 50,15) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000	3,03 (0,12; 73,94) p = 0,4964	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4747
Wysypka plamisto-grudkowa	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1,00 (0,02; 50,15) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000	3,03 (0,12; 73,94) p = 0,4964	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4747
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,5003	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4759	0,34 (0,01; 8,22) p = 0,5042	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4770
Embolizm żylny	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,5003	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4759	0,34 (0,01; 8,22) p = 0,5042	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4770

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### Publikacja *Sandborn 2018*

Autorzy publikacji *Sandborn 2018* przedstawili również dane dotyczące częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w ramach próby *OCTAVE Sustain*. Najczęściej występującym SAEs było pogorszenie WZJG.

Tabela 191. SAEs; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID oraz TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2018*.

Badanie	Okres obserwacji	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		<i>Sandborn 2018</i>	198	10 (5,1%)	196	11 (5,6%)	198	13 (6,6%)	0,77 (0,35; 1,71) p = 0,5206	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,5190	0,85 (0,39; 1,86) p = 0,6927

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

#### TOF 5 mg BID vs PBO BID

Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy grupami TOF 5 mg BID vs PBO BID w ryzyku względnym wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, RR = 0,77 (95% CI: 0,35; 1,71), p = 0,5206.

#### TOF 10 mg BID vs PBO BID

Również dla wyższej z dawek tofacytynibu częstość występowania SAEs w grupach TOF 10 mg BID vs PBO BID była zbliżona, 5,6% vs 6,6%, a odnotowane różnice nie były znamienne, RR = 0,85 (95% CI: 0,39; 1,86), p = 0,6927.

### 5.6.1.8 AEs specjalnego zainteresowania

W badaniu *OCTAVE Sustain* zaprezentowano także informacje na temat zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania. Autorzy publikacji *Sandborn 2017* nie odnotowali żadnego przypadku perforacji jelitowej. Nie stwierdzono także istotnych różnic w ryzyku występowania raka innego niż nieczerniakowy rak skóry, nieczerniakowy rak skóry i zdarzeń sercowo-naczyniowych dla porównania obu analizowanych dawek tofacytynibu w leczeniu podtrzymującym z placebo.

Tabela 192. AEs specjalnego zainteresowania; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)*.

AEs	TOF 5 mg BID, N = 198	TOF 10 mg BID, N = 196	PBO BID, N = 198	TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
	n (%)			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Rak inny niż nieczerniakowy nowotwór zło- śliwy skóry	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,5003	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4759	0,34 (0,01; 8,22) p = 0,5042	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4770
Nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry	0 (0,0%)	3 (1,5%)	1 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,5003	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4759	3,03 (0,32; 28,88) p = 0,3351	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3105
Zdarzenia sercowo- naczyniowe	1 (0,5%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,20) p = 0,5003	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4759	3,03 (0,12; 73,94) p = 0,4964	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4747

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

#### 5.6.1.8.1 Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe

Jako zdarzenia specjalnego zainteresowania traktowano również poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, z ang. *major adverse cardiovascular events*). Dane dotyczące częstości ich występowania zebrano poniżej.

Tabela 193. MACE; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID oraz TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2018..*

AEs	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
MACE	198	1 (0,5%)	196	1 (0,5%)	198	0 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,20) p = 0,5003	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4759	3,03 (0,12; 73,94) p = 0,4964	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4747
IR (95% CI):	0,7 (0,0; 3,8)		0,6 (0,0; 3,5)		0,0 (0,0; 3,6)		nd.	nd.	nd.	nd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

IR częstość występowania (z ang. *incidence rates*); liczba chorych ze zdarzeniem/100 pacjentów-lat ekspozycji;

MACE poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (z ang. *major adverse cardiovascular events*).

#### TOF 5 mg BID vs PBO BID

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku występowania MACE dla porównania TOF 5 mg BID vs PBO.

#### TOF 10 mg BID vs PBO BID

Również dla wyższej z dawek tofacytynibu, 10 mg 2 × dziennie nie odnotowano znamienych różnic dla ryzyka względnego wystąpienia MACE w porównaniu do PBO BID.

### 5.6.1.8.2 Perforacja żołądkowo-jelitowa

Kolejnym AEs traktowanym jako zdarzenia specjalnego zainteresowania traktowano była perforacja żołądkowo-jelitowa. Dane dotyczące częstości jej występowania zebrano poniżej.

Tabela 194. Perforacja żołądkowo-jelitowa; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID oraz TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *Sandborn 2018*..

AEs	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		PBO BID		TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
perforacja żołądkowo-jelitowa	198	0 (0,0%)	196	0 (0,0%)	198	1 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,5003	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4759	0,34 (0,01; 8,22) p = 0,5042	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4770
IR <sup>1</sup> (95% CI):	0,0 (0,0; 2,5)	0,0 (0,0; 2,4)	1,0 (0,0; 5,4)	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

IR częstość występowania (z ang. *incidence rates*); liczba chorych ze zdarzeniem/100 pacjento-lat ekspozycji;

1 z wykluczeniem danych dla pacjentów ze zdarzeniami, które wystąpiły > 28 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku.

#### TOF 5 mg BID vs PBO BID

Nie wykazano znamienych różnic w ryzyku względem wystąpienia perforacji żołądkowo-jelitowej dla stosowanie tofacytynibu w dawce 5 mg 2 × dziennie w porównaniu do PBO BID.

#### TOF 10 mg BID vs PBO BID

Podobnie, dla wyższej z dawek nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia perforacji żołądkowo-jelitowej w porównaniu do PBO BID.

### 5.6.1.9 Nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych

W poniższej tabeli przedstawiono odsetek chorych, u których stwierdzono nieprawidłowe wartości poszczególnych parametrów laboratoryjnych.



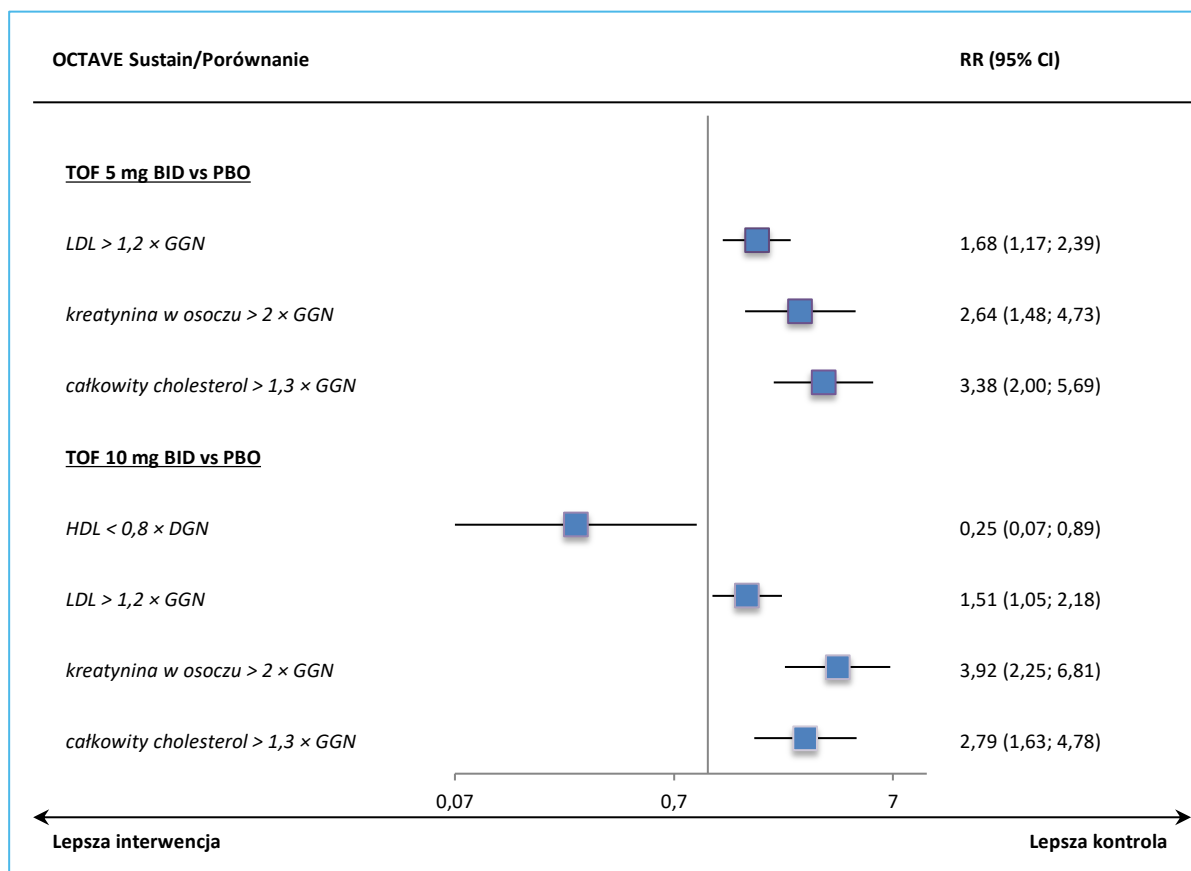
Tabela 195. Nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain* (Sandborn 2017).

Parametr	TOF 5 mg BID, N = 198	TOF 10 mg BID, N = 195	PBO BID, N = 198	TOF 5 mg BID vs PBO		TOF 10 mg BID vs PBO	
				n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*
HDL < 0,8 × DGN	9 (4,5%)	3 (1,5%)	12 (6,1%)	0,75 (0,32; 1,74) p = 0,5028	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,5009	<b>0,25</b> <b>(0,07; 0,89)</b> p = <b>0,0315</b>	<b>-0,05</b> <b>(-0,08; -0,01)</b> NNT = <b>23</b> <b>(13; 129)</b> p = <b>0,0180</b>
LDL > 1,2 × GGN	62 (31,3%)	55 (28,2%)	37 (18,7%)	<b>1,68</b> <b>(1,17; 2,39)</b> p = <b>0,0045</b>	<b>0,13</b> <b>(0,04; 0,21)</b> NNH = <b>8</b> <b>(5; 24)</b> p = <b>0,0034</b>	<b>1,51</b> <b>(1,05; 2,18)</b> p = <b>0,0278</b>	<b>0,10</b> <b>(0,01; 0,18)</b> NNH = <b>11</b> <b>(6; 85)</b> p = <b>0,0251</b>
trójglicerydy > 1,3 × GGN	9 (4,5%)	15 (7,7%)	7 (3,5%)	1,29 (0,49; 3,38) p = 0,6108	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6096	2,18 (0,91; 5,22) p = 0,0817	0,04 (0,00; 0,09) p = 0,0727
kreatynina w osoczu > 2 × GGN	37 (18,7%)	54 (27,7%)	14 (7,1%)	<b>2,64</b> <b>(1,48; 4,73)</b> p = <b>0,0011</b>	<b>0,12</b> <b>(0,05; 0,18)</b> NNH = <b>9</b> <b>(6; 20)</b> p = <b>0,0005</b>	<b>3,92</b> <b>(2,25; 6,81)</b> p < <b>0,0001</b>	<b>0,21</b> <b>(0,13; 0,28)</b> NNH = <b>5</b> <b>(4; 8)</b> p < <b>0,0001</b>
całkowity cholesterol > 1,3 × GGN	54 (27,3%)	44 (22,6%)	16 (8,1%)	<b>3,38</b> <b>(2,00; 5,69)</b> p < <b>0,0001</b>	<b>0,19</b> <b>(0,12; 0,26)</b> NNH = <b>6</b> <b>(4; 9)</b> p < <b>0,0001</b>	<b>2,79</b> <b>(1,63; 4,78)</b> p = <b>0,0002</b>	<b>0,14</b> <b>(0,07; 0,21)</b> NNH = <b>7</b> <b>(5; 14)</b> p < <b>0,0001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku porównania TOF 5 mg BID vs PBO u chorych z aktywną interwencją istotnie częściej występowały przypadki zwiększenia stężenia LDL > 1,2 × GGN (RR = 1,68 [95% CI: 1,17; 2,39], NNH = 8 [95% CI: 5; 24], p = 0,0045), kreatyniny w osoczu > 2 × GGN (RR = 2,64 [95% CI: 1,48; 4,73], NNH = 9 [95% CI: 6; 20], p = 0,0011) oraz całkowitego cholesterolu > 1,3 × GGN (RR = 3,38 [95% CI: 2,00; 5,69], NNH = 6 [95% CI: 4; 9], p < 0,0001). Podobnie było w przypadku porównania TOF 10 mg vs PBO, gdzie jednak u chorych leczonych tofacytynibem znamienne mniejsze było ryzyko występowania HDL < 0,8 × DGN, RR = 0,25 (95% CI: 0,07; 0,89), NNH = 23 (95% CI: 13; 129), p = 0,0315. Wyniki istotne statystycznie przedstawia poniższy wykres.

Wykres 85. Nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych – wyniki istotne statystycznie, leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain* (Sandborn 2017).



### 5.6.1.10 Zmiany parametrów laboratoryjnych

Tabela poniżej przedstawia zmiany poszczególnych parametrów laboratoryjnych obserwowane podczas terapii podtrzymującej tofacytynibem w badaniu *OCTAVE Sustain*.

Tabela 196. Nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain* (Sandborn 2017).

Parametr	TOF 5 mg BID, N = 198	TOF 10 mg BID, N = 195	PBO BID, N = 198	MD (95% CI)	
				TOF 5 mg BID vs PBO	TOF 10 mg BID vs PBO
zmiana procentowa stężenia LDL	7,70 (24,20)	9,80 (25,50)	-1,80 (20,90)	9,50 (5,05; 13,95) p < 0,0001	11,60 (6,99; 16,21) p < 0,0001
zmiana procentowa stężenia HDL	-6,60 (17,20)	-3,60 (17,90)	-19,60 (15,30)	13,00 (9,79; 16,21) p < 0,0001	16,00 (12,71; 19,29) p < 0,0001
zmiana procentowa stężenia cholesterolu	1,60 (16,00)	4,30 (15,80)	-8,40 (14,60)	10,00 (6,98; 13,02) p < 0,0001	12,70 (9,70; 15,70) p < 0,0001

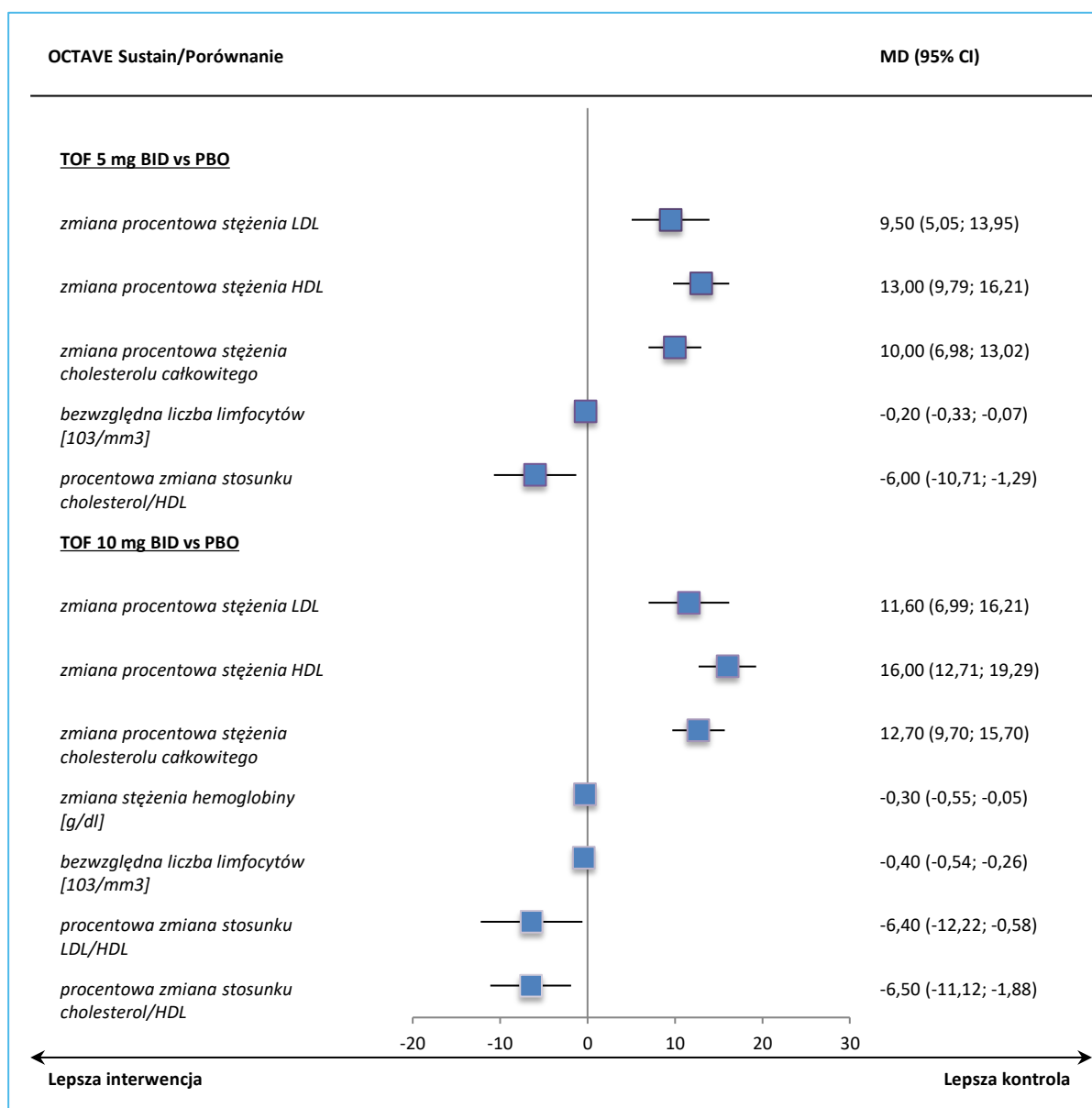
Parametr	TOF 5 mg BID, N = 198	TOF 10 mg BID, N = 195	PBO BID, N = 198	MD (95% CI)	
				Średnia zmiana (SD)	TOF 5 mg BID vs PBO
całkowitego					
zmiana procentowa stężenia kinazy kreatyniny [U/l]	7,90 (bd.) <sup>^</sup>	28,50 (bd.) <sup>^</sup>	-13,20 (bd.) <sup>^</sup>	-	-
zmiana stężenia hemoglobiny [g/dl]	0,70 (1,30)	0,40 (1,20)	0,70 (1,30)	0,00 (-0,26; 0,26) p = 1,0000	<b>-0,30 (-0,55; -0,05)</b> p = 0,0173
bezwzględna liczba limfocytów [10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ]	-0,30 (0,70)	<b>-0,50 (0,80)</b>	-0,10 (0,60)	<b>-0,20 (-0,33; -0,07)</b> p = 0,0023	<b>-0,40 (-0,54; -0,26)</b> p < 0,0001
bezwzględna liczba neutrofilów [10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ]	0,00 (2,50)	<b>-0,20 (2,30)</b>	-0,30 (1,90)	0,30 (-0,14; 0,74) p = 0,1788	0,10 (-0,32; 0,52) p = 0,6382
procentowa zmiana stosunku LDL/HDL	18,50 (33,70)	<b>17,60 (32,10)</b>	24,00 (26,60)	-5,50 (-11,48; 0,48) p = 0,0714	<b>-6,40 (-12,22; -0,58)</b> p = 0,0313
procentowa zmiana stosunku cholesterolu/HDL	10,90 (20,10)	<b>10,40 (18,90)</b>	16,90 (27,20)	<b>-6,00 (-10,71; -1,29)</b> p = 0,0125	<b>-6,50 (-11,12; -1,88)</b> p = 0,0058

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> mediana.

Dla obu analizowanych dawek (5 lub 10 mg BID) tofacytynibu w porównaniu do placebo obserwowano istotnie większe zwiększenie stężenia LDL (odpowiednio MD = 9,50 [95% CI: 5,05; 13,95], p < 0,0001 i MD = 11,60 [95% CI: 6,99; 16,21], p < 0,0001), HDL (MD = 13,00 [95% CI: 9,79; 16,21], p < 0,0001 i MD = 16,00 [95% CI: 12,71; 19,29], p < 0,0001), cholesterolu całkowitego (MD = 10,00 [95% CI: 6,98; 13,02], p < 0,0001 i MD = 12,70 [95% CI: 9,70; 15,70], p < 0,0001) oraz kinazy kreatyniny (MD = 21,10 [95% CI: 21,08; 21,12], p < 0,0001 i MD = 41,70 [95% CI: 41,68; 41,72], p < 0,0001). W obu dawkach stwierdzono także znamienne zmniejszenie bezwzględnej liczby limfocytów (odpowiednio MD = -0,20 [95% CI: -0,33; -0,07], p = 0,0023 i MD = -0,40 [95% CI: -0,54; -0,26], p < 0,0001) oraz stosunku cholesterolu do HDL (MD = -6,00 [95% CI: -10,71; -1,29], p = 0,0125 i MD = -6,50 [95% CI: -11,12; -0,58], p = 0,0313). U pacjentów otrzymujących TOF 10 mg BID w odniesieniu do placebo obserwowano także istotne zmniejszenie stężenia hemoglobiny, jak i stosunku LDL/HDL, odpowiednio MD = -0,30 (95% CI: -0,55; -0,05), p = 0,0173 i MD = -6,40 (95% CI: -11,12; -1,88), p = 0,0058. Rezultaty istotne prezentuje graficznie poniższy wykres.

Wykres 86. Zmiany parametrów laboratoryjnych – wyniki istotne statystycznie, leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain* (Sandborn 2017).



#### 5.6.1.10.1 Zmiany parametrów laboratoryjnych – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej

W publikacji *Motoya 2018* odnaleziono dodatkowo informacje na temat oceny zmiany parametrów laboratoryjnych wśród pacjentów z Azji Wschodniej, którzy uczestniczyli w badaniu *OCTAVE Sustain*. Dane zestawiono w tabeli poniżej. Istotnie statystycznie różnice odnotowano tylko dla oceny zmiany procentowej stężenia HDL oraz zmiany procentowej stężenia cholesterolu całkowitego, które wskazywały na ich istotne zwiększenie lub znamienne mniejszą redukcję w analizowanych grupach tofacyty-

nibu (5 lub 10 mg BID) w porównaniu do placebo, odpowiednio: MD = 14,80 (95% CI: 3,22; 26,38), p = 0,0122 i MD = 19,40 (95% CI: 7,16; 31,64), p = 0,0019 oraz MD = 14,80 (95% CI: 3,22; 26,38), p = 0,0122 i MD = 19,40 (95% CI: 7,16; 31,64), p = 0,0019. Pod tabelą wyniki znamienne zaprezentowano graficznie.

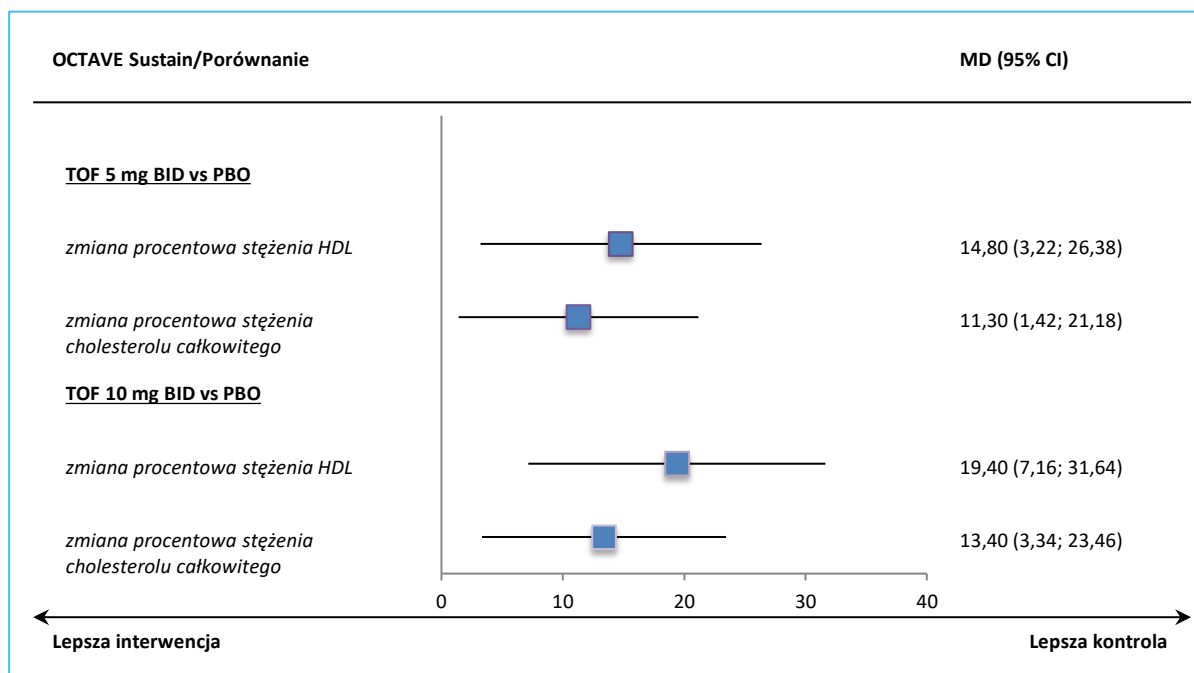
Tabela 197. Nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych – populacja azjatycka; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain (Motoya 2018)*.

Parametr	TOF 5 mg BID, N = 16	TOF 10 mg BID, N = 14	PBO BID, N = 10	MD (95% CI)	
	Średnia zmiana (SD)			TOF 5 mg BID vs PBO	TOF 10 mg BID vs PBO
zmiana procentowa stężenia LDL	10,60 (21,90)	14,10 (25,80)	3,90 (24,20)	6,70 (-11,74; 25,14) p = 0,4764	10,20 (-9,99; 30,39) p = 0,3221
zmiana procentowa stężenia HDL	-1,30 (19,10)	3,30 (19,40)	-16,10 (11,00)	<b>14,80 (3,22; 26,38)</b> p = <b>0,0122</b>	<b>19,40 (7,16; 31,64)</b> p = <b>0,0019</b>
zmiana procentowa stężenia cholesterolu całkowitego	4,10 <sup>^</sup> (13,70)	6,20 <sup>^</sup> (13,30)	-7,20 <sup>^</sup> (11,7)	<b>11,30 (1,42; 21,18)</b> p = <b>0,0250</b>	<b>13,40 (3,34; 23,46)</b> p = <b>0,0090</b>
zmiana procentowa stężenia kinazy kreatyniny [U/l]	-4,00 <sup>^</sup> (bd.)	17,00 <sup>^</sup> (bd.)	-7,90 <sup>^</sup> (bd.)	-	-
procentowa zmiana stosunku LDL/HDL	15,00 (27,10)	12,80 (26,00)	25,60 (34,00)	-10,60 (-35,51; 14,31) p = 0,4042	-12,80 (-37,89; 12,29) p = 0,3174
procentowa zmiana stosunku cholesterolu/HDL	7,50 (15,30)	4,90 (16,40)	11,40 (14,40)	-3,90 (-15,56; 7,76) p = 0,5120	-6,50 (-18,89; 5,89) p = 0,3038

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> mediana.

Wykres 87. Zmiany parametrów laboratoryjnych – populacja azjatycka, wyniki istotne statystycznie, leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie *OCTAVE Sustain* (Motoya 2018).



## 5.7 Badanie OCTAVE Open

### 5.7.1 Skuteczność

Wyniki oceny skuteczności tofacytynibu w dłuższym okresie obserwacji w ramach próby *OCTAVE Open* przedstawiono w doniesieniach konferencyjnych: *Colombel 2017*, *Feagan 2018*, *Lichtenstein 2017*, *Panés 2018a*, *Sands 2018*, *Colombel 2018*, *Lichtenstein 2018a*. Odnalezione doniesienia konferencyjne prezentowały wyniki oceny skuteczności datowane na 8 lipca 2016 r. oraz (dwa ostatnie) na 10 listopada 2017 r.

W badaniu *OCTAVE Open* można wyróżnić następujące grupy pacjentów, dla których dostępne są wyniki kliniczne:

- pacjenci, którzy w czasie leczenia indukującego w ramach prób *OCTAVE Induction 1* lub *OCTAVE Induction 2* nie uzyskali odpowiedzi klinicznej włączyli zostali do badania *OCTAVE Open*, w którym otrzymywali tofacytynib w dawce 10 mg 2 × dziennie (TOF 10 mg BID) bez zaślepienia (opisani w doniesieniu konferencyjnym *Feagan 2018*);

- chorzy, którzy w ramach leczenia indukującego otrzymywali TOF 10 mg BID i osiągnęli w tym czasie odpowiedź kliniczną, a następnie zostali włączeni do badania *OCTAVE Sustain*, gdzie otrzymywali TOF 5 mg BID i doświadczyli niepowodzenia terapii. Chorzy ci zostali włączeni do próby *OCTAVE Open*, w której otrzymywali tofacytynib w dawce 10 mg 2 × dziennie (TOF 10 mg BID) bez zaślepienia (opisani w doniesieniu konferencyjnym *Sands 2018*);
- chorzy którzy ukończyli lub mieli niepowodzenie leczenia w *OCTAVE Sustain*, lub nie wykazywali odpowiedzi na leczenie w *OCTAVE Induction 1* lub *OCTAVE Induction 2* (opisani w doniesieniu konferencyjnym *Lichtenstein 2018a*);
- chorzy, którzy w ramach leczenia indukującego otrzymywali TOF 10 mg BID i osiągnęli w tym czasie odpowiedź kliniczną, a następnie zostali włączeni do badania *OCTAVE Sustain*, gdzie otrzymywali PBO BID i doświadczyli (wczesnego) niepowodzenia terapii. Chorzy ci zostali włączeni do próby *OCTAVE Open*, w której otrzymywali tofacytynib w dawce 10 mg 2 × dziennie (TOF 10 mg BID) bez zaślepienia (opisani w doniesieniu konferencyjnym *Panés 2018a*);
- chorzy, którzy w ramach leczenia indukującego uzyskali odpowiedź kliniczną, a następnie zostali włączeni do badania *OCTAVE Sustain*, gdzie otrzymywali TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID i osiągnęli remisję. Chorzy ci zostali włączeni do próby *OCTAVE Open*, w której otrzymywali tofacytynib w dawce 5 mg 2 × dziennie (TOF 5 mg BID) bez zaślepienia (opisani w doniesieniu konferencyjnym *Colombel 2017* i *Colombel 2018*);
- zbiorcze wyniki dla chorych leczonych w badaniu *OCTAVE Open* (opisane w doniesieniu konferencyjnym *Lichtenstein 2017*).

### 5.7.1.1 Odpowiedź kliniczna

Wstępne wyniki oceny odpowiedzi klinicznej wśród pacjentów włączonych do próby *OCTAVE Open* odnaleziono w doniesieniach konferencyjnych *Feagan 2018*, *Panés 2018a*, *Sands 2018*, *Lichtenstein 2018a*, *Colombel 2018*. Wyniki oparte były o pomiary endoskopowe ocenianych lokalnie, w ośrodkach prowadzących badanie.

Tabela 198. Odpowiedź kliniczna; faza leczenia wydłużonego tofacytynibem; *OCTAVE Open*.

Badanie	Punkt odcięcia	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID	
		N	n (%)	N	n (%)
<b>leczenie indukujące: TOF 10 mg BID, bez odpowiedzi klinicznej</b>					
<b>analiza podstawowa</b>					
<i>OCTAVE Open</i>	2 miesiące	nd.	nd.	258	155 (60,1%)

Badanie	Punkt odcięcia	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		
		N	n (%)	N	n (%)	
<i>(Feagan 2018)</i>	12 miesięcy	nd.	nd.	134	121 (90,3%)	
<b>analiza wrażliwości<sup>1</sup></b>						
<i>OCTAVE Open</i>	2 miesiące	nd.	nd.	293	155 (52,9%)	
<i>(Feagan 2018)</i>	12 miesięcy	nd.	nd.	289	121 (41,9%)	
<b>ukończenie lub niepowodzenie leczenia podtrzymującego lub brak odpowiedzi na leczenie indukujące</b>						
analiza bez imputacji danych						
<i>OCTAVE Open</i> <i>(Lichtenstein 2018a)</i>	2 miesiące	164	130 (79,3%)	676	189 (28,0%)	
	12 miesięcy	154	129 (83,8%)	449	278 (61,9%)	
	24 miesiące	88	69 (78,4%)	343	244 (71,1%)	
	analiza z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie					
	2 miesiące	168	159 (94,6%)	765	476 (62,2%)	
	12 miesięcy	172	147 (85,5%)	758	413 (54,5%)	
	24 miesiące	118	86 (72,9%)	726	323 (44,5%)	
<b>leczenie indukujące: TOF 10 mg BID, odpowiedź kliniczna → leczenie podtrzymujące: TOF 5 mg BID, niepowodzenie leczenia</b>						
<i>OCTAVE Open</i> <i>(Sands 2018)</i>	wyjściowo	nd.	nd.	58	3 (5,2%)	
	2 miesiące	nd.	nd.	58	34 (58,6%)	
	12 miesięcy	nd.	nd.	48	33 (68,8%)	
<b>leczenie indukujące: TOF 10 mg BID, odpowiedź kliniczna → leczenie podtrzymujące: PBO BID, niepowodzenie leczenia</b>						
<i>OCTAVE Open</i> <i>(Panés 2018a)</i>	wyjściowo	nd.	nd.	101	5 (5,0%)	
	2 miesiące	nd.	nd.	99	75 (75,8%)	
	12 miesięcy	nd.	nd.	83	56 (67,5%)	
<b>leczenie indukujące: odpowiedź kliniczna → leczenie podtrzymujące: TOF 5 mg BID/TOF 10 mg BID, remisja</b>						
<b>chorzy otrzymujący w leczeniu podtrzymującym TOF 5 mg BID/TOF 10 mg BID</b>						
analiza bez imputacji danych						
<i>OCTAVE Open</i> <i>(Colombel 2018)</i>	wyjściowo	142	142 (100,0%)	nd.	nd.	
	2 miesiące	132	127 (96,2%)	nd.	nd.	
	12 miesięcy	126	121 (96,0%)	nd.	nd.	
	24 miesiące	75	73 (97,3%)	nd.	nd.	
	analiza z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie					
	wyjściowo	142	142 (100,0%)	nd.	nd.	
2 miesiące	136	127 (93,4%)	nd.	nd.		
12 miesięcy	139	121 (87,1%)	nd.	nd.		
24 miesiące	94	73 (77,7%)	nd.	nd.		
<b>chorzy otrzymujący w leczeniu podtrzymującym TOF 5 mg BID</b>						



Badanie	Punkt odcięcia	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		
		N	n (%)	N	n (%)	
analiza bez imputacji danych						
OCTAVE Open (Colombel 2018)	wyjściowo	66	66 (100,0%)	nd.	nd.	
	2 miesiące	58	57 (98,3%)	nd.	nd.	
	12 miesięcy	58	58 (100,0%)	nd.	nd.	
	24 miesiące	33	32 (97,0%)	nd.	nd.	
	analiza z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie					
	wyjściowo	66	66 (100,0%)	nd.	nd.	
	2 miesiące	60	57 (95,0%)	nd.	nd.	
	12 miesięcy	66	58 (87,9%)	nd.	nd.	
24 miesiące	42	32 (76,2%)	nd.	nd.		
<b>chorzy otrzymujący w leczeniu podtrzymującym TOF 10 mg BID</b>						
analiza bez imputacji danych						
OCTAVE Open (Colombel 2018)	wyjściowo	76	76 (100,0%)	nd.	nd.	
	2 miesiące	74	70 (94,6%)	nd.	nd.	
	12 miesięcy	68	63 (92,6%)	nd.	nd.	
	24 miesiące	42	41 (97,6%)	nd.	nd.	
	analiza z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie					
	wyjściowo	76	76 (100,0%)	nd.	nd.	
	2 miesiące	76	70 (92,1%)	nd.	nd.	
	12 miesięcy	73	63 (86,3%)	nd.	nd.	
24 miesiące	52	41 (78,8%)	nd.	nd.		

1 wyniki analizy wrażliwości z imputacją danych dla chorych bez odpowiedzi klinicznej (jako pacjentów nieuzyskujących odpowiedzi klinicznej traktowano osoby wykluczone z badania od momentu wykluczenia do ostatniej wizyty kontrolnej).

### Analiza w podgrupie chorych otrzymujących TOF 10 mg BID w leczeniu indukującym bez odpowiedzi klinicznej

#### TOF 10 mg BID

Wśród chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej w czasie terapii tofacytynibem w dawce 10 mg 2 × dziennie podawanym w ramach leczenia indukującego wydłużenie czasu leczenia tofacytynibem skutkowało uzyskaniem odpowiedzi klinicznej u 58,6% chorych po 2 miesiącach obserwacji i u 68,8% chorych po 12 miesiącach obserwacji.

### **Analiza w podgrupie chorych, którzy ukończyli lub mieli niepowodzenie leczenia podtrzymującego lub z brakiem odpowiedzi na leczenie indukujące**

#### **TOF 5 mg BID**

W danej podgrupie wydłużenie czasu leczenia tofacytynibem skutkowało uzyskaniem odpowiedzi klinicznej u 78,4% chorych po 24 miesiącach obserwacji w analizie bez imputacji danych, wyniki analizy z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie dała zbieżne wyniki – 72,9%.

#### **TOF 10 mg BID**

W danej podgrupie wydłużenie czasu leczenia tofacytynibem skutkowało uzyskaniem odpowiedzi klinicznej u 71,1% chorych po 24 miesiącach obserwacji w analizie bez imputacji danych, wyniki analizy z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie dała niższe wyniki – 44,5%.

### **Analiza w podgrupie chorych otrzymujących TOF 10 mg BID w leczeniu podtrzymującym i z niepowodzeniem leczenia**

#### **TOF 10 mg BID**

W 12-miesięcznym okresie obserwacji odpowiedź kliniczną odnotowano u 68,8% chorych, którzy w ramach leczenia indukującego uzyskali odpowiedź kliniczną w trakcie terapii TOF 10 g BID, a po zmniejszeniu dawki leku w okresie leczenia podtrzymującego do 5 mg BID doszło u nich do niepowodzenia leczenia. Wyniki te wskazują, iż u pacjentów z utratą odpowiedzi na leczenie w czasie leczenia podtrzymującego korzystne jest ponowne zwiększenie dawki leku.

### **Analiza w podgrupie chorych otrzymujących PBO BID w leczeniu podtrzymującym i z niepowodzeniem leczenia**

#### **TOF 10 mg BID**

Odpowiedź kliniczną odnotowano u (po 12 miesiącach) u 67,5% chorych, którzy w ramach leczenia indukującego uzyskali odpowiedź kliniczną w trakcie terapii TOF 10 g BID, a następnie doszło u nich do przerwania terapii (przypisanie do grupy PBO w ramach leczenia podtrzymującego). Wyniki te wskazują na korzyść kliniczną z ponownego zastosowania leczenia TOF 10 mg BID po uprzednim przerwaniu terapii.

### Analiza w podgrupie chorych z odpowiedzią kliniczną na leczenie indukujące lub remisją w trakcie leczenia podtrzymującego TOF 5 mg BID/TOF 10 mg BID

W podgrupie chorych uzyskujących remisję w trakcie leczenia podtrzymującego i odpowiedź na leczenie indukujące kontynuowanie leczenia tofacytynibem w dawce 5 mg BID przez 24 miesiące wiązało się z uzyskaniem odpowiedzi klinicznej u 97,3% chorych leczonych dawką 5 lub 10 mg BID w leczeniu podtrzymującym (wyniki zbieżne dla obu dawek) w analizie bez imputacji danych. Wyniki analizy z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie były niższe – 77,7%.

#### 5.7.1.2 Wygojenie śluzówki

Wyniki dotyczące częstości uzyskiwania poprawy wyglądu błony śluzowej jelita wśród chorych z badania *OCTAVE Open* odnaleziono w doniesieniach konferencyjnych: *Colombel 2017, Feagan 2018, Lichtenstein 2017, Panés 2018a, Sands 2018, Lichtenstein 2018a, Colombel 2018*. Wyniki te oparte zostały o wyniki pomiarów endoskopowych ocenianych lokalnie, w ośrodkach prowadzących badanie.

Tabela 199. Wygojenie śluzówki; faza leczenia wydłużonego tofacytynibem; *OCTAVE Open*.

Badanie	Punkt odcięcia	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID	
		N	n (%)	N	n (%)
<b>populacja ogólna badania <i>OCTAVE Open</i></b>					
<i>OCTAVE Open</i> ( <i>Lichtenstein 2017</i> )	2 miesiące	150	130 (90,0%)	679	272 (40,1%)
	12 miesięcy	73	67 (91,8%)	391	285 (72,9%)
	24 miesiące	8	8 (100,0%)	141	112 (79,4%)
<b>leczenie indukujące: TOF 10 mg BID, bez odpowiedzi klinicznej</b>					
<b>analiza podstawowa</b>					
<i>OCTAVE Open</i> ( <i>Feagan 2018</i> )	2 miesiące	nd.	nd.	265	68 (25,7%)
	12 miesięcy	nd.	nd.	140	93 (66,4%)
<b>analiza wrażliwości<sup>1</sup></b>					
<i>OCTAVE Open</i> ( <i>Feagan 2018</i> )	2 miesiące	nd.	nd.	294	68 (23,1%)
	12 miesięcy	nd.	nd.	294	93 (31,6%)
<b>leczenie podtrzymujące: ukończenie niepowodzenie leczenia podtrzymującego lub brak odpowiedzi na leczenie indukujące</b>					
<b>analiza bez imputacji danych</b>					
<i>OCTAVE Open</i> ( <i>Lichtenstein 2018a</i> )	2 miesiące	169	152 (89,9%)	690	280 (40,6%)
	12 miesięcy	156	140 (89,7%)	459	338 (73,6%)
	24 miesiące	90	79 (87,8%)	354	286 (80,8%)
<b>analiza z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie</b>					

Badanie	Punkt odcięcia	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID	
		N	n (%)	N	n (%)
	2 miesiące	172	152 (88,4%)	767	280 (36,5%)
	12 miesięcy	174	140 (80,5%)	764	338 (44,2%)
	24 miesiące	120	79 (65,8%)	731	286 (39,1%)
<b>leczenie indukujące: TOF 10 mg BID, odpowiedź kliniczna → leczenie podtrzymujące: TOF 5 mg BID, niepowodzenie leczenia</b>					
OCTAVE Open (Sands 2018)	wyjściowo	nd.	nd.	58	3 (5,2%)
	2 miesiące	nd.	nd.	58	24 (41,4%)
	12 miesięcy	nd.	nd.	48	29 (60,4%)
<b>leczenie indukujące: TOF 10 mg BID, odpowiedź kliniczna → leczenie podtrzymujące: PBO BID, niepowodzenie leczenia</b>					
OCTAVE Open (Panés 2018a)	wyjściowo	nd.	nd.	101	3 (3,0%)
	2 miesiące	nd.	nd.	101	56 (55,4%)
	12 miesięcy	nd.	nd.	84	45 (53,6%)
<b>leczenie indukujące: odpowiedź kliniczna → leczenie podtrzymujące: TOF 5 mg BID/TOF 10 mg BID, remisja</b>					
OCTAVE Open (Colombel 2017)	wyjściowo	144	141 (97,9%)	nd.	nd.
	2 miesiące	138	125 (90,6%)	nd.	nd.
	12 miesięcy	65	59 (90,8%)	nd.	nd.
<b>leczenie indukujące: odpowiedź kliniczna → leczenie podtrzymujące: TOF 5 mg BID/TOF 10 mg BID, remisja</b>					
<b>chorzy otrzymujący w leczeniu podtrzymującym TOF 5 mg BID/TOF 10 mg BID</b>					
analiza bez imputacji danych					
OCTAVE Open (Colombel 2018)	wyjściowo	142	142 (100,0%)	nd.	nd.
	2 miesiące	136	124 (91,2%)	nd.	nd.
	12 miesięcy	128	114 (89,1%)	nd.	nd.
	24 miesiące	77	68 (88,3%)	nd.	nd.
	analiza z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie				
	wyjściowo	142	142 (100,0%)	nd.	nd.
	2 miesiące	139	124 (89,2%)	nd.	nd.
	12 miesięcy	141	114 (80,9%)	nd.	nd.
	24 miesiące	96	68 (70,8%)	nd.	nd.
<b>chorzy otrzymujący w leczeniu podtrzymującym TOF 5 mg BID</b>					
analiza bez imputacji danych					
OCTAVE Open (Colombel 2018)	wyjściowo	66	66 (100,0%)	nd.	nd.
	2 miesiące	61	56 (91,8%)	nd.	nd.
	12 miesięcy	58	51 (87,9%)	nd.	nd.
	24 miesiące	34	30 (88,2%)	nd.	nd.
analiza z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie					

Badanie	Punkt odcięcia	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID	
		N	n (%)	N	n (%)
	wyjściowo	66	66 (100,0%)	nd.	nd.
	2 miesiące	63	56 (88,9%)	nd.	nd.
	12 miesięcy	66	51 (77,3%)	nd.	nd.
	24 miesiące	43	30 (69,8%)	nd.	nd.
<b>chorzy otrzymujący w leczeniu podtrzymującym TOF 10 mg BID</b>					
analiza bez imputacji danych					
	wyjściowo	76	76 (100,0%)	nd.	nd.
	2 miesiące	75	68 (90,7%)	nd.	nd.
	12 miesięcy	70	63 (90,0%)	nd.	nd.
<i>OCTAVE Open (Colombel 2018)</i>	24 miesiące	43	38 (88,4%)	nd.	nd.
analiza z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie					
	wyjściowo	76	76 (100,0%)	nd.	nd.
	2 miesiące	76	68 (89,5%)	nd.	nd.
	12 miesięcy	75	63 (84,0%)	nd.	nd.
	24 miesiące	53	38 (71,7%)	nd.	nd.

1 Wyniki analizy wrażliwości z imputacją danych dla chorych bez odpowiedzi klinicznej (jako pacjentów nieuzyskujących odpowiedzi klinicznej traktowano osoby wykluczone z badania od momentu wykluczenia do ostatniej wizyty kontrolnej).

### **Analiza w populacji ogólnej badania OCTAVE Open**

#### **TOF 5 mg BID**

Na podstawie obserwacji prowadzonej w 24-miesięcznym okresie leczenia w próbie widocznym jest utrzymywanie się efektu terapeutycznego tofacytynibu osiągniętego w ramach leczenia podtrzymującego. Poprawę wyglądu błony śluzowej jelita odnotowano u 100,0% chorych leczonych TOF 5 mg BID przez ten okres.

#### **TOF 10 mg BID**

Wśród chorych włączonych do próby *OCTAVE Open* leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg 2-dziennie obserwowano utrzymywanie się efektu terapeutycznego tofacytynibu osiągniętego w ramach leczenia podtrzymującego. W czasie 24-miesięcznej obserwacji wygojenie śluzówki jelita odnotowano u 79,4% chorych.

### Analiza w podgrupie chorych, którzy ukończyli lub mieli niepowodzenie leczenia podtrzymującego lub z brakiem odpowiedzi na leczenie indukujące

#### TOF 5 mg BID

W danej podgrupie wydłużenie czasu leczenia tofacytynibem skutkowało wygojeniem śluzówki u 87,8% chorych po 24 miesiącach obserwacji w analizie bez imputacji danych, wyniki analizy z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie dała niższe wyniki – 65,8%.

#### TOF 10 mg BID

W danej podgrupie wydłużenie czasu leczenia tofacytynibem skutkowało wygojeniem śluzówki u 80,8% chorych po 24 miesiącach obserwacji w analizie bez imputacji danych, wyniki analizy z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie dała niższe wyniki – 39,1%.

### Analiza w podgrupie chorych uzyskujących remisję w leczeniu podtrzymującym

#### TOF 5 mg BID

Wygojenie śluzówki jelita odnotowano u zdecydowanej większości chorych (90,8%) włączonych do próby *OCTAVE Open*, którzy uzyskali remisję w 52 tygodniu leczenia podtrzymującego w ramach próby *OCTAVE Sustain*, niezależnie od leczenia otrzymywanego w ramach tej próby (TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID).

### Analiza w podgrupie chorych otrzymujących TOF 10 mg BID w leczeniu indukującym bez odpowiedzi klinicznej

#### TOF 10 mg BID

U większość pacjentów (66,4%), którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej w czasie terapii tofacytynibem w dawce 10 mg 2 × dziennie podawanym w ramach leczenia indukującego odnotowano poprawę wyglądu błony śluzowej jelita po terapii TOF 10 mg BID w ramach badania *OCTAVE Open*, co wskazuje na korzyść kliniczną z wydłużenia czasu terapii tofacytynibem.

### Analiza w podgrupie chorych otrzymujących TOF 5 mg BID w leczeniu podtrzymującym i z niepowodzeniem leczenia

#### TOF 10 mg BID

Poprawę wyglądu błony śluzowej jelita po 12 miesiącach obserwacji z próbie *OCTAVE Open* uzyskało 60,4% pacjentów, spośród chorych którzy uzyskali odpowiedź kliniczną w ramach leczenia indukującego w czasie terapii TOF 10 mg BID, a następnie po zastosowaniu tofacytynibu w niższej z dawek w ramach leczenia podtrzymującego doszło u nich do niepowodzenia terapii. Wyniki te wskazują, iż u pacjentów z utratą odpowiedzi na leczenie w czasie leczenia podtrzymującego korzystne jest ponowne zwiększenie dawki leku.

#### Analiza w podgrupie chorych otrzymujących PBO BID w leczeniu podtrzymującym i z niepowodzeniem leczenia

##### TOF 10 mg BID

Wygojenie śluzówki jelita po 12 miesiącach obserwacji z próbie *OCTAVE Open* odnotowano u 53,6% pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną w ramach leczenia indukującego w czasie terapii TOF 10 mg BID, a następnie po przypisaniu ich do grupy placebo w ramach leczenia podtrzymującego doszło u nich do niepowodzenia terapii. Wyniki te wskazują na korzyść kliniczną z ponownego zastosowania leczenia TOF 10 mg BID po jego przerwaniu.

#### Analiza w podgrupie chorych z odpowiedzią kliniczną na leczenie indukujące lub remisją w trakcie leczenia podtrzymującego TOF 5 mg BID/TOF 10 mg BID

W podgrupie chorych uzyskujących remisję w trakcie leczenia podtrzymującego i odpowiedź na leczenie indukujące kontynuowanie leczenie tofacytynibem w dawce 5 mg BID przez 24 miesiące wiązało się z wygojeniem śluzówki u 88,3% chorych leczonych dawką 5 lub 10 mg BID w leczeniu podtrzymującym (wyniki zbieżne dla obu dawek) w analizie bez imputacji danych. Wyniki analizy z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie były niższe – 70,8%.

### 5.7.1.3 Remisja

Wyniki dotyczące częstości uzyskiwania remisji wśród chorych z badania *OCTAVE Open* odnaleziono w doniesieniach konferencyjnych: *Colombel 2017 Feagan 2018, Lichtenstein 2017, Panés 2018a, Sands 2018, Lichtenstein 2018a, Colombel 2018*. Wyniki te oparte zostały o wyniki pomiarów endoskopowych ocenianych lokalnie, w ośrodkach prowadzących badanie.

Tabela 200. Remisja; faza leczenia wydłużonego tofacytynibem; *OCTAVE Open*.

Badanie	Punkt odcięcia	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		
		N	n (%)	N	n (%)	
<b>populacja ogólna badania <i>OCTAVE Open</i></b>						
<i>OCTAVE Open</i> (Lichtenstein 2017)	2 miesiące	146	119 (81,5%)	665	183 (27,5%)	
	12 miesięcy	72	59 (81,9%)	382	235 (61,5%)	
	24 miesiące	8	7 (87,5%)	134	93 (69,4%)	
<b>leczenie indukujące: TOF 10 mg BID, bez odpowiedzi klinicznej</b>						
<b>analiza podstawowa</b>						
<i>OCTAVE Open</i> (Feagan 2018)	2 miesiące	nd.	nd.	260	42 (16,2%)	
	12 miesięcy	nd.	nd.	134	72 (53,7%)	
<b>analiza wrażliwości<sup>1</sup></b>						
<i>OCTAVE Open</i> (Feagan 2018)	2 miesiące	nd.	nd.	293	42 (14,3%)	
	12 miesięcy	nd.	nd.	289	72 (24,9%)	
<b>leczenie podtrzymujące: ukończenie niepowodzenie leczenia podtrzymującego lub brak odpowiedzi na leczenie indukujące</b>						
<b>analiza bez imputacji danych</b>						
<i>OCTAVE Open</i> (Lichtenstein 2018a)	2 miesiące	164	130 (79,3%)	676	189 (28,0%)	
	12 miesięcy	154	129 (83,8%)	449	278 (61,9%)	
	24 miesiące	88	69 (78,4%)	343	244 (71,1%)	
	<b>analiza z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie</b>					
	2 miesiące	168	130 (77,4%)	765	189 (24,7%)	
	12 miesięcy	172	129 (75,0%)	758	278 (36,7%)	
24 miesiące	118	69 (58,5%)	726	244 (33,6%)		
<b>leczenie indukujące: TOF 10 mg BID, odpowiedź kliniczna → leczenie podtrzymujące: TOF 5 mg BID, niepowodzenie leczeni</b>						
<i>OCTAVE Open</i> (Sands 2018)	wyjściowo	nd.	nd.	58	0 (0,0%)	
	2 miesiące	nd.	nd.	58	20 (34,5%)	
	12 miesięcy	nd.	nd.	48	25 (52,1%)	
<b>leczenie indukujące: TOF 10 mg BID, odpowiedź kliniczna → leczenie podtrzymujące: PBO BID, niepowodzenie leczenia</b>						
<i>OCTAVE Open</i> (Panés 2018a)	wyjściowo	nd.	nd.	101	0 (0,0%)	
	2 miesiące	nd.	nd.	99	40 (40,4%)	
	12 miesięcy	nd.	nd.	83	36 (43,4%)	
<b>leczenie indukujące: odpowiedź kliniczna → leczenie podtrzymujące: TOF 5 mg BID/TOF 10 mg BID, remisja</b>						
<b>chorzy otrzymujący w leczeniu podtrzymującym TOF 5 mg BID/TOF 10 mg BID</b>						
<i>OCTAVE Open</i> (Colombel 2017)	wyjściowo	144	141 (97,9%)	nd.	nd.	
	2 miesiące	135	113 (83,7%)	nd.	nd.	
	12 miesięcy	64	54 (84,4%)	nd.	nd.	



Badanie	Punkt odcięcia	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		
		N	n (%)	N	n (%)	
<b>chorzy otrzymujący w leczeniu podtrzymującym TOF 5 mg BID</b>						
<i>OCTAVE Open (Colombel 2017)</i>	wyjściowo	58 <sup>2</sup>	56 (96,6%)	nd.	nd.	
	2 miesiące	58 <sup>2</sup>	51* (88,2%)	nd.	nd.	
	12 miesięcy	58 <sup>2</sup>	50* (85,7%)	nd.	nd.	
<b>chorzy otrzymujący w leczeniu podtrzymującym TOF 10 mg BID</b>						
<i>OCTAVE Open (Colombel 2017)</i>	wyjściowo	69 <sup>2</sup>	68* (98,6%)	nd.	nd.	
	2 miesiące	69 <sup>2</sup>	57* (82,1%)	nd.	nd.	
	12 miesięcy	69 <sup>2</sup>	57* (82,8%)	nd.	nd.	
<b>leczenie indukujące: odpowiedź kliniczna → leczenie podtrzymujące: TOF 5 mg BID/TOF 10 mg BID, remisja</b>						
<b>chorzy otrzymujący w leczeniu podtrzymującym TOF 5 mg BID/TOF 10 mg BID</b>						
analiza bez imputacji danych						
<i>OCTAVE Open (Colombel 2018)</i>	wyjściowo	142	142 (100,0%)	nd.	nd.	
	2 miesiące	132	109 (82,6%)	nd.	nd.	
	12 miesięcy	126	106 (84,1%)	nd.	nd.	
	24 miesiące	75	58 (77,3%)	nd.	nd.	
	analiza z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie					
	wyjściowo	142	142 (100,0%)	nd.	nd.	
	2 miesiące	136	109 (80,1%)	nd.	nd.	
	12 miesięcy	139	106 (76,3%)	nd.	nd.	
24 miesiące	94	58 (61,7%)	nd.	nd.		
<b>chorzy otrzymujący w leczeniu podtrzymującym TOF 5 mg BID</b>						
analiza bez imputacji danych						
<i>OCTAVE Open (Colombel 2018)</i>	wyjściowo	66	66 (100,0%)	nd.	nd.	
	2 miesiące	58	49 (84,5%)	nd.	nd.	
	12 miesięcy	58	50 (86,2%)	nd.	nd.	
	24 miesiące	33	26 (78,8%)	nd.	nd.	
	analiza z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie					
	wyjściowo	66	66 (100,0%)	nd.	nd.	
	2 miesiące	60	49 (81,7%)	nd.	nd.	
	12 miesięcy	66	50 (75,8%)	nd.	nd.	
24 miesiące	42	26 (61,9%)	nd.	nd.		
<b>chorzy otrzymujący w leczeniu podtrzymującym TOF 10 mg BID</b>						
<i>OCTAVE Open (Colombel 2018)</i>	analiza bez imputacji danych					
	wyjściowo	76	76 (100,0%)	nd.	nd.	

Badanie	Punkt odcięcia	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID	
		N	n (%)	N	n (%)
	2 miesiące	74	60 (81,1%)	nd.	nd.
	12 miesięcy	68	56 (82,4%)	nd.	nd.
	24 miesiące	42	32 (76,2%)	nd.	nd.
analiza z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie					
	wyjściowo	76	76 (100,0%)	nd.	nd.
	2 miesiące	76	60 (78,9%)	nd.	nd.
	12 miesięcy	73	56 (76,7%)	nd.	nd.
	24 miesiące	52	32 (61,5%)	nd.	nd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

- 1 wyniki analizy wrażliwości z imputacją danych dla chorych bez odpowiedzi klinicznej (jako pacjentów nieuzyskujących odpowiedzi klinicznej traktowano osoby wykluczone z badania od momentu wykluczenia do ostatniej wizyty kontrolnej);
- 2 wyjściowe liczby chorych włączonych do badania OCTAVE Open w ramach ocenianej podgrupy.

### **Analiza w populacji ogólnej badania OCTAVE Open**

#### **TOF 5 mg BID**

Wśród chorych włączonych do próby *OCTAVE Open* leczonych tofacytynibem w dawce 5× mg 2 dziennie obserwowano utrzymywanie się efektu terapeutycznego tofacytynibu osiągniętego w ramach leczenia podtrzymującego. W czasie 24 miesięcznej obserwacji remisję odnotowano u 87,% pacjentów.

#### **TOF 10 mg BID**

Podobnie, dla wyższej z dawek leku odnotowano utrzymywanie się remisji – wśród chorych obserwowanych do 24 miesięcy częstość remisji wyniosła 69,4%.

### **Analiza w podgrupie chorych, którzy ukończyli lub mieli niepowodzenie leczenia podtrzymującego lub z brakiem odpowiedzi na leczenie indukujące**

#### **TOF 5 mg BID**

W danej podgrupie wydłużenie czasu leczenia tofacytynibem skutkowało uzyskaniem remisji u 78,4% chorych po 24 miesiącach obserwacji w analizie bez imputacji danych, wyniki analizy z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie dała niższe wyniki – 58,5%.

#### **TOF 10 mg BID**

W danej podgrupie wydłużenie czasu leczenia tofacytynibem skutkowało uzyskaniem odpowiedzi klinicznej u 71,1% chorych po 24 miesiącach obserwacji w analizie bez imputacji danych, wyniki analizy z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie dała niższe wyniki – 33,6%.

#### Analiza w podgrupie chorych uzyskujących remisję w leczeniu podtrzymującym

##### TOF 5 mg BID

Remisja utrzymywała się u większości chorych włączonych do próby *OCTAVE Open*, którzy uzyskali remisję w 52 tygodniu leczenia podtrzymującego w ramach próby *OCTAVE Sustain*, niezależnie od leczenia otrzymywanego w ramach tej próby (TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID).

#### Analiza w podgrupie chorych otrzymujących TOF 10 mg BID w leczeniu indukującym bez odpowiedzi klinicznej

##### TOF 10 mg BID

Większość chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej w czasie terapii tofacytynibem w dawce 10 mg 2 × dziennie podawanym w ramach leczenia indukującego osiągnęła remisję po terapii TOF 10 mg BID w ramach badania *OCTAVE Open*, co wskazuje na korzyść kliniczną z wydłużenia czasu terapii tofacytynibem.

#### Analiza w podgrupie chorych otrzymujących TOF 5 mg BID w leczeniu podtrzymującym i z niepowodzeniem leczenia

##### TOF 10 mg BID

Remisję kliniczną po 12 miesiącach obserwacji z próbie *OCTAVE Open* uzyskało 52,1% pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną w ramach leczenia indukującego w czasie terapii TOF 10 mg BID, a następnie po zastosowaniu tofacytynibu w niższej z dawek w ramach leczenia podtrzymującego doszło u nich do niepowodzenia terapii. Wyniki te wskazują, iż u pacjentów z utratą odpowiedzi na leczenie w czasie leczenia podtrzymującego korzystne jest ponowne zwiększenie dawki leku.

#### Analiza w podgrupie chorych otrzymujących PBO BID w leczeniu podtrzymującym i z niepowodzeniem leczenia

##### TOF 10 mg BID

Remisję kliniczną po 12 miesiącach obserwacji z próbie *OCTAVE Open* uzyskało 43,4% pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną w ramach leczenia indukującego w czasie terapii TOF 10 mg BID, a następnie po przypisaniu ich do grupy placebo w ramach leczenia podtrzymującego doszło u nich do niepowodzenia terapii. Wyniki te wskazują na korzyść kliniczną z ponownego zastosowania leczenia TOF 10 mg BID po jego uprzednim przerwaniu.

#### Analiza w podgrupie chorych z odpowiedzią kliniczną na leczenie indukujące lub remisją w trakcie leczenia podtrzymującego TOF 5 mg BID/TOF 10 mg BID

W podgrupie chorych uzyskujących remisję w trakcie leczenia podtrzymującego i odpowiedź na leczenie indukujące kontynuowanie leczenie tofacytynibem w dawce 5 mg BID przez 24 miesiące wiązało się z uzyskaniem remisji u 77,3% chorych leczonych dawką 5 lub 10 mg BID w leczeniu podtrzymującym (wyniki zbieżne dla obu dawek) w analizie bez imputacji danych. Wyniki analizy z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie były niższe – 61,7%.

#### 5.7.1.4 Remisja kliniczna

Wyniki dotyczące częstości uzyskiwania remisji klinicznej wśród chorych z badania *OCTAVE Open* odnaleziono w doniesieniach konferencyjnych: *Colombel 2018*. Wyniki te oparte zostały o wyniki pomiarów endoskopowych ocenianych lokalnie, w ośrodkach prowadzących badanie.

Tabela 201. Remisja kliniczna; faza leczenia wydłużonego tofacytynibem; *OCTAVE Open*.

Badanie	Punkt odcięcia	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		
		N	n (%)	N	n (%)	
<b>leczenie indukujące: odpowiedź kliniczna → leczenie podtrzymujące: TOF 5 mg BID/TOF 10 mg BID, remisja</b>						
<b>chorzy otrzymujący w leczeniu podtrzymującym TOF 5 mg BID/TOF 10 mg BID</b>						
<i>OCTAVE Open</i> ( <i>Colombel 2018</i> )	wyściowo	142	142 (100,0%)	nd.	nd.	
	analiza bez imputacji danych	2 miesiące	136	127 (93,4%)	nd.	nd.
		12 miesięcy	128	119 (93,0%)	nd.	nd.
		24 miesiące	78	75 (96,2%)	nd.	nd.
		wyściowo	142	142 (100,0%)	nd.	nd.
	analiza z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie	2 miesiące	139	127 (91,4%)	nd.	nd.
		12 miesięcy	140	119 (85,0%)	nd.	nd.
		24 miesiące	96	75 (78,1%)	nd.	nd.
<b>chorzy otrzymujący w leczeniu podtrzymującym TOF 5 mg BID</b>						
<i>OCTAVE</i>	analiza bez imputacji danych	wyściowo	66	66 (100,0%)	nd.	nd.

Badanie	Punkt odcięcia	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID		
		N	n (%)	N	n (%)	
<i>Open (Colombel 2018)</i>	tacji danych	2 miesiące	62	60 (96,8%)	nd.	nd.
		12 miesięcy	59	58 (98,3%)	nd.	nd.
		24 miesiące	34	33 (97,1%)	nd.	nd.
		wyściowo	66	66 (100,0%)	nd.	nd.
	analiza z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie	2 miesiące	63	60 (95,2%)	nd.	nd.
		12 miesięcy	66	58 (87,9%)	nd.	nd.
		24 miesiące	43	33 (76,7%)	nd.	nd.
		<b>chorzy otrzymujący w leczeniu podtrzymującym TOF 10 mg BID</b>				
<i>OCTAVE Open (Colombel 2018)</i>	analiza bez imputacji danych	wyściowo	76	76 (100,0%)	nd.	nd.
		2 miesiące	74	67 (90,5%)	nd.	nd.
		12 miesięcy	69	61 (88,4%)	nd.	nd.
		24 miesiące	44	42 (95,5%)	nd.	nd.
	analiza z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie	wyściowo	76	76 (100,0%)	nd.	nd.
		2 miesiące	76	67 (88,2%)	nd.	nd.
		12 miesięcy	74	61 (82,4%)	nd.	nd.
		24 miesiące	53	42 (79,2%)	nd.	nd.

### Analiza w podgrupie chorych z odpowiedzią kliniczną na leczenie indukujące lub remisją w trakcie leczenia podtrzymującego TOF 5 mg BID/TOF 10 mg BID

W podgrupie chorych uzyskujących remisję w trakcie leczenia podtrzymującego i odpowiedź na leczenie indukujące kontynuowanie leczenia tofacytynibem w dawce 5 mg BID przez 24 miesiące wiązało się z uzyskaniem remisji klinicznej u 96,2% chorych leczonych dawką 5 lub 10 mg BID w leczeniu podtrzymującym (wyniki zbieżne dla obu dawek) w analizie bez imputacji danych. Wyniki analizy z imputacją danych dla nieodpowiadających na leczenie były niższe – 78,1%.

## 5.7.2 Bezpieczeństwo

Dane na temat oceny bezpieczeństwa w dłuższym okresie obserwacji w ramach próby *OCTAVE Open* odnaleziono w doniesieniach konferencyjnych: *Colombel 2017* (data odcięcia danych: 8 lipca 2016 r.), *Feagan 2018* (nie przedstawiono informacji o odcięciu danych), *Sands 2018* (grudzień 2016 r.), *Panés 2018a* (grudzień 2016 r.), *Lichtenstein 2017* (8 lipca 2016 r.), *Colombel 2018* i *Lichtenstein 2018a* (oba z 10 listopad 2017 r.). Dane z poszczególnych abstraktów dotyczą różnych grup pacjentów – szczegó-

łowy ich opis przedstawiono we wstępie do analizy skuteczności tego badania. Dodatkowo skorzystano również z publikacji *Sandborn 2018*.

Pozyskane informacje zebrano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 202. Ocena bezpieczeństwa; badanie *OCTAVE Open* (dane z doniesień konferencyjnych).

AEs	Podgrupa chorych uzyskujących remisję w leczeniu podtrzymującym ( <i>Colombel 2017</i> , TOF 5 mg BID, N = 156)	Podgrupa chorych uzyskujących remisję w leczeniu podtrzymującym ( <i>Colombel 2018</i> , TOF 5 mg BID, N = 66)	Podgrupa chorych otrzymujących TOF 10 mg BID w leczeniu indukującym bez odpowiedzi klinicznej ( <i>Feagan 2018</i> , TOF 10 mg BID, N = 429)	Podgrupa chorych otrzymujących TOF 5 mg BID w leczeniu podtrzymującym i z niepowodzeniem leczenia ( <i>Sands 2018</i> , TOF 10 mg BID, N = 57)	Podgrupa chorych otrzymujących PBO BID w leczeniu podtrzymującym i z niepowodzeniem leczenia ( <i>Panés 2018a</i> , TOF 10 mg BID, N = 101)	Populacja ogólna badania <i>OCTAVE Open</i> ( <i>Lichtenstein 2017</i> , TOF 10 mg BID, N = 101)	Podgrupa chorych, którzy ukończyli lub mieli niepowodzenie leczenia podtrzymującego lub z brakiem odpowiedzi na leczenie indukujące ( <i>Lichtenstein 2018a</i> )	
	n (%)	%	n (%)	IR (95% CI)	N (%)	n (%)	TOF 5 mg BID, N = 175	TOF 10 mg BID, N = 769
Jakiegokolwiek AEs	101 (64,7%) <sup>^</sup>	78,9% (TEAEs)	224* (52,2%) <sup>^^</sup>	bd.	bd.	562 (74,1%) <sup>^</sup>	138 (78,9%)	607 (78,9%)
Ciężkie AEs	11 (7,1%) <sup>#</sup>	12,0%	16* (3,7%) <sup>^^</sup>	6,8 (2,2; 15,8)	12,4 (7,2; 19,9)	84 (11,1%)	21 (12,0%)	119 (15,5%)
Poważne AEs	7 (4,5%) <sup>#</sup>	8,0%	bd.	bd.	bd.	64 (8,4%)	14 (8,0%)	79 (10,3%)
Zakończenie leczenia z powodu AEs	4 (2,6%) <sup>#</sup>	12/163 (7,4%)	bd.	bd.	bd.	19 (2,5%)	12 (6,9%)	53 (6,9%)
Najczęstsze AEs	Infekcje i zakażenia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zapalenie śluzówki nosa i gardła, pogorszenie WZIG	zapalenie śluzówki nosa i gardła, pogorszenie WZIG	bd.	bd.	bd.	bd.	[bez pogorszenia WZIG] Najczęstsze AEs wg klas: zakażenia i zaburzenia żołądkowo-jelitowe; Najczęstsze TEAEs: zapalenie śluzówki nosa, gardła, pogorszenie WZIG i zwiększona aktywność fosfokinazy we krwi	
Ciężkie zakażenia <sup>###</sup>	4 (2,6%) <sup>**</sup>	5 (2,9%)	bd.	1,3 (0,0; 7,5)	2,1 (0,4; 6,2) <sup>^^^</sup>	14 (1,8%) <sup>***</sup>	5 (2,9%) <sup>†</sup>	23 (3,0%) <sup>††</sup>
Zakażenie <i>H. zoster</i>	7 (4,5%, łagodne do umiarkowanego)	10 (5,7%, łagodne do umiarkowanego)	bd.	8,7 (3,2; 18,9)	3,6 (1,2; 8,3)	bd.	10 (5,7%)	47 (6,1%) <sup>@</sup>
Uwagi	nie stwierdzono nowotworów złośliwych (bez NMSC); odnotowano natomiast NMSC: 1 (0,6%) <sup>#</sup> , zakażenia: 62 (39,7%) <sup>#</sup> i zdarzenia żołądkowo-jelitowe: 38 (24,4%) <sup>#</sup> ; w porównaniu do fazy leczenia podtrzymują-	nowotwory złośliwe (bez NMSC): 1 (0,6%) chorego (rak płuc)	w porównaniu do fazy leczenia indukującego nie odnotowano istotnych zmian w ocenie profilu bezpieczeństwa	nie stwierdzono przypadków ciężkich zakażeń <i>H. zoster</i> , zakażeń oportunistycznych, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, perforacji żołądkowo-jelitowej <sup>****</sup> oraz zgonów <sup>†††</sup> ; IR dla nowotworów	nie stwierdzono przypadków ciężkich zakażeń <i>H. zoster</i> , NMSC, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz perforacji żołądkowo-jelitowej <sup>****</sup> ; IR dla zakażeń oportunistycznych wyniósł 0,7 (0,0; 3,9), dla nowotwo-	nowotwory złośliwe (bez NMSC): 9 (1,2%), NMSC: 6 (0,8%), zakażenia: 317 (41,8%), zdarzenia żołądkowo-jelitowe: 270 (35,6%)	poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe: 1 (0,6%) (krwotok mózdzkowy), nowotwory złośliwe (bez NMSC): 1 (0,6%) (rak płuc), NMSC: 4 (2,3%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe: 64	poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe: 1 (0,1%) (udar mózgu); nowotwory złośliwe (bez NMSC): 12 (1,6%) <sup>‡</sup> , NMSC: 9 (1,2%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe: 321

AEs	Podgrupa chorych uzyskujących remisję w leczeniu podtrzymującym ( <i>Colombel 2017</i> , TOF 5 mg BID, N = 156)	Podgrupa chorych uzyskujących remisję w leczeniu podtrzymującym ( <i>Colombel 2018</i> , TOF 5 mg BID, N = 66)	Podgrupa chorych otrzymujących TOF 10 mg BID w leczeniu indukującym bez odpowiedzi klinicznej ( <i>Feagan 2018</i> , TOF 10 mg BID, N = 429)	Podgrupa chorych otrzymujących TOF 5 mg BID w leczeniu podtrzymującym i z niepowodzeniem leczenia ( <i>Sands 2018</i> , TOF 10 mg BID, N = 57)	Podgrupa chorych otrzymujących PBO BID w leczeniu podtrzymującym i z niepowodzeniem leczenia ( <i>Panés 2018a</i> , TOF 10 mg BID, N = 101)	Populacja ogólna badania <i>OCTAVE Open</i> ( <i>Lichtenstein 2017</i> , TOF 10 mg BID, N = 101)	Podgrupa chorych, którzy ukończyli lub mieli niepowodzenie leczenia podtrzymującego lub z brakiem odpowiedzi na leczenie indukujące ( <i>Lichtenstein 2018a</i> )	
	n (%)	%	n (%)	IR (95% CI)	N (%)	n (%)	TOF 5 mg BID, N = 175	TOF 10 mg BID, N = 769
	cego nie odnotowano istotnych zmian w ocenie profilu bezpieczeństwa			złośliwych (bez NMSC; 2 przypadki: rak szyjki macicy, rak płaskonabłonkowy) wyniósł 1,3 (0,0; 7,5), NMSC 1,4 (0,0; 7,5); stwierdzono, że profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem obserwowanym w populacji ogólnej badania	rów złośliwych (bez NMSC) 1,4 (0,2; 5,1), dla zgonów 1,4 (0,2; 5,1) (2 przypadki: mięsak naczyńniowy wątroby i ostra białaczka szpikowa <sup>†††</sup> ); stwierdzono, że profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem obserwowanym w populacji ogólnej badania		(36,6%), zakażenia: 91 (52,0%)	(41,7%), zakażenia: 375 (48,8%)
							nie odnotowano nowych nieoczekiwanych zdarzeń	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* 2 z nich uznano za poważne: zapalenie wyrostka robaczkowego i nieżyt żołądka i jelit spowodowany norowirusem;

\*\*\* 4 z nich uznano za poważne: 2 przypadki zapalenia wyrostka robaczkowego, bakteryjne zapalenie stawów oraz atypowe zapalenie płuc;

\*\*\*\* w publikacji *Sandborn 2018* wymieniono dwa przypadki takich AEs: zapalenie wyrostka robaczkowego oraz perforację esicy;

# dane z publikacji *Lichtenstein 2017*;

## żadne nie doprowadziło do zgonu (*Sandborn 2018*);

^ TEAEs;

^^ dane dla 2 miesięcy;

^^^ IR dla zakażeń ogółem wyniósł 55,4 (95% CI: 40,9; 73,5);

+ 2 cases were reported as severe (number of cases): appendicitis (1), gastroenteritis norovirus (1);

†† 9 zdarzeń uznanych za poważne (*severe*) (liczba zdarzeń): zapalenie wyrostka robaczkowego (n=3), bakteryjne zapalenie stawów (n=1), atypowe zapalenie płuc (n=1), półpasiec (n=2), zapalenie opon mózgowych wywołane wirusem *Herpes zoster* (n=1), opryszczkowe zapalenie opon mózgowych (n=1);

††† w publikacji *Sandborn 2018* podano, że w badaniu *OCTAVE Open* odnotowano ogólnie 3 zgony - mięsak naczyńniowy wątroby, ostrą białaczkę szpikową oraz zatorowość płucna związana z rakiem dróg żółciowych z przerzutami do otrzewnej;

@ 4 zdarzenia uznane za ciężkie (*severe*);

‡ liczba przypadków: dysplazja szyjki macicy (n=1), naczyniakomięsak wątrobowy (n=1), inwazyjny, przewodowy rak sutka (n=1), gruczolakorak okrężnicy (n=2), trombocytemia pierwotna (n=1), ostra białaczka szpikowa (n=1), rak dróg żółciowych (n=1), mięsak gładkokomórkowy skóry skórnej (n=1), chłoniak związany z Epsteina-Barra (n=1), rak nerkowokomórkowy (n=1), czerniak złośliwy (n=1)

NMSC – nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry.



### Analiza w podgrupie chorych uzyskujących remisję w leczeniu podtrzymującym

#### TOF 5 mg BID

Jakiegokolwiek TEAEs stwierdzono u 64,7% chorych, a u 7,1% pacjentów wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. Leczenie z powodu AEs zakończyło 2,6% chorych. Najczęściej stwierdzano infekcje i zakażenia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zapalenie śluzówki nosa i gardła oraz pogorszenie WZJG. Ogółem podano, że w porównaniu do fazy leczenia podtrzymującego nie odnotowano istotnych zmian w ocenie profilu bezpieczeństwa (*Colombel 2017*).

W dłuższym okresie analiza bezpieczeństwa była podobna (*Colombel 2018*). Dodatkowo odnotowano jeden (0,6%) nowotwór złośliwy (rak płuc).

### Analiza w podgrupie chorych otrzymujących TOF 10 mg BID w leczeniu indukującym bez odpowiedzi klinicznej

#### TOF 10 mg BID

W tej podgrupie jakiegokolwiek AEs wystąpiły u ponad połowy chorych, z kolei ciężkie tylko u około 4% pacjentów (okres obserwacji: 2 miesiące). Podkreślono, że w porównaniu do fazy leczenia indukującego nie odnotowano istotnych zmian w ocenie profilu bezpieczeństwa.

### Analiza w podgrupie chorych otrzymujących TOF 5 mg BID w leczeniu podtrzymującym i z niepowodzeniem leczenia

#### TOF 10 mg BID

Nie stwierdzono przypadków ciężkich zakażeń *H. zoster*, zakażeń oportunistycznych, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, perforacji żołądkowo-jelitowej oraz zgonów. Wskaźnik częstości dla ciężkich AEs wyniósł 6,8 (95% CI: 2,2; 15,8), a dla ciężkich zakażeń 1,3 (95% CI: 0,0; 7,5). Stwierdzono, że profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem obserwowanym w populacji ogólnej badania.

### Analiza w podgrupie chorych otrzymujących PBO BID w leczeniu podtrzymującym i z niepowodzeniem leczenia

#### TOF 10 mg BID

W tej podgrupie nie odnotowano stwierdzono przypadków ciężkich zakażeń *H. zoster*, nieczerniakowatego nowotworu złośliwego skóry, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz perforacji żołądkowo-jelitowej. Wskaźnik częstości dla ciężkich AEs wyniósł 6,8 (95% CI: 2,2; 15,8), a dla ciężkich zakażeń 1,3 (95% CI: 0,0; 7,5). Stwierdzono, że profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem obserwowanym w populacji ogólnej badania.

#### **Analiza w populacji ogólnej badania OCTAVE Open**

##### **TOF 10 mg BID**

Ogółem AEs stwierdzono u 74,1% chorych, a ciężkie zdarzenia niepożądane u 11,1% pacjentów. 2,5% chorych zakończyło terapię z powodu AEs. Ciężkie zakażenia wystąpiły u 1,8% pacjentów w tej podgrupie.

#### **Analiza w podgrupie chorych, , którzy ukończyli lub mieli niepowodzenie leczenia podtrzymującego lub z brakiem odpowiedzi na leczenie indukujące**

##### **TOF 5 mg BID**

Ogółem AEs stwierdzono u 78,9% chorych, a ciężkie AEs u 12,0% chorych. 6,9% chorych zakończyło leczenie w powodu AEs. Ciężkie zakażenia wystąpiły u 2,9% pacjentów, a zakażenie *Herpes zoster* u 5,7% chorych. Odnotowano jeden przypadek raka płuc (0,6%) i 4 (2,3%) nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły u 1 (0,6%) chorego (krwotok mózdkowy), zaburzenia żołądkowo-jelitowe u 36,6% pacjentów a zakażenia ogółem u 52%.

##### **TOF 10 mg BID**

Ogółem AEs stwierdzono u 78,9% chorych, a ciężkie AEs u 15,5% chorych. 6,9% chorych zakończyło leczenie w powodu AEs. Ciężkie zakażenia wystąpiły u 3,0% pacjentów, a zakażenie *Herpes zoster* u 6,1% chorych. Odnotowano 12 przypadków nowotworów innych niż NMSC (1,6%) i 9 (1,2%) nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry. Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły u 1 (0,6%) chorego (krwotok mózdkowy), zaburzenia żołądkowo-jelitowe u 36,6% pacjentów a zakażenia ogółem u 52%.

### Publikacja Sandborn 2018

Dodatkowo w publikacji *Sandborn 2018* podano, że podczas badania *OCTAVE Open* odnotowano 3 przypadki zakażeń oportunistycznych (niebędących zakażeniami *H. zoster*): kryptokokoza płucna, histoplazmoza i wirusowe zapalenie wątroby wywołanego wirusem cytomegalii. Autorzy publikacji zaznaczyli także, że podczas tej próby odnotowano 11 przypadków nowotworów złośliwych (bez nieczerniakowego nowotworu złośliwego skóry): rak szyjki macicy, naczyniakomięsak wątrobowy, rak dróg żółciowych, mięsak gładkokomórkowy skóry, chłoniak związany z wirusem z wirusem Epsteina-Barr, rak nerkowokomórkowy, nadpłytkowość samoistna, ostra białaczka szpikowa, gruczolakorak okrężnicy, rak płuca i rak piersi. W trzech przypadkach nastąpił zgon pacjenta. Wśród chorych z nowotworami złośliwymi (bez NMSC), 8 miało wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF, natomiast wszyscy otrzymali terapię tiopurynami. Jak podkreślono w publikacji *Sandborn 2018* nie odnotowano istotnych zmian parametrów laboratoryjnych, z wyjątkiem podwyższenia wartości parametrów lipidowych.

## 5.8 Ekspozycja na tofacytynib w czasie ciąży

Pomimo, iż charakterystyka analizowanego produktu leczniczego, jak i wnioskowany program lekowy wskazują, że ciąża i laktacja są przeciwwskazaniami do stosowania tofacytynibu, celem poszerzonej oceny bezpieczeństwa przedstawiono także dane z publikacji *Mahadevan 2018*. Zamieszczono w niej analizę ciąż z ekspozycją matek i ojców na tofacytynib w różnych populacjach, w tym zaprezentowano takie informacje łącznie dla badań *Sandborn 2012*, *OCTAVE Induction 1*, *OCTAVE Induction 2*, *OCTAVE Sustain* oraz *OCTAVE Open* (wykorzystano dane z bazy bezpieczeństwa firmy Pfizer z dnia 7 marca 2017 r.).

Ogółem w populacji chorych z WZJG ocenie poddano 1157 pacjentów, w tym 301 kobiet w wieku rozrodczym (1612,77 pacjento-lat ekspozycji na tofacytynib). Odnotowano 25 przypadków ciąż, w tym 11 dotyczyło ekspozycji matki na lek, a 14 ojca. Wszystkie przypadki dotyczyły badań III fazy *OCTAVE*. Szczegółowe dane zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 203. Analiza ciąż z ekspozycją na tofacytynib; badania *OCTAVE Induction 1*, *OCTAVE Induction 2*, *OCTAVE Sustain* oraz *OCTAVE Open* (*Mahadevan 2018*).

Opis ciąży	Ekspozycja matki na tofacytynib* (N = 11)	Ekspozycja ojca na tofacytynib* (N = 15)
	n (%)	
Zdrowy noworodek <sup>^</sup>	4 (36,4%)	11 (78,6%)
Zakończenie ciąży z powodu medycznych	2 (18,2%) <sup>^^</sup>	0 (0,0%)
Śmierć noworodka	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Śmierć płodu	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Wrodzona wada rozwojowa	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Aborcja spontaniczna	2 (18,2%)	0 (0,0%)
Trwająca ciąża lub utrata z obserwacji	3 (27,3%)	3 (21,4%)

\* ekspozycja w czasie pierwszego trymestru;

<sup>^</sup> w tym jeden przypadek porodu przed terminem (36 tygodni);

<sup>^^</sup> 1 pacjenta zdecydowała się na przerwanie ciąży z uwagi na potencjalne ryzyko stosowania tofacytynibu, w przypadku drugiej chorej powód jest nieznanym.

Zarówno w przypadku ekspozycji matki, jak i ojca na tofacytynib największy odsetek ciąż zakończył się urodzeniem zdrowego noworodka, odpowiednio 36,4% i 78,6%. W obu przypadkach nie stwierdzono

śmierci noworodka, śmierci płodu, a także wrodzonej wady rozwojowej. W przypadku oceny ekspozycji matki na lek w 2 przypadkach nastąpiło zakończenie ciąży z powodu medycznych, a w dwóch innych w wyniku aborcji spontanicznej.

## 6 Tofacytynib versus leki biologiczne – porównanie pośrednie

### 6.1 Charakterystyka badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim

[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 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]







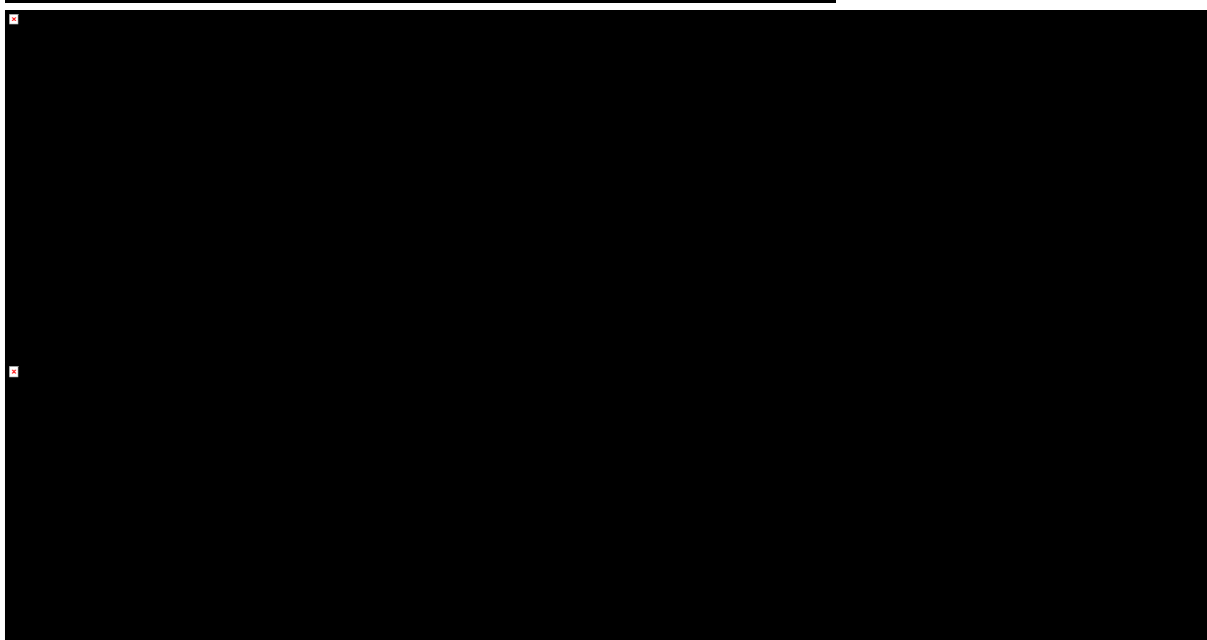
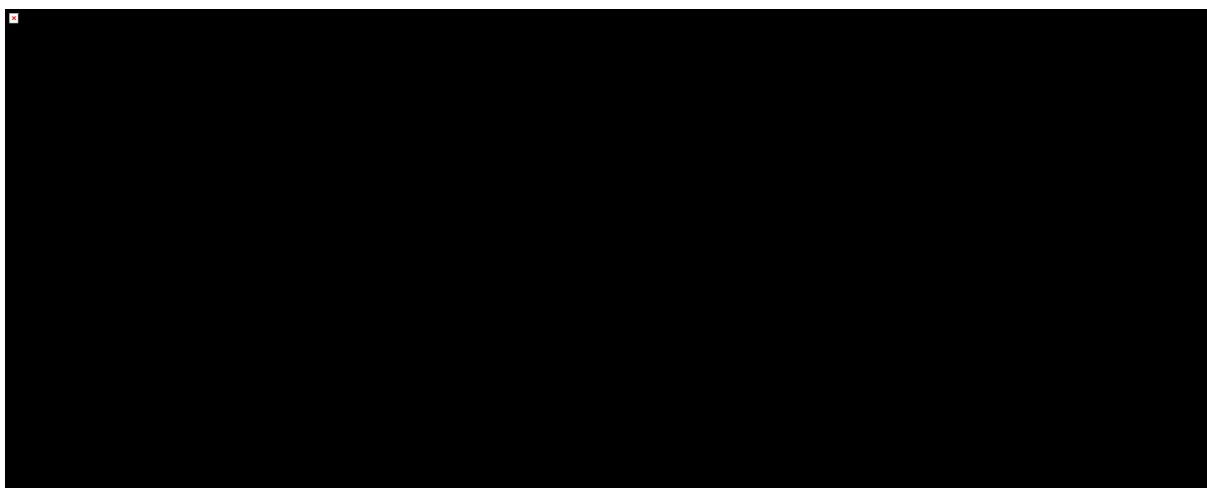
The table is almost completely redacted with black boxes. Only a few small black shapes are visible within the table's grid structure, including some vertical bars and small squares.



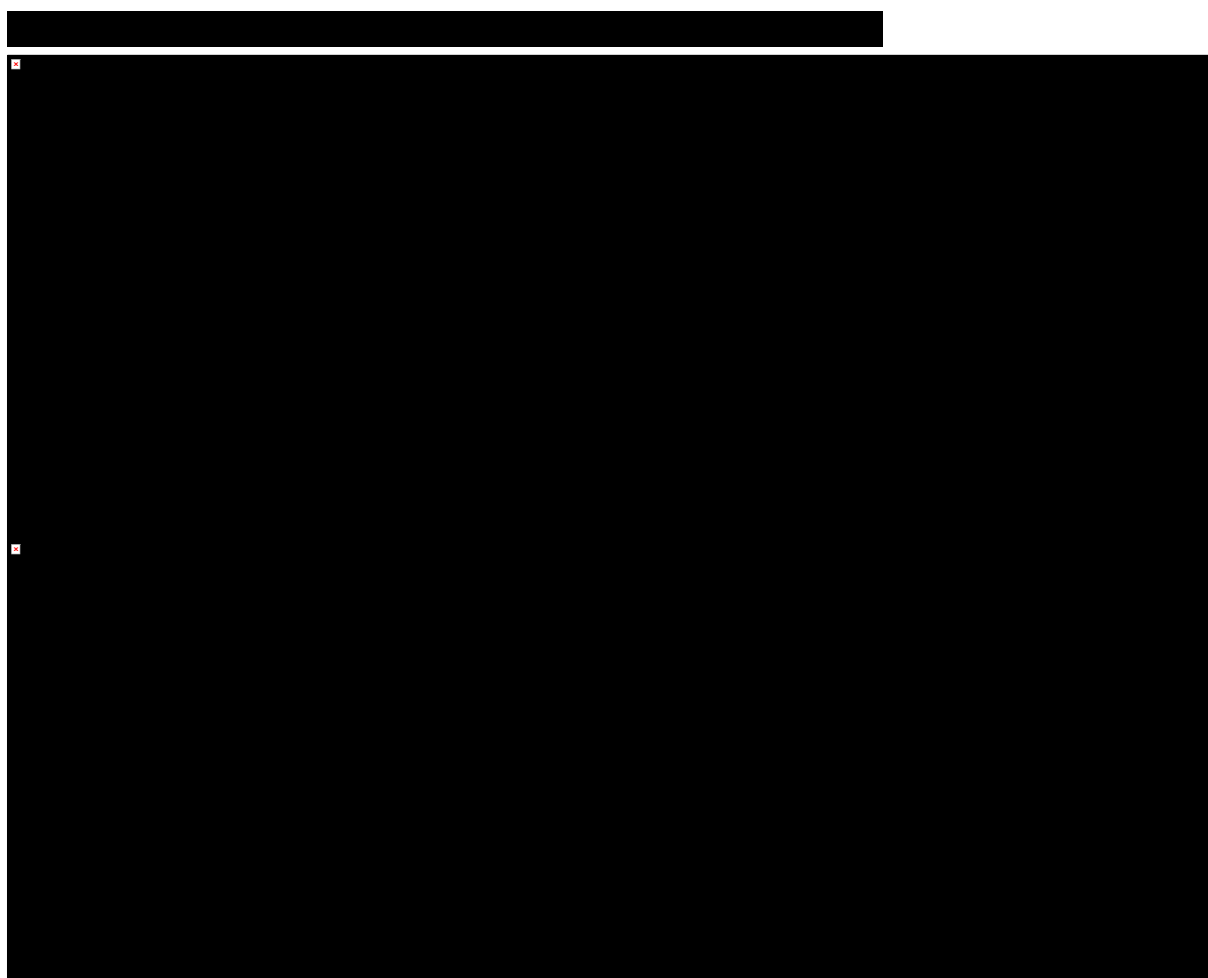


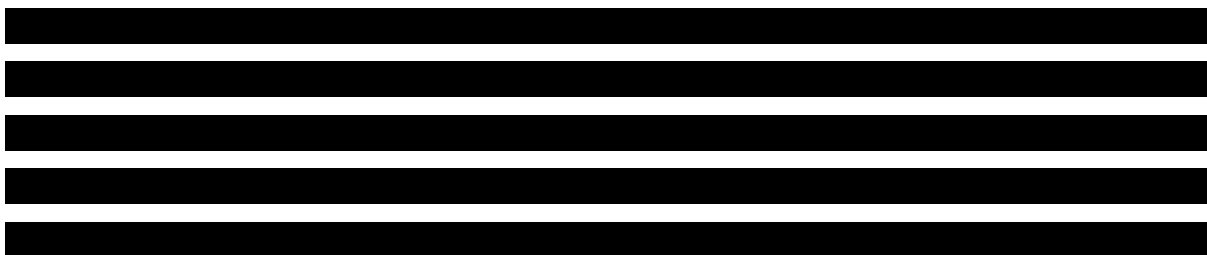
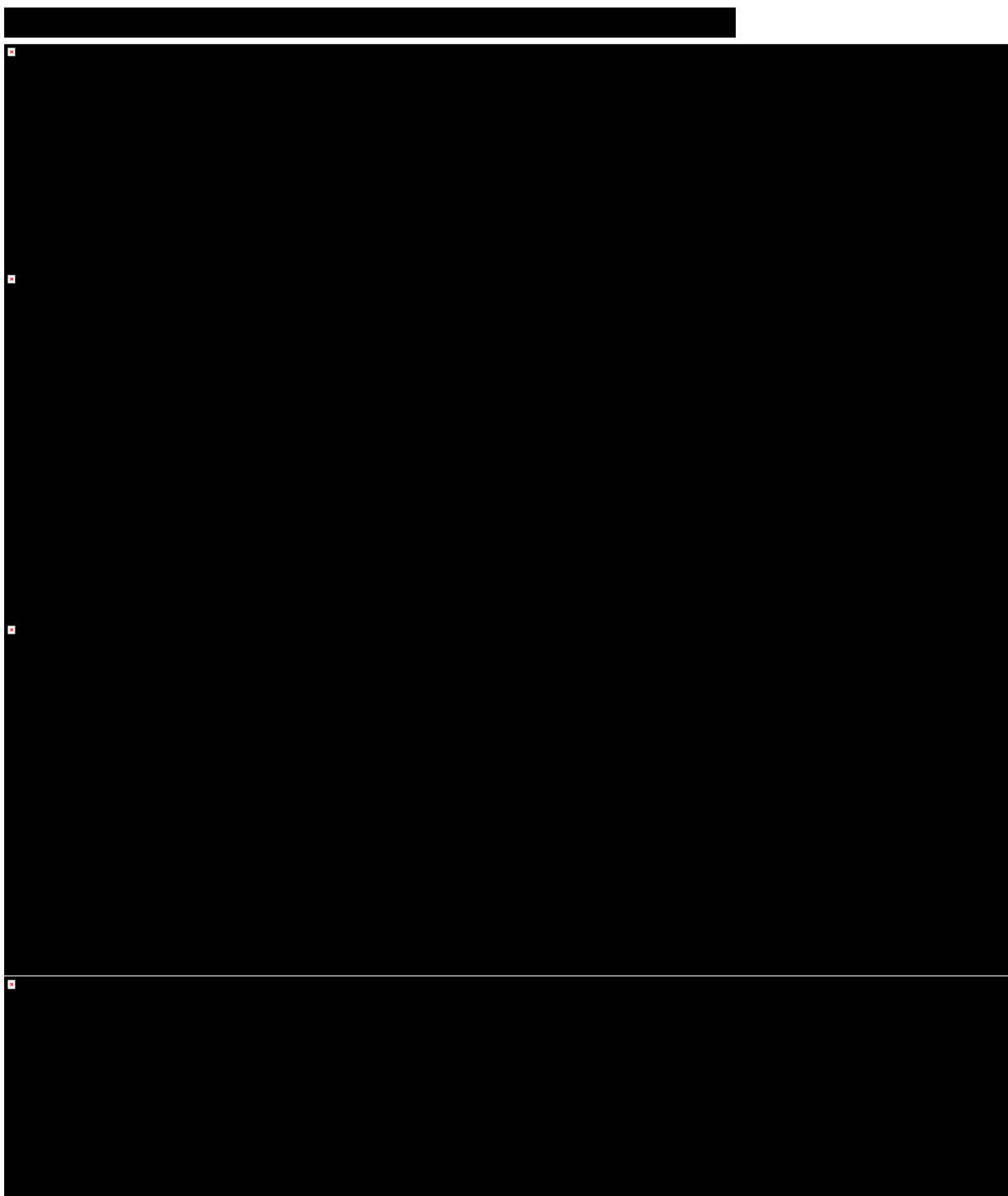


















Xeljanz® (tofacitynib)

w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

	Wzrost	Ciężar ciała	Wiek	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
-	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
-	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
-	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
-	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost



[Redacted text]

[Redacted text]

## 6.2 Porównanie populacji badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

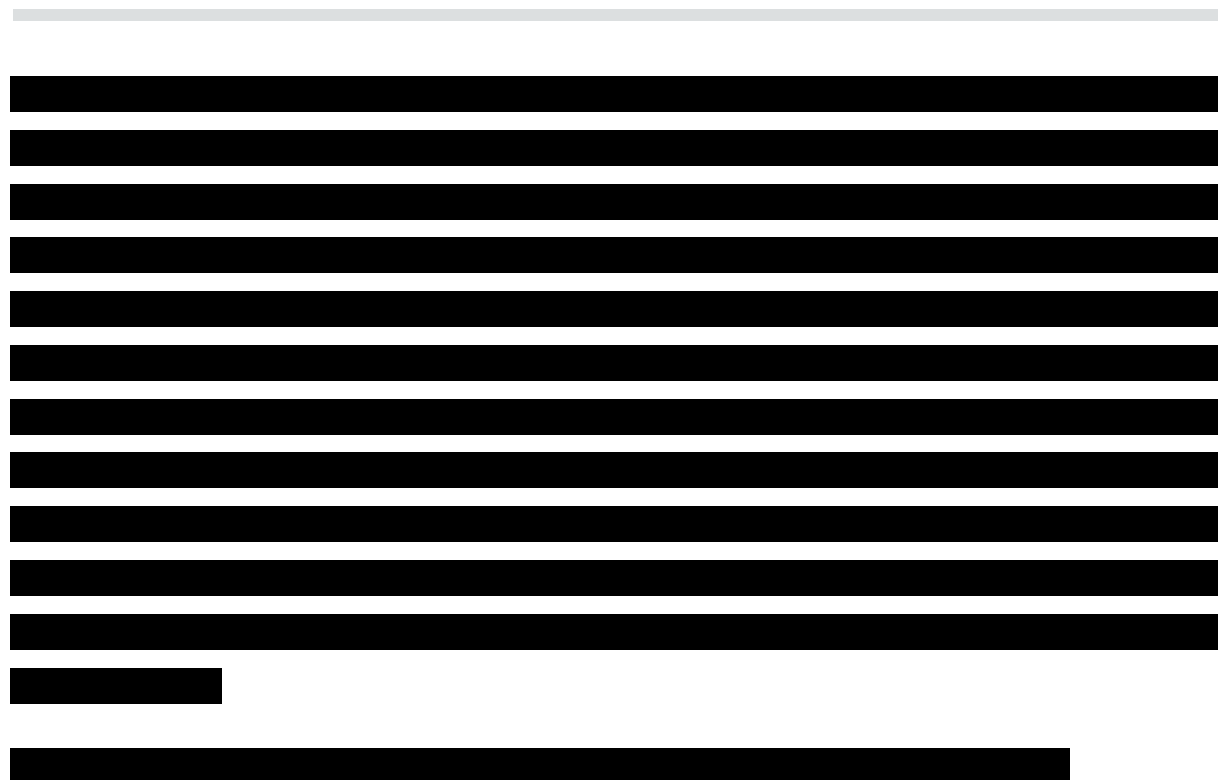
[Redacted text]





---

[Redacted text block consisting of multiple paragraphs of blacked-out content]



[Redacted]										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]										
[Redacted]										
[Redacted]	[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]										
[Redacted]										
[Redacted]	[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]										
[Redacted]										



[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]									

### 6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



---

[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]

---

---

■	■	■
■		



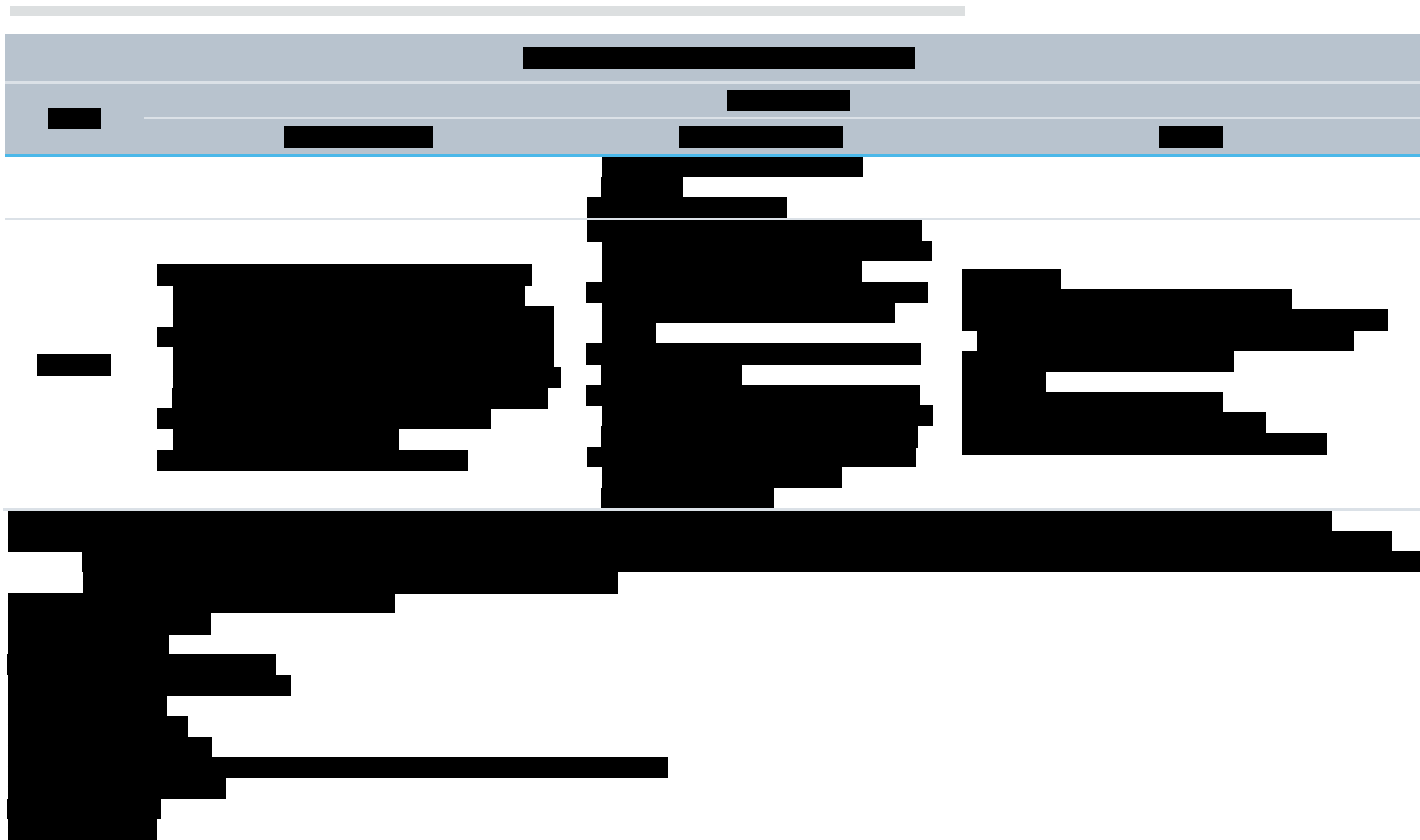
The table consists of a header row with a grey background and a footer row with a blue background. The main body of the table contains several rows of text, all of which are obscured by large black redaction boxes. The redactions cover the entire content of the table, leaving only the header and footer areas visible.



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

■	■	■
■	■	■
■	■	■





## 6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

---

[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]











The image shows a large table with approximately 10 columns and 10 rows. The table is almost entirely obscured by black redaction bars. Only a few small black shapes are visible within the grid structure, possibly representing data points or symbols. The table is set against a light gray background with horizontal lines separating the rows.





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

The table is mostly redacted with black boxes. A few visible elements include:

- Small black squares in the first column of the second and third rows.
- Small black squares in the second, fourth, and sixth columns of the second and third rows.
- Small black squares in the eighth and tenth columns of the second and third rows.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

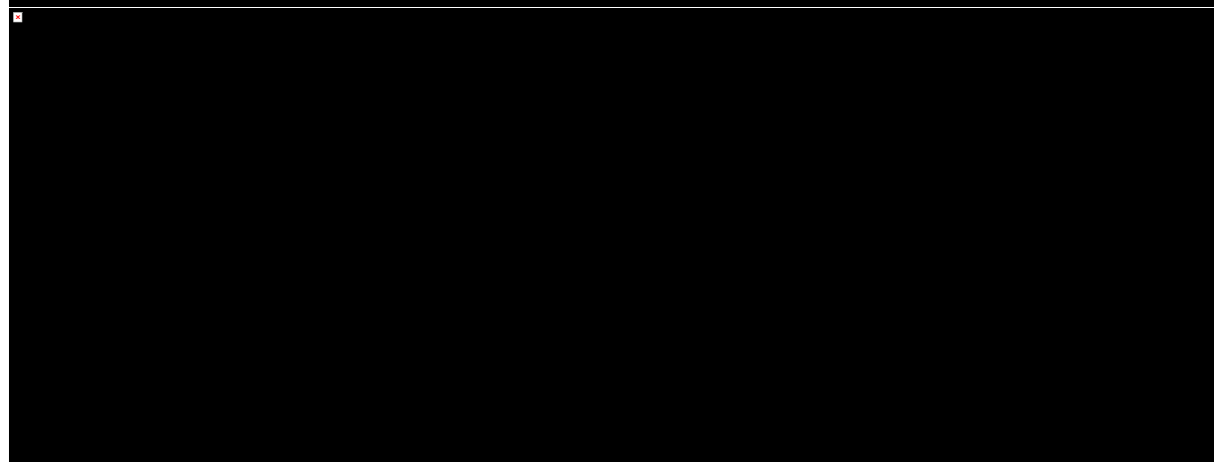
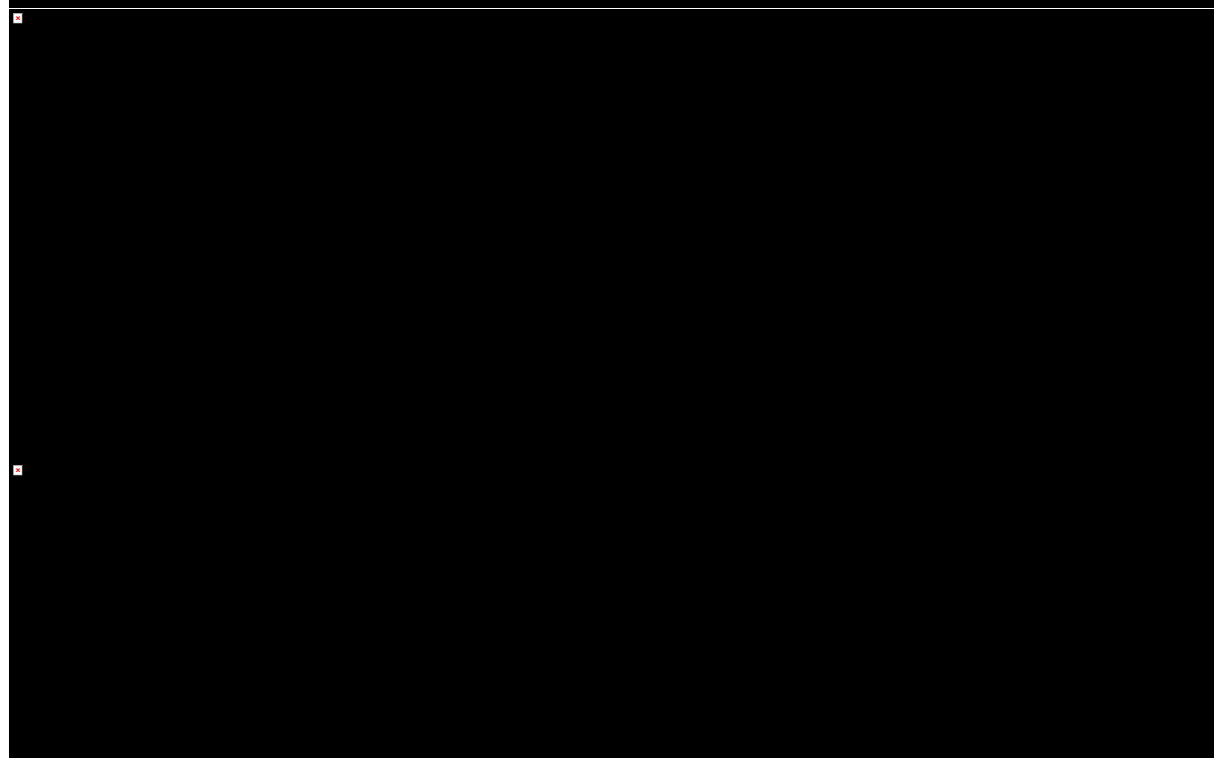
[Redacted text block]

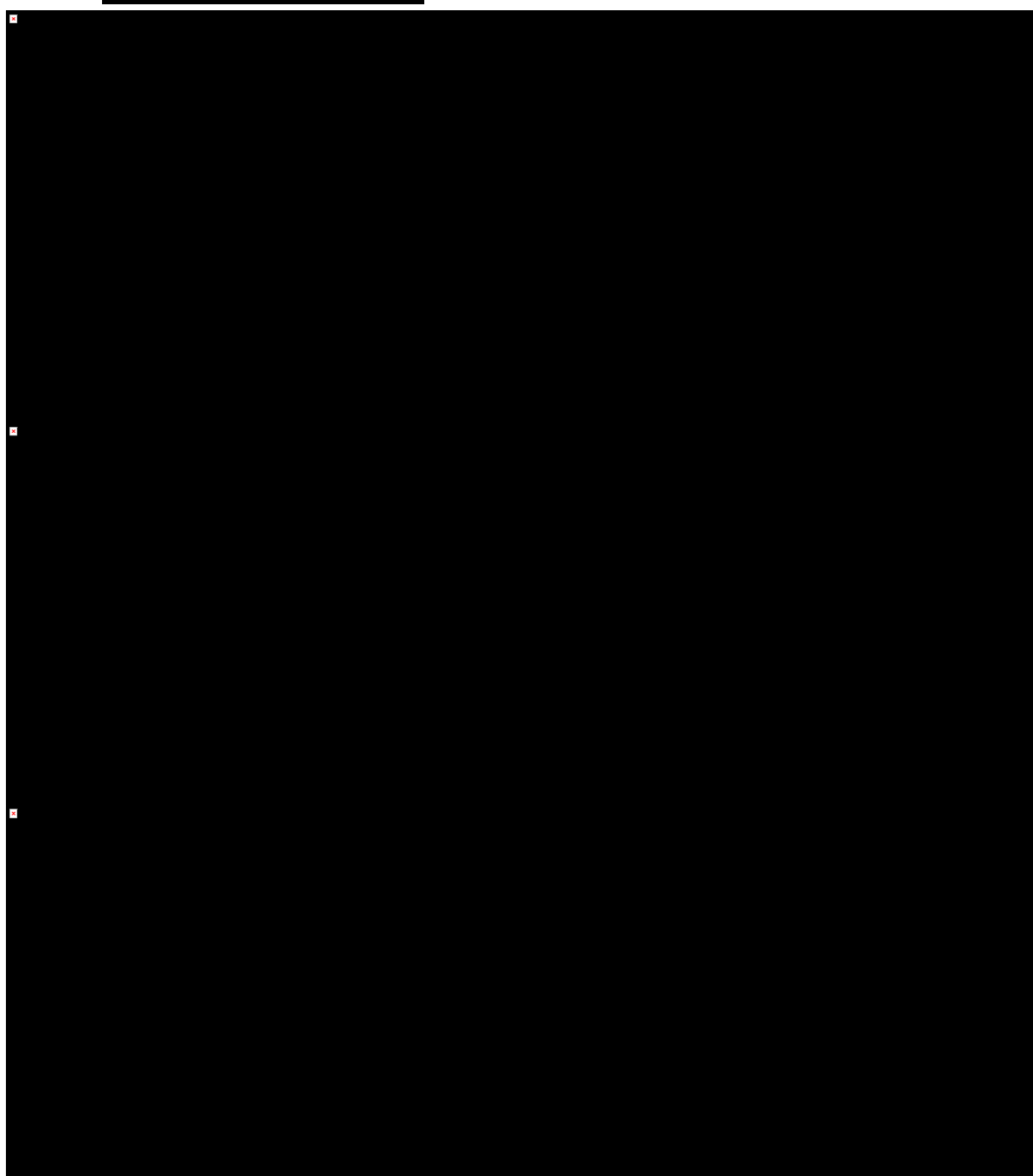
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]







[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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]

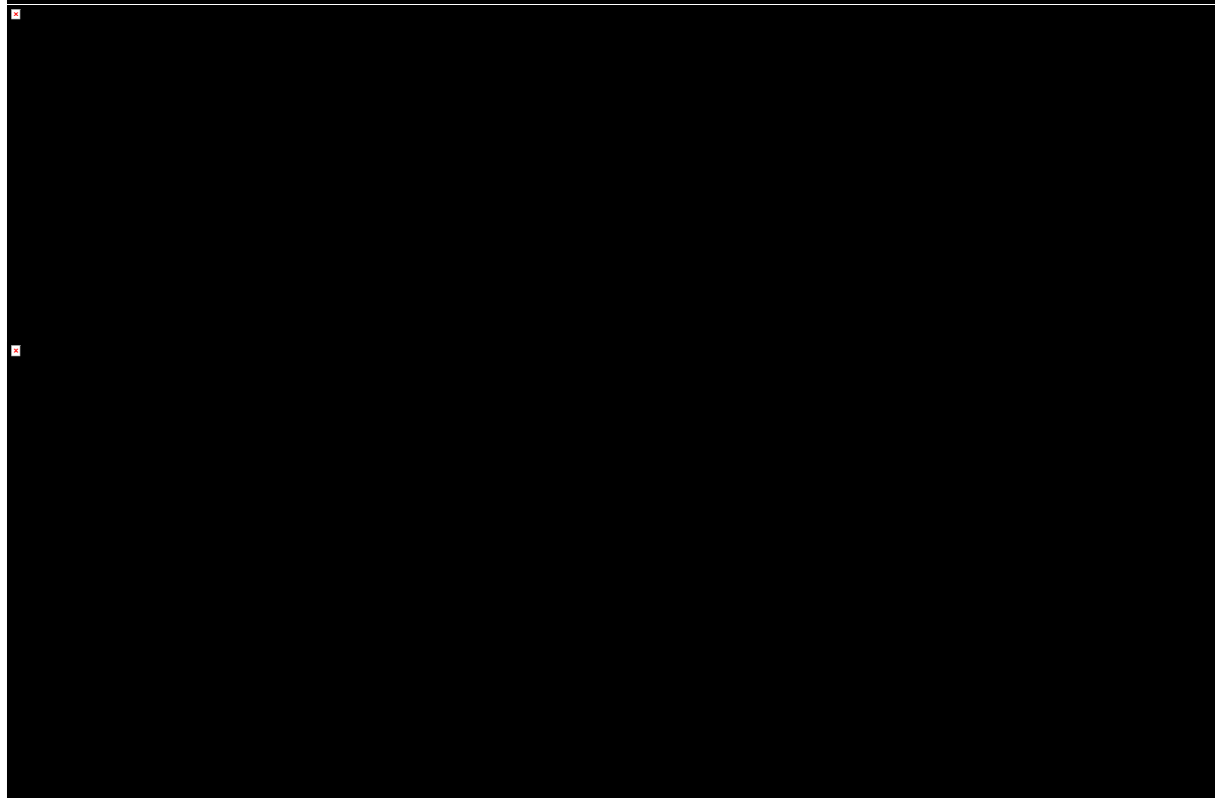
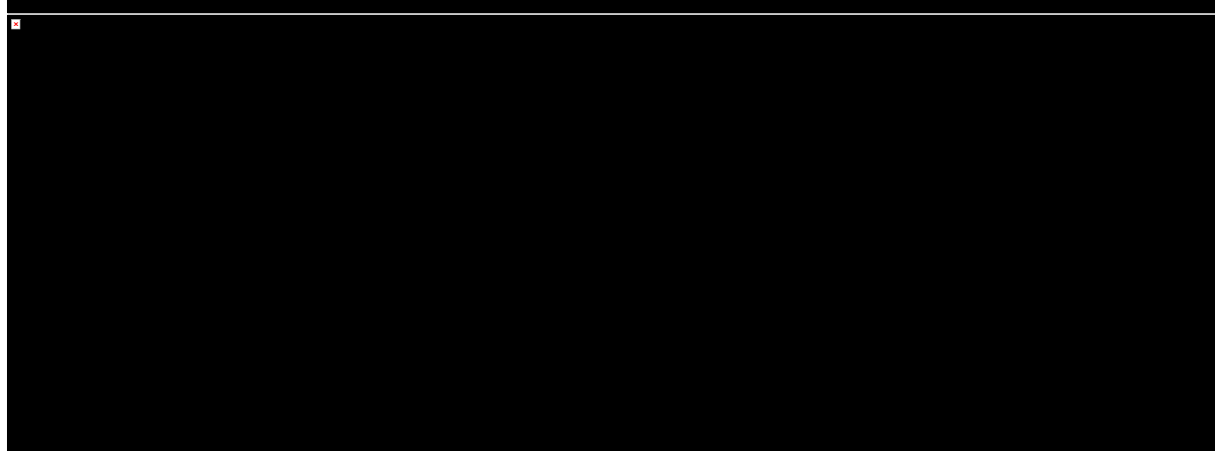
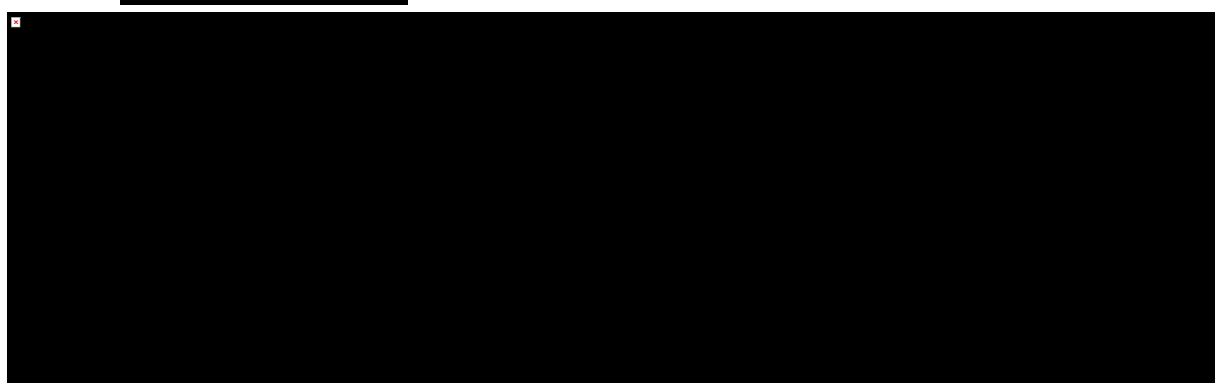
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





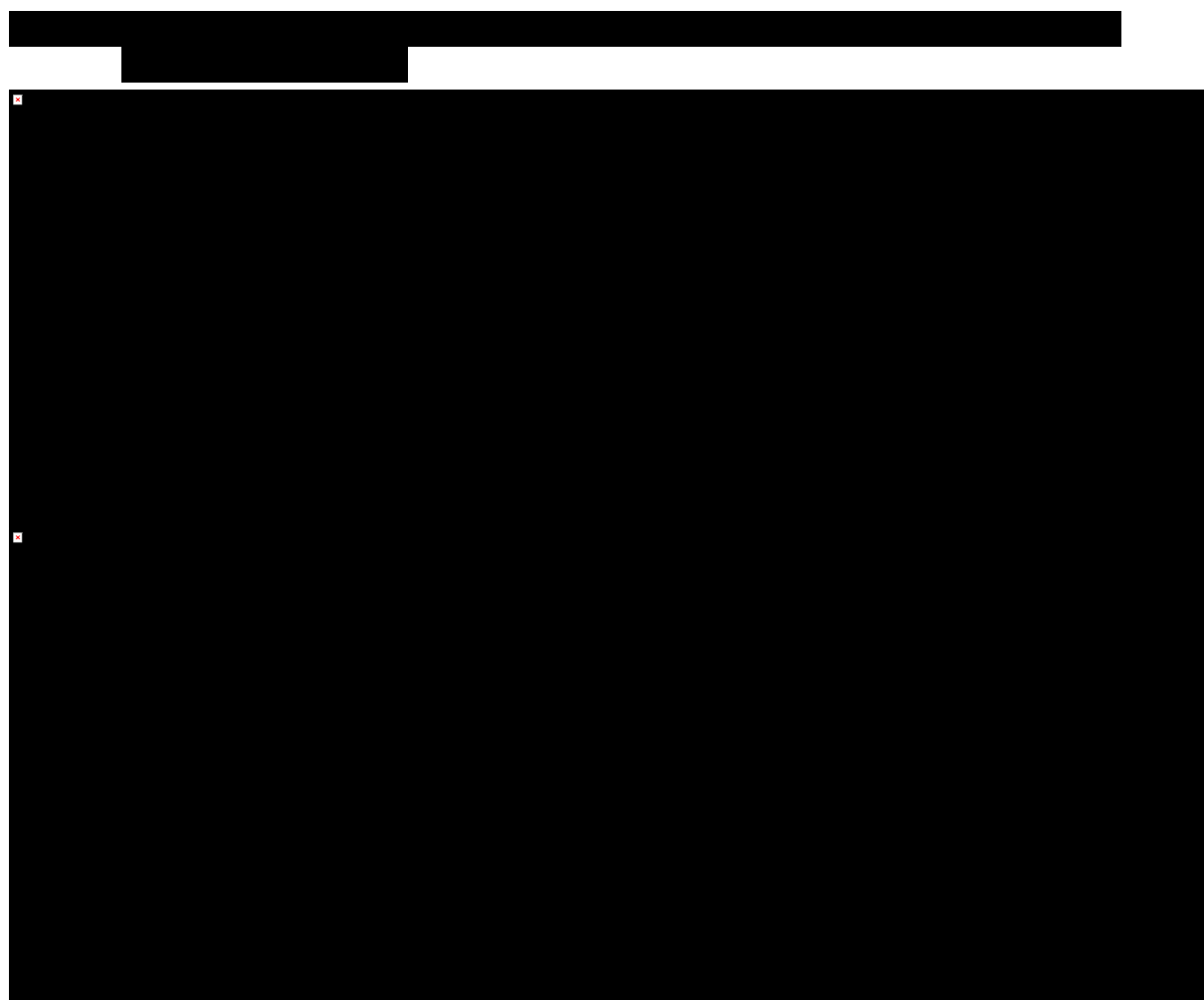


[REDACTED]

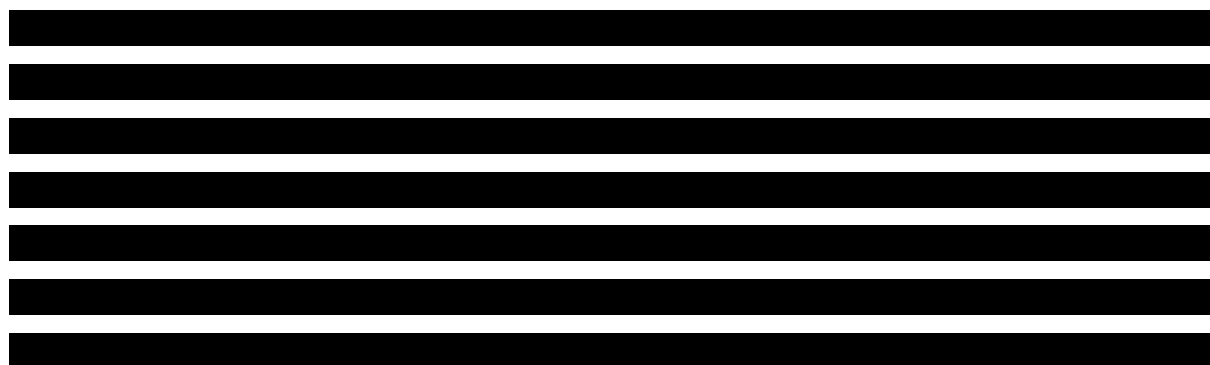
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



### 6.3 Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



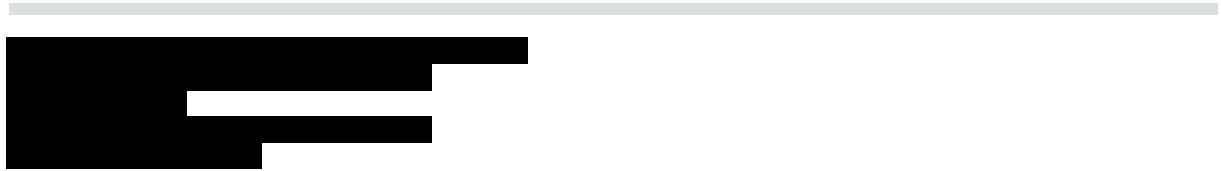




[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



The image shows a large table with approximately 5-6 rows and 4-5 columns. The vast majority of the content within the table cells is obscured by black redaction boxes. Only a few small, illegible fragments of text are visible through the redactions. The table is presented on a white background with light gray horizontal grid lines.



## 6.4 Zakres przeprowadzonych analiz

### 6.4.1 Oceniane punkty końcowe

[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 consisting of multiple paragraphs of blacked-out content]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

[Redacted text block]

### 6.4.2 Metodyka analizy sieciowej (NMA)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

[Redacted text block]

---

[Redacted text block]

## 6.5 Wyniki porównania pośredniego – skuteczność kliniczna

### 6.5.1 Leczenie indukujące

#### 6.5.1.1 Odpowiedź kliniczna

[Redacted text block]





---

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

---

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

6.5.1.1.2 Ocena lokalna

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

---

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

---

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

### 6.5.1.1.3 Chorzy wcześniej nie leczeni anty-TNF

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

#### 6.5.1.1.4 Chorzy po niepowodzeniu anty-TNF

[Redacted text]

[Redacted text]

|

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text]

---

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

---

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

### 6.5.1.2 Remisja kliniczna

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

6.5.1.2.1 Ocena centralna

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

### 6.5.1.2.2 Chorzy wcześniej nie leczeni anty-TNF

[Redacted text]





[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

### 6.5.1.2.3 Chorzy po niepowodzeniu anty-TNF

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 6.5.1.3 Wygojenie śluzówki jelita

[Redacted text block]



6.5.1.3.1 Ocena centralna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.5.1.3.2 Ocena lokalna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.5.1.3.3 Chorzy wcześniej nie leczeni anty-TNF

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

---



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 6.5.1.3.4 Chorzy po niepowodzeniu anty-TNF

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

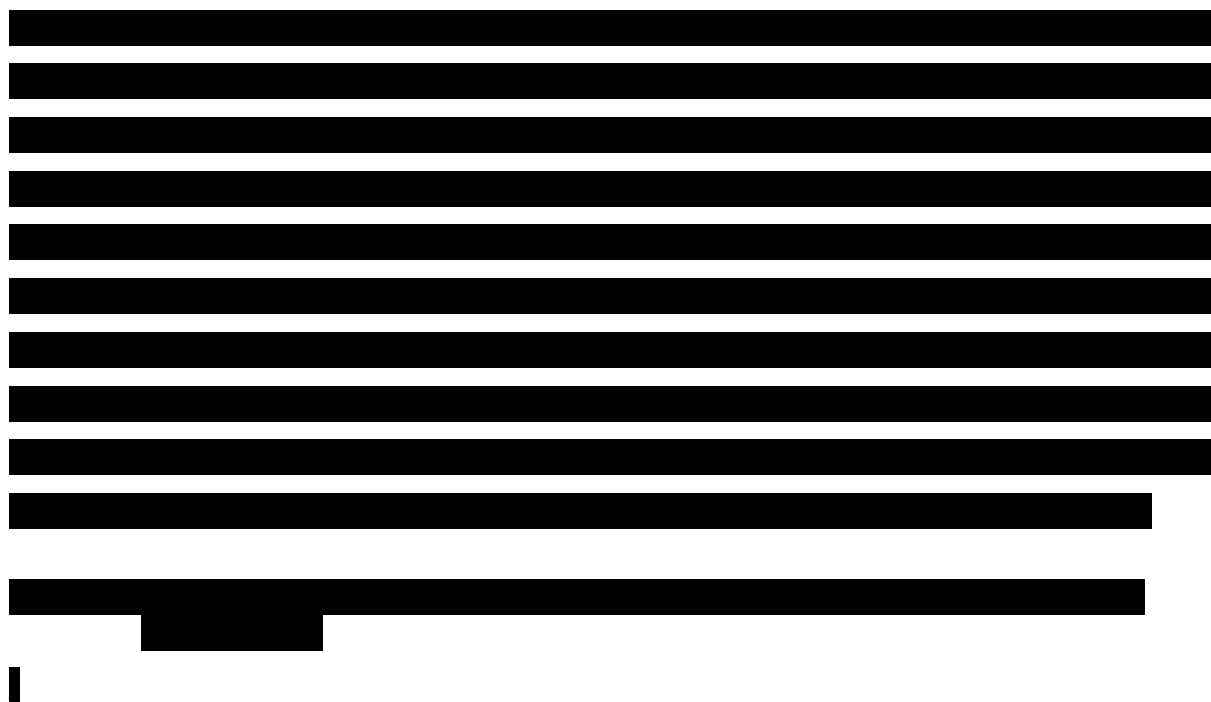
[Redacted text block]





## 6.5.2 Leczenie podtrzymujące

### 6.5.2.1 Odpowiedź kliniczna





---

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

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

---

---



---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 6.5.2.1.1.2 Wszystkie badania, ocena lokalna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]









[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

### 6.5.2.2.2 Badania z ponowną randomizacją, ocena lokalna

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 6.5.2.2.3 Wszystkie badania, ocena centralna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 6.5.2.2.4 Wszystkie badania, ocena lokalna

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



---

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 6.5.2.3 Remisja kliniczna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

6.5.2.3.1 Badania z ponowną randomizacją, ocena centralna

[Redacted text block]

|

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 6.5.2.3.2 Badania z ponowną randomizacją, ocena lokalna

[Redacted text block]

|

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 6.5.2.3.3 Wszystkie badania, ocena centralna

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 6.5.2.3.4 Wszystkie badania, ocena lokalna

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



---



---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 6.5.2.4 Trwała remisja kliniczna

[Redacted text block]

6.5.2.4.1 Badania z ponowną randomizacją, ocena centralna

[Redacted text block]

---

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

---

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

#### 6.5.2.4.2 Badania z ponowną randomizacją, ocena lokalna

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

### 6.5.2.4.3 Wszystkie badania, ocena centralna

[Redacted text]



---

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

---

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

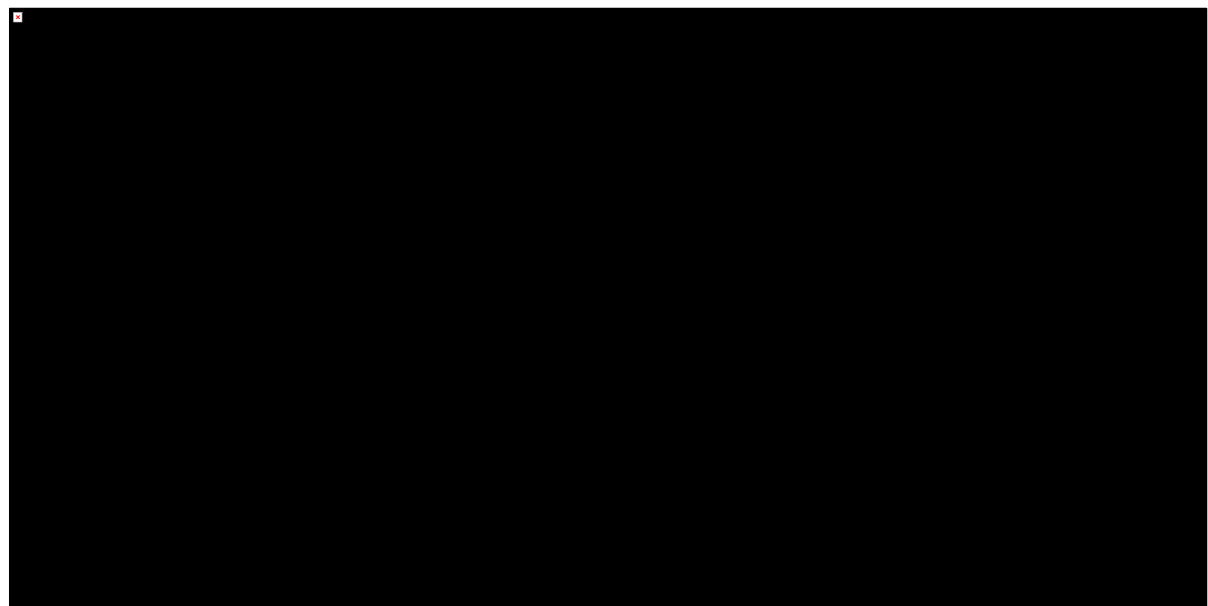
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



6.5.2.4.4 Wszystkie badania, ocena lokalna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]



### 6.5.2.5 Remisja kliniczna bez GKS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

6.5.2.5.1 Badania z ponowną randomizacją, ocena centralna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

---

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

---

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

---

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

#### 6.5.2.5.2 Badania z ponowną randomizacją, ocena lokalna

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

---

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

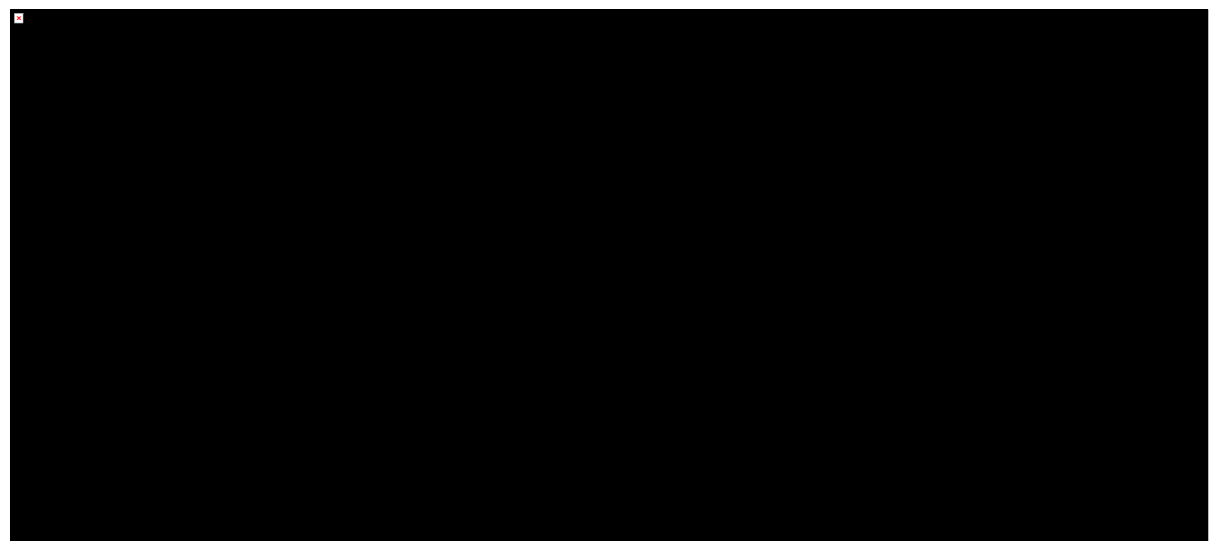
---

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



### 6.5.2.5.3 Wszystkie badania, ocena centralna

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

---

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

---

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

---

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

---

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



6.5.2.5.4 Wszystkie badania, ocena lokalna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 6.5.2.6 Wygojenie śluzówki jelita

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted Table Content]

6.5.2.6.1 Badania z ponowną randomizacją, ocena centralna

[Redacted Table Content]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.5.2.6.2 Badania z ponowną randomizacją, ocena lokalna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

### 6.5.2.6.3 Wszystkie badania, ocena centralna

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 6.5.2.6.4 Wszystkie badania, ocena lokalna

[Redacted text block]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

### 6.5.2.7 Ocena jakości życia

#### 6.5.2.7.1 Remisja IBDQ

[Redacted text]

[Redacted text]

|

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

### 6.5.2.7.2 Klinicznie istotna zmiana IBDQ

[Redacted text]

[Redacted text]

|

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

---

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

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

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 6.5.3 Bezpieczeństwo

[Redacted text block]



---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]







[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 6.5.3.3 Pogorszenie WZJG

[Redacted text block]

[Redacted text block]

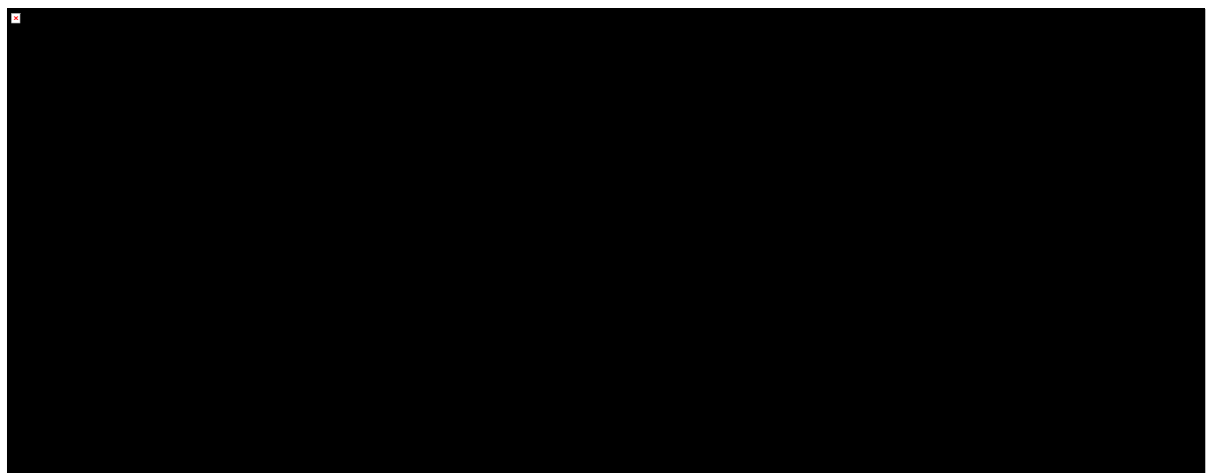
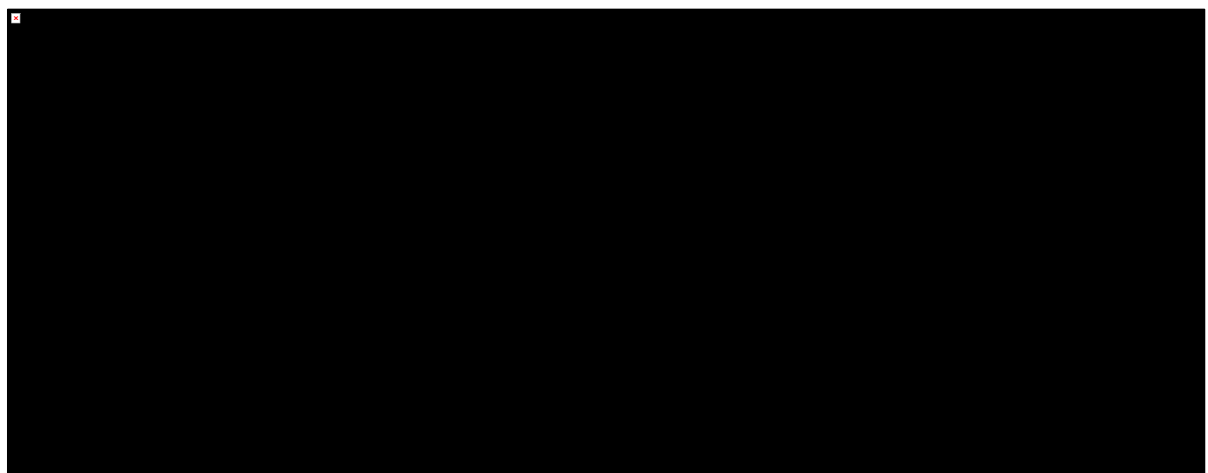
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted Table Content]







[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 6.5.3.4 Ból głowy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 6.5.3.5 Nowotwory

[Redacted text block]



---

[Redacted Table Content]

[Redacted text block]

### 6.5.3.6 Ból brzucha

[Redacted text block]

[Redacted text block]

|

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

+					
+					

[Redacted text block]

[Redacted text block]







[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 6.5.3.7 Nudności

[Redacted text block]

[Redacted text]

|

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

---

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 6.5.3.8 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

|

[Redacted text block]

|

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]







[Redacted 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]

### 6.5.3.9 Zgony

[Redacted text block]









[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted text]

### 6.5.3.10.2 Ciężkie (*serious*) zakażenia

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]





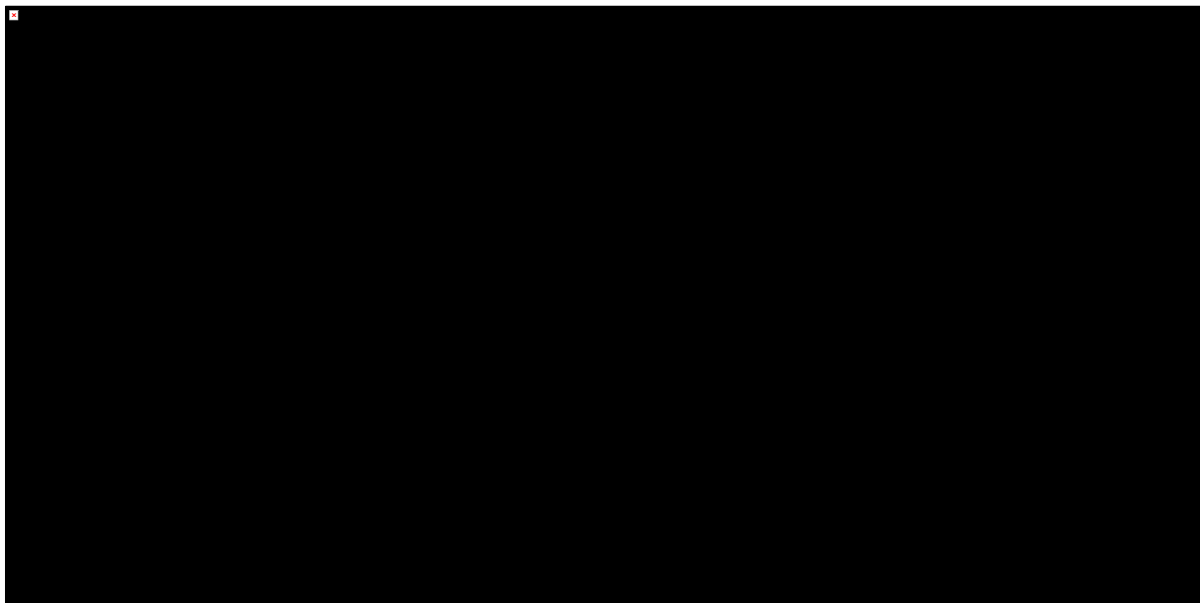
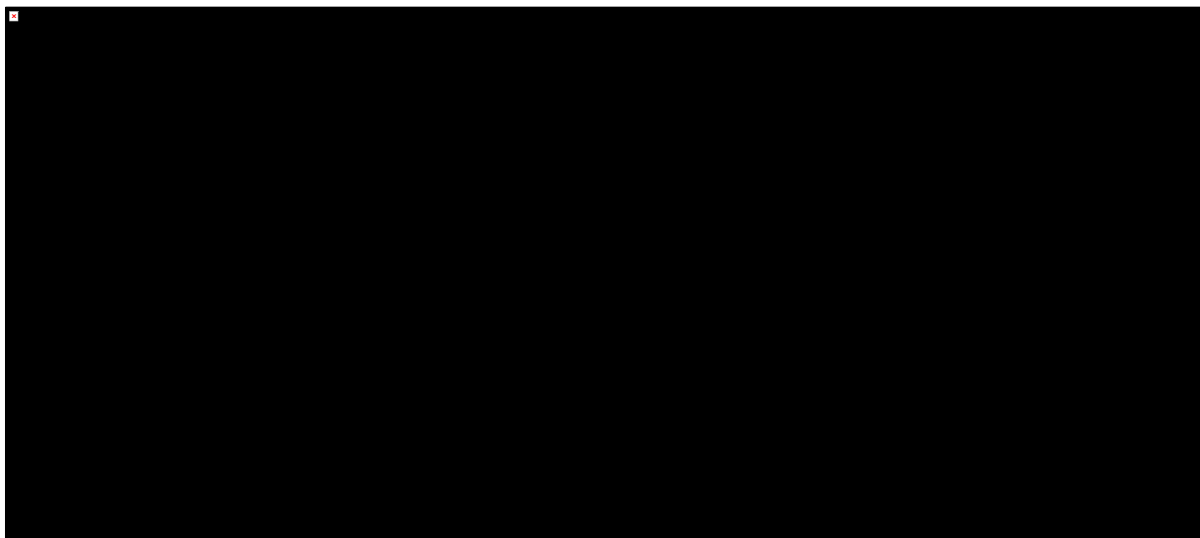


[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted text]

#### 6.5.3.10.3 Zakażenia górnych dróg oddechowych (UTRI)

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]









[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 6.5.3.10.4 Gruźlica

[Redacted text block]

#### 6.5.3.10.5 Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



---

[Redacted Table Content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

### 6.5.3.10.6 Ospa wietrzna

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



---

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 6.5.3.10.7 Pólpasiec

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 6.5.3.10.8 Zapalenie zatok (*sinusitis*)

[Redacted text block]



[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

---

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted text]

### 6.5.3.10.9 Grypa

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



---

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 6.5.3.10.10 Zakazenie układu moczowego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted 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]

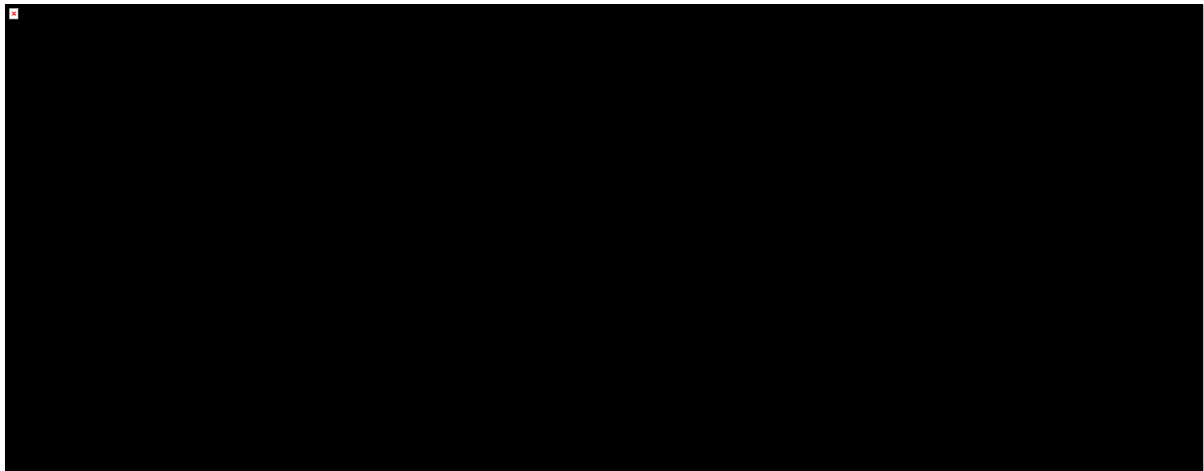
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

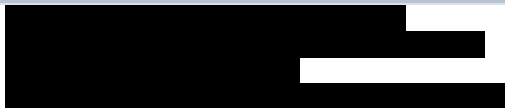
[Redacted text block]



### 6.5.1 Tabelaiczne podsumowanie wyników porównania pośredniego



[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



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



## 7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę w badaniach dotyczących leczenia indukującego były: bóle głowy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, nudności i bóle stawów.

W grupach pacjentów otrzymujących tofacytynib i placebo, którzy brali udział w badaniach dotyczących leczenia indukującego i podtrzymującego, najczęstszymi kategoriami poważnych zdarzeń niepożądanych były zaburzenia żołądkowo-jelitowe i zakażenia, natomiast najczęstszym ciężkim zdarzeniem niepożądanym było nasilenie WZJG. Profil bezpieczeństwa stwierdzony u pacjentów z WZJG leczonych tofacytynibem w zasadzie pokrywał się z profilem bezpieczeństwa stwierdzonym u leczonych tym produktem pacjentów z RZS.

Działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli pochodzą z badań klinicznych z udziałem pacjentów z RZS, ŁZS oraz WZJG i zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ) lub częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały uszeregowane według malejącego nasilenia.

Tabela 204. Działania niepożądane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Xeljanz.

Klasyfikacja układów i narządów	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$	Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc, Grypa, Półpasiec, Zakażenie dróg moczowych, Zapalenie zatok, Zapalenie oskrzeli, Zapalenie jamy nosowo-gardłowej, Zapalenie gardła	Gruźlica, Zapalenie uchyłków, Odmiedniczkowe zapalenie nerek, Zapalenie tkanki łącznej, Opryszczka zwykła, Wirusowe zapalenie żołądka i jelit, Zakażenie wirusowe	Posocznica, Posocznica moczowa, Gruźlica rozsiana, Martwicze zapalenie powięzi, Bakteriemia, Bakteriemia gronkowcowa, Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> , Pneumokokowe zapalenie płuc, Bakteryjne zapalenie płuc, Zapalenie mózgu, Mykobakterioza	Gruźlica ośrodkowego układu nerwowego, Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych, Zakażenie wywołane, przez <i>Mycobacterium avium complex</i>	–

Klasyfikacja układów i narządów	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbýt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Częstość nieznaną
			atypowa, Zakażenie wirusem cytomegalii, Bakteryjne zapalenie stawów		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	–	Nieczerniakowe nowotwory skóry	–	–	–
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Leukopenia, Limfopenia, Neutropenia	–	–	–
Zaburzenia układu immunologicznego	–	–	–	–	Nadwrażliwość na lek, Obrzęk naczynioruchowy, Pokrzywka
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	–	Dyslipidemia, Hiperlipidemia, Odwodnienie	–	–	–
Zaburzenia psychiczne	–	Bezsenność	–	–	–
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Parestezje	–	–	–
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	–	–	–	–
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Duszność, Niedrożność zatok	–	–	–
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, Wymioty, Biegunka, Nudności, Nieżyt błony śluzowej żołądka, Niestrawność	–	–	–	–
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	–	Stłuszczenie wątroby	–	–	–
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Rumień, Świąd	–	–	–
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Ból mięśniowo-szkieletowy, Obrzęk stawów, Zapalenie ścięgien	–	–	–
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, Obrzęk obwodowy, Zmęczenie	–	–	–	–
Badania diagno-	Zwiększenie aktywności kinazy kreaty-	Zwiększenie aktywności enzymów	–	–	–

Klasyfikacja układów i narządów	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbýt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Częstość nieznaną
<b>styczne</b>	nowej we krwi	wątrobowych, Zwiększenie aktywności, aminotransferaz, Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych, Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy, Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, Zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, Zwiększone stężenie lipoprotein o niskiej gęstości, Zwiększenie masy ciała			
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	–	Naciągnięcie więzadła, Nadwyrężenie mięśni	–	–	–

#### Opis wybranych działań niepożądanych:

##### *Ogólne zakażenia*

W badaniach klinicznych II i III fazy z randomizacją dotyczących leczenia indukującego, prowadzonych przez 8 tygodni, zakażenia wystąpiły u 21,1% (198) pacjentów otrzymujących tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę oraz u 15,2% (43) pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu klinicznym III fazy z randomizacją dotyczącym leczenia podtrzymującego, prowadzonego przez 52 tygodnie, zakażenia wystąpiły u 35,9% (71) pacjentów otrzymujących tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę oraz u 39,8% (78) pacjentów otrzymujących tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę, natomiast w grupie otrzymującej placebo zakażenia wystąpiły u 24,2% (48) pacjentów. U wszystkich pacjentów leczonych tofacytynibem najczęściej zgłaszanym zakażeniem było zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, do którego doszło u 18,2% (211) pacjentów. U wszystkich pacjentów leczonych tofacytynibem całkowita częstość zakażeń wyniosła 60,3 zdarzenia na 100 pacjentolat (z udziałem 49,4% pacjentów; łącznie 572 pacjentów).

##### *Ciężkie zakażenia*

Częstości i rodzaje ciężkich zakażeń w badaniach klinicznych dotyczących WZJG były na ogół podobne do zgłaszanych w badaniach klinicznych dotyczących RZS w grupach pacjentów leczonych tofacytynib w monoterapii.

### *Ciężkie zakażenia u pacjentów w podeszłym wieku*

Spośród 4271 pacjentów, którzy wzięli udział w badaniach I–VI dotyczących RZS, ogółem 608 pacjentów z RZS było w wieku 65 lat i starszych, w tym 85 pacjentów w wieku 75 lat i starszych. Częstość występowania ciężkich zakażeń u pacjentów w wieku 65 lat i starszych leczonych tofacytynibem była większa niż u pacjentów w wieku poniżej 65 lat (4,8 pacjenta na 100 pacjentolat w porównaniu do 2,4 pacjenta na 100 pacjentolat, odpowiednio).

Na ogół zakażenia częściej występują u pacjentów w podeszłym wieku, więc podczas leczenia pacjentów z tej populacji należy zachować ostrożność.

### Badania laboratoryjne:

#### *Limfocyty*

W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących RZS potwierdzone zmniejszenie ALC poniżej 500 komórek/mm<sup>3</sup> wystąpiło u 0,3% pacjentów, a ALC pomiędzy 500 i 750 komórek/mm<sup>3</sup> u 1,9% pacjentów łącznie po dawkach 5 mg dwa razy na dobę i 10 mg dwa razy na dobę.

W długoterminowym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania tego produktu u pacjentów z RZS potwierdzone zmniejszenie ALC poniżej 500 komórek/mm<sup>3</sup> wystąpiło u 1,3% pacjentów, a ALC pomiędzy 500 i 750 komórek/mm<sup>3</sup> u 8,4% pacjentów łącznie po dawkach 5 mg dwa razy na dobę i 10 mg dwa razy na dobę.

Potwierdzone ALC poniżej 750 komórek/mm<sup>3</sup> było związane ze zwiększoną częstością występowania ciężkich zakażeń.

W badaniach klinicznych dotyczących WZJG zmiany w ALC obserwowane u pacjentów leczonych tofacytynibem były podobne do obserwowanych w badaniach klinicznych dotyczących RZS.

#### *Neutrofile*

W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących RZS potwierdzone zmniejszenie liczby ANC poniżej 1000 komórek/mm<sup>3</sup> wystąpiło u 0,08% pacjentów łącznie po dawkach 5 mg dwa razy na dobę i 10 mg dwa razy na dobę. W żadnej grupie leczenia nie zaobserwowano potwierdzonego zmniejszenia liczby ANC poniżej 500 komórek/mm<sup>3</sup>. Nie stwierdzono wyraźnego związku pomiędzy neutropenią, a występowaniem ciężkich zakażeń.

W długoterminowym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania tego produktu u pacjentów z RZS schemat oraz częstość potwierdzonego zmniejszenia liczby ANC były zgodne z zaobserwowanymi w kontrolowanych badaniach klinicznych.

W badaniach klinicznych dotyczących WZIG zmiany w ANC obserwowane u pacjentów leczonych tofacytynibem były podobne do obserwowanych w badaniach klinicznych dotyczących RZS.

#### *Badania enzymów wątrobowych*

Potwierdzone zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, trzykrotnie przekraczające górną granicę normy ( $3 \times \text{GGN}$ ), obserwowano niezbyt często u pacjentów z RZS. U tych pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zmiana schematu leczenia, taka jak zmniejszenie dawki jednocześnie podawanego leku z grupy DMARD, przerwanie stosowania tofacytynibu lub zmniejszenie dawki tofacytynibu, spowodowała zmniejszenie lub unormowanie aktywności enzymów wątrobowych.

W kontrolowanej części badania klinicznego III fazy dotyczącego stosowania tego produktu w monoterapii u pacjentów z RZS (0–3 miesiące) (badanie I) u 1,65%, 0,41%, i 0% pacjentów otrzymujących odpowiednio placebo, tofacytynib w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę obserwowano zwiększenie aktywności ALAT, trzykrotnie przekraczające GGN. W badaniu aktywność AspAT  $3 \times \text{GGN}$  obserwowano u 1,65%, 0,41% i 0% pacjentów otrzymujących placebo, tofacytynib w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę, odpowiednio.

W badaniu klinicznym III fazy dotyczącym stosowania tego produktu w monoterapii u pacjentów z RZS (0–24 miesiące) (badanie VI) u 7,1%, 3,0%, i 3,0% pacjentów otrzymujących odpowiednio MTX, tofacytynib w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę obserwowano zwiększenie aktywności ALAT  $3 \times \text{GGN}$ . W badaniu aktywność AspAT  $3 \times \text{GGN}$  obserwowano u 3,3%, 1,6% i 1,5% pacjentów otrzymujących MTX, tofacytynib w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę, odpowiednio.

W kontrolowanej części badań klinicznych III fazy dotyczących stosowania leków z grupy DMARD w ramach leczenia podstawowego u pacjentów z RZS (0–3 miesiące) (badania II–V) zwiększenie aktywności ALAT  $3 \times \text{GGN}$  obserwowano u 0,9%, 1,24% i 1,14% pacjentów otrzymujących placebo, tofacytynib w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę, odpowiednio. W badaniach aktywność AspAT  $3 \times \text{GGN}$  obserwowano u 0,72%, 0,5% i 0,31% pacjentów otrzymujących placebo, tofacytynib w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę, odpowiednio.

W długoterminowych przedłużonych badaniach dotyczących stosowania produktu w monoterapii u pacjentów z RZS zwiększenie aktywności ALAT powyżej  $3 \times$  GGN obserwowano u odpowiednio 1,1% i 1,4% pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę. Zwiększenie aktywności AspAT powyżej  $3 \times$  GGN obserwowano u  $< 1,0\%$  pacjentów w obu grupach otrzymujących tofacytynib w dawkach 5 mg lub 10 mg dwa razy na dobę.

W długoterminowych przedłużonych badaniach dotyczących stosowania leków z grupy DMARD jako leczenia podstawowego u pacjentów z RZS zwiększenie aktywności ALAT powyżej  $3 \times$  GGN obserwowano u odpowiednio 1,8% i 1,6% pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę. Zwiększenie aktywności AspAT powyżej  $3 \times$  GGN obserwowano u  $< 1,0\%$  pacjentów w obu grupach otrzymujących tofacytynib w dawkach 5 mg lub 10 mg dwa razy na dobę.

W badaniach klinicznych dotyczących WZJG zmiany w testach enzymów wątrobowych obserwowane u pacjentów leczonych tofacytynibem były podobne do obserwowanych w badaniach klinicznych dotyczących RZS.

#### *Lipidy*

Zwiększone wartości parametrów lipidowych (cholesterolu całkowitego, LDL, HDL oraz trójglicerydów) zostały odnotowane po raz pierwszy po miesiącu od rozpoczęcia stosowania tofacytynibu w prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych badaniach klinicznych RZS. Zwiększenie wartości zaobserwowano w tym punkcie czasowym, a w dalszym okresie badania<sup>19</sup> pozostawały one niezmiennie. Zmiany w parametrach lipidowych od rozpoczęcia do zakończenia badania (6–24 miesiące) w kontrolowanych badaniach klinicznych RZS są przedstawione poniżej:

- W 12. miesiącu średnia wartość LDL w grupie pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę zwiększyła się o 15%, a w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 10 mg dwa razy na dobę o 20%, natomiast w 24. miesiącu w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 5 mg dwa razy na dobę zwiększyła się o 16%, a w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 10 mg dwa razy na dobę o 19%.
- W 12. miesiącu średnia wartość HDL w grupie pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę zwiększyła się o 17%, a w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 10 mg dwa razy na dobę o 18%, natomiast w 24. miesiącu w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 5 mg dwa razy na dobę zwiększyła się o 19%, a w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 10 mg dwa razy na dobę o 20%.

Po przerwaniu leczenia tofacytynibem stężenie lipidów powracało do wartości wyjściowej.

Średnie stosunki LDL do HDL oraz apolipoproteiny B (ApoB) do ApoA1 zasadniczo nie zmieniły się u pacjentów leczonych tofacytynibem.

W kontrolowanym badaniu klinicznym dotyczącym RZS zwiększone stężenia LDL i ApoB wyrównywały się do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia po zastosowaniu leczenia statynami.

W długoterminowym badaniu populacji dotyczącym bezpieczeństwa stosowania tego produktu u pacjentów z RZS zwiększone parametry lipidowe pozostawały zgodne z odnotowanymi w kontrolowanych badaniach klinicznych.

W badaniach klinicznych dotyczących WZJG zmiany parametrów lipidowych obserwowane u pacjentów leczonych tofacytynibem były podobne do obserwowanych w badaniach klinicznych dotyczących RZS.

## 8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania preparatu Xeljanz w leczeniu chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) 18.12.2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs - *suspected adverse drug reactions*) - bazy *European database of suspected adverse drug reaction report (EudraVigilance)* prowadzonej przez EMA oraz bazy *VigiAccess™* prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* - w celu identyfikacji działań niepożądanych zgłaszanych najczęściej u chorych leczonych tofacytynibem podawanym doustnie.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu Xeljanz. Podobnie w systemie *FDA Adverse Event Reporting System (FEARS)*, *Post-marketing Drug and Biologic Safety Evaluations* oraz *MedWatch* prowadzonych przez FDA nie znaleziono żadnych wpisów dotyczących preparatu Xeljanz.

Przy przeszukiwaniu stron FDA odnaleziono dane dotyczące oceny ryzyka związanego z leczeniem preparatem Xeljanz (*FDA 2018*). Odnaleziono opracowanie „*Risk Evaluation and mitigation strategy (REMS)*”, data najnowszej modyfikacji: czerwiec 2015. Celem opracowania jest poinformowanie pracowników ochrony zdrowia o ryzyku związanym ze stosowaniem preparatu Xeljanz. Opracowanie porusza następujące grupy działań niepożądanych związanych z leczeniem preparatem Xeljanz:

### *Ciężkie zakażenia*

Pacjenci stosujący preparat Xeljanz mają zwiększone ryzyko rozwoju ciężkich zakażeń prowadzących do hospitalizacji i śmierci (m.in. gruźlica, inwazyjne zakażenia grzybicze, bakteryjne, wirusowe i oportunistyczne); większość pacjentów, u których wystąpiły powyższe poważne zakażenia była jednocześnie leczona lekami immunosupresyjnymi. Należy unikać stosowania preparatu Xeljanz u chorych z aktywnym zakażeniem. Przed rozpoczęciem leczenia preparatem Xeljanz należy wykonać test w celu



wykrycia utajonej postaci gruźlicy, jeśli test jest pozytywny, należy wdrożyć terapię przeciwgruźliczą przed włączeniem leczenia preparatem Xeljanz. Przypadki reaktywacji infekcji wirusowych były obserwowane w czasie badań klinicznych, w związku z tym należy przeprowadzić *screening* w kierunku zakażenia wirusami wirusowego zapalenia wątroby przed rozpoczęciem leczenia preparatem Xeljanz. Ryzyko zakażenia wirusem *herpes zoster* jest również zwiększone u chorych leczonych preparatem Xeljanz i wydaje się być jeszcze wyższe w populacji japońskiej.

*Nowotwory lite i zespoły limfoproliferacyjne:*

W siedmiu RCT prowadzonych w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) zaobserwowano łącznie wystąpienie 11 nowotworów litych oraz 1 przypadku chłoniaka w grupie 3328 pacjentów (łącznie we wszystkich badaniach) leczonych preparatem Xeljanz w ciągu pierwszych 12 mies. leczenia. W grupie PBO liczącej 809 pacjentów (łącznie we wszystkich badaniach) nie zaobserwowano występowania nowotworów i zespołów limfoproliferacyjnych w ciągu pierwszych 12 mies. leczenia. W badaniach RCT prowadzonych w RZS również w długoterminowej obserwacji obserwowano nowotwory lite oraz zespoły limfoproliferacyjne.

W badaniu fazy 2B prowadzonym na populacji chorych po przeszczepieniu nerki zapadalność na po-transplantacyjne zespoły limfoproliferacyjne związane z wirusem Epstein Barr (EBV) była wyższa w grupie stosującej preparat Xeljanz, niż w grupie stosującej cyklosporynę: 5/218 (2,3%) vs 0/111, odpowiednio.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry zostały zaklasyfikowane jako zdarzenie niepożądane związane z leczeniem preparatem Xeljanz.

*Odchylenia od normy w badaniach laboratoryjnych:*

W czasie leczenia preparatem Xeljanz należy monitorować ilość limfocytów, neutrofilów, stężenie hemoglobiny oraz lipidogram, jako że odchylenia w tych parametrach były obserwowane w czasie badań klinicznych 3 fazy.

European Medicines Agency (EMA) podała, że najczęściej występującymi objawami niepożądanymi preparatu Xeljanz występującymi u  $\geq 1/100$  do  $\leq 1/10$  pacjentów są: ból głowy, zakażenia nosogardła, biegunka, nudności, ból stawów i nadciśnienie. Najczęściej występującymi ciężkimi objawami niepożądanymi preparatu Xeljanz są ciężkie zakażenia takie jak: zapalenie płuc, zapalenie tkanki podskórnej (z ang. *cellulitis*), zakażenie wirusem herpes zoster, zakażenia układu moczowego,

zapalenie uchyłków, zapalenie wyrostka robaczkowego, a także zakażenia oportunistyczne, które mogą wystąpić u pacjentów z obniżoną odpornością. Preparat Xeljanz nie może być stosowany u pacjentów z aktywną postacią gruźlicy, ciężkimi zakażeniami oraz zakażeniami oportunistycznymi. Nie może być też stosowany u pacjentów z poważnie obniżoną funkcją wątroby, kobiet ciężarnych oraz kobiet karmiących piersią. (EMA 2018)

Na stronach internetowych *European Medicines Agency* (EMA), publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 10339 chorych z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas leczenia preparatem Xeljanz (aktualizacja danych: grudzień 2018 r.). Do najczęstszych należały: zaburzenia ogólne lub w miejscu podania (n = 5004 chorych, 48,4%), zakażenia i zarażenia (n = 4383, 42,4%) oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 3355, 32,5%) (*EudraVigilance* listopad 2018).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Centre* zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 38032 chorych leczonych tofacytynibem. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n = 18573; 48,8%), zakażeń i zarażeń (n = 10393, 27,3%), zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej (n = 8823, 23,2%) oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych (n = 7538, 19,8%) (*WHO-UMC 2018*).

Data ostatniego wyszukiwania: 18.12.2018.

## 9 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających produkt Xeljanz przeprowadzono wyszukiwanie w bazach clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę (ulcerative colitis OR UC) AND (Xeljanz OR tofacitinib). Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 18.12.2018 r. i otrzymano 10 trafień w bazie clinicaltrials.gov oraz 8 wyników w bazie clinicaltrialsregister.eu.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie uwzględniono 5 badania spełniające przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 205. Badania w toku oceniające preparat Xeljanz.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT03643211	Xeljanz® Tablets 5 Mg Special Investigation (Investigation Of Long-term Use In Patients With Ulcerative Colitis).	<b>Metodyka:</b> prospektywne badanie obserwacyjne (model case-only), post-marketingowe. <b>Cel:</b> ocena bezpieczeństwa i skuteczności przewlekłego podawania preparatu Xeljanz u dorosłych chorych na WZJG w badaniu post-marketingowym.	<b>Rozpoczęcie:</b> 8 czerwiec 2018. <b>Zakończenie:</b> 25 luty 2022. <b>Liczba uczestników:</b> 500. <b>Sponsor:</b> Pfizer. <b>Status:</b> w trakcie rekrutacji.
NCT03281304 EudraCT: 2017-002274-39	A Phase 3b/4, Multi-center, Double-blind, Randomized, Parallel Group Study Of Tofacitinib (Cp-690,550) In Subjects With Ulcerative Colitis In Stable Remission.	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie interwencyjne w układzie równoległy, fazy 3/4. <b>Cel:</b> ocena skuteczności (pierwszorzędowy punkt końcowy – remisja wg skali Mayo) i bezpieczeństwa preparatu Xeljanz w dawce 5 mg i 10 mg u chorych z WZJG.	<b>Rozpoczęcie:</b> 16 listopad 2017. <b>Zakończenie:</b> 10 listopad 2018 (14 grudzień 2019*). <b>Liczba uczestników:</b> 130. <b>Sponsor:</b> Pfizer. <b>Status:</b> w trakcie rekrutacji.
NCT03663400	Identify Predictors That Distinguish Between Tofacitinib Responders and Non-responders Based on Genotype and Cellular and Molecular Profiles From Pinch Biopsies, Blood and Stool Samples.	<b>Metodyka:</b> prospektywne, obserwacyjne badanie kohortowe. <b>Cel:</b> identyfikacja czynników predykcyjnych (genetycznych, molekularnych, mikrobiologicznych i immunologicznych) odpowiedzi na leczenie TOF u chorych na WZJG.	<b>Rozpoczęcie:</b> grudzień 2018. <b>Zakończenie:</b> listopad 2019. <b>Liczba uczestników:</b> 50. <b>Sponsor:</b> New York University School of Medicine. <b>Status:</b> przed rozpoczęciem rekrutacji.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/ planowana rekrutacja
EudraCT: 2016-002691-27 <i>TOF-histo</i>	An open label exploratory analysis of the histological, immunological and microbiome changes of the colonic mucosa during treatment with tofacitinib for moderate-severe ulcerative colitis.	<b>Metodyka:</b> jednośrodkowe (Holandia) prospektywne badanie otwarte, jednoramiennie, III fazy. <b>Cel:</b> ocena skuteczności TOF 10 mg BID w zmianie obrazu histologicznego zmian zapalnych błony śluzowej po 8 tyg. leczenia u chorych z umiarkowanym lub ciężkim WZJG. Ocena bezpieczeństwa.	<b>Rozpoczęcie:</b> 19 październik 2017. <b>Zakończenie:</b> bd. <b>Liczba uczestników:</b> 40. <b>Sponsor:</b> Academic Medical Center. <b>Status:</b> w toku..
NCT03772145	TOUR: Tofacitinib Response in Ulcerative Colitis - a Real World Prospective Multi-center Study.	<b>Metodyka:</b> prospektywne, obserwacyjne, badanie kohortowe. <b>Cel:</b> ocena skuteczności (zmiana w odpowiedzi klinicznej w stosunku do wartości wyjściowej) i bezpieczeństwa TOF w codziennej praktyce (ang. <i>real life</i> ) u dorosłych chorych na umiarkowane lub ciężkie WZJG, którzy rozpoczęli leczenie TOF do 2 tyg. przed włączeniem lub rozpoczynają leczenie do 2 tyg od włączenia.	<b>Rozpoczęcie:</b> 27 listopad 2018 <b>Zakończenie:</b> 31 grudzień 2020 (31 grudzień 2021*) <b>Liczba uczestników:</b> 100 <b>Sponsor:</b> University of North Carolina, Chapel Hill <b>Status:</b> w toku..

\* data ostatecznego pozyskania danych do analizy dla wszystkich punktów końcowych.

## 10 Wyniki

W ramach wyszukiwania odnaleziono 8 przeglądów systematycznych, które uwzględniono w analizie (w pięciu z nich wykonano metaanalizy): *Bonovas 2017*, *Paschos 2018*, *Paschos 2018a*, *Singh 2018*, *Trigo-Vicente 2018*, *Coskun 2013*, *Danese 2018* i *White 2018*. Ogółem ocena tofacytynibu stosowanego w ramach terapii indukującej (na podstawie przeglądów *Bonovas 2017*, *Paschos 2018* i *Singh 2018*) wykazała brak istotnych różnic między TOF, a IFX i VDZ w częstości uzyskiwania odpowiedzi klinicznej, remisji klinicznej, jak i wygojenia błony śluzowej jelita w obrazie endoskopowym. Z kolei, w porównaniu do placebo obserwowano znamienne większą szansą uzyskania tych punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności. TOF względem IFX i VDZ nie różnił się znamienne w ocenie większości parametrów oceny jakości życia względem VDZ i IFX, z wyjątkiem oceny remisji IBDQ, która była istotnie częstsza podczas terapii TOF niż VDZ. Nie stwierdzono istotnych różnic w odniesieniu do placebo pod względem częstości występowania AEs ogółem, SAEs oraz przerwania leczenia z powodu AEs, ale obserwowano znamienne większą częstością zakażeń, przy jednoczesnym braku różnic w ryzyku występowania zakażeń ciężkich. Z kolei w ramach terapii podtrzymującej u pacjentów stosujących tofacytynib w dawce 5 mg BID zaobserwowano istotnie większą szansę uzyskania remisji klinicznej, jak i wygojenia się śluzówki jelita w odniesieniu do placebo (metaanaliza klasyczna). Dla tej dawki na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej stwierdzono natomiast brak istotnych różnic w częstości uzyskiwania remisji klinicznej, jak i wygojenia śluzówki jelita w odniesieniu do PBO i VDZ. Podobne wnioski dotyczyły tofacytynibu dawce 10 mg BID w porównaniu do PBO, IFX i VDZ w ocenie remisji klinicznej oraz w odniesieniu do VDZ i IFX w ocenie wygojenia się śluzówki jelita. Zarówno w dawce 5 mg, jak i 10 mg nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania SAEs i zakażeń w odniesieniu do VDZ, jak i IFX, a także PBO w przypadku SAEs – w obu dawkach TOF częstość występowania zakażeń była natomiast istotnie wyższa niż w grupie placebo. Przeglądy bez metaanalizy wskazywały, że w porównaniu do placebo tofacytynib charakteryzuje się większą skutecznością, jak i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa (zarówno w leczeniu indukującym, jak i podtrzymującym).

Wszystkie włączone przeglądy systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia niniejszego raportu, a nie zostałyby do niego włączone, zarówno w przypadku TOF, jak i VDZ czy IFX. Ponadto ogółem wnioski z nich płynące są spójne z przeprowadzoną oceną kliniczną przez autorów raportu.

## Tofacytynib vs placebo – badania z randomizacją

---

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano cztery opublikowane w pełnym tekście badania kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w których oceniano efektywność kliniczną tofacytynibu [TOF] względem placebo [PBO] w leczeniu aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W badaniach tych oceniano skuteczność i bezpieczeństwo TOF w leczeniu indukującym (próba II fazy *Sandborn 2012* próby III fazy *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*) oraz w leczeniu podtrzymującym (próba III fazy *OCTAVE Sustain*), u chorych wykazujących odpowiedź kliniczną na etapie leczenia indukcyjnego. W badaniach oceniano łącznie 1812 chorych – 938 otrzymujących TOF w leczeniu indukującym vs 282 w grupach PBO, a dla leczenia podtrzymującego liczba chorych leczonych TOF 5 mg wyniosła 198, TOF 10 mg N = 196, a placebo N = 198. Okres obserwacji dla leczenia indukującego był taki sam w badaniach – wynosił 8 tygodni, natomiast okres obserwacji w leczeniu podtrzymującym wyniósł 52 tygodnie.

W niniejszej analizie uwzględniono jedynie wyniki dla chorych otrzymujących w leczeniu indukującym tofacytynib w dawce 10 mg BID [TOF 10 mg BID], a w leczeniu podtrzymującym w dawce 10 mg BID [TOF 10 mg BID] lub 5 mg BID [TOF 5 mg BID].

Włączone do analizy próby charakteryzowały się w wysoką jakością ocenianą zgodnie z punktacją Jadad oraz zgodnie z narzędziem *Cochrane Collaboration*, a populacja w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu jest zbliżona do populacji chorych, którzy będą włączani do wnioskowanego programu lekowego.

Odnaleziono także informację o prowadzonej fazie wydłużonej wymienionych badań *OCTAVE Open* (NCT01470612), w której chorzy otrzymywali leczenie bez zaślepienia. Należy podkreślić, że do badania *OCTAVE Open* włączano chorych nie uzyskujących odpowiedzi na leczenie w badaniach *OCTAVE Induction 1*, *OCTAVE Induction 2* i *OCTAVE Sustain*, czyli populacji nie spełniającej kryteriów programu lekowego do rozpoczęcia leczenia podtrzymującego. Ponadto nie przedstawiono metodyki lub wyników w postaci publikacji pełnotekstowej, a jedynie w postaci doniesień konferencyjnych. W niniejszej analizie przedstawiono dostępne dane dotyczące metodyki próby *OCTAVE Open* oraz przede wszystkim wyniki bezpieczeństwa celem poszerzenia oceny bezpieczeństwa.

## Leczenie indukujące

### Odpowiedź kliniczna

Jednym z głównych punktów końcowych ocenianych w trakcie leczenia indukującego była odpowiedź kliniczna na leczenie (obniżenie wyniku w skali Mayo o  $\geq 3$  punkty i o  $\geq 30\%$  w stosunku do wartości wyjściowej przy jednoczesnym obniżeniu wartości w podskali krwawienia z odbyticy o  $\geq 1$  punkt lub uzyskanie całkowitego wyniku 0 lub 1 w podskali krwawienia z odbyticy). Metaanaliza danych pochodzących z prób *Sandborn 2012*, *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wykazała istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi klinicznej w grupie TOF 10 mg BID vs PBO BID: RB = 1,82 (95% CI: 1,51; 2,19), NNT = 4 (95% CI: 4; 6);  $p < 0,0001$  (analiza uwzględniająca wyniki oceny prowadzonej centralnie w próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* i dane dla analizy podstawowej z publikacji *Sandborn 2012*).

Uwzględnienie w metaanalizie wyników analiz wrażliwości z badania *Sandborn 2012* lub wyników oceny lokalnej w próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* nie miało wpływu na powyższe wnioskowanie, a odnotowane różnice były istotne statystycznie. Podobnie, metaanaliza danych dla podgrup chorych wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie anty-TNF lub jego niepowodzenie wykazała istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi klinicznej w grupie TOF 10 mg BID vs PBO BID. W przypadku pacjentów z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia immunosupresyjnego lub brakiem niepowodzenia takiej terapii, dla których dane raportowano w publikacji *Sandborn 2012* odnotowane różnice nie były znamienne, jednak kierunek efektu został zachowany.

### Remisja

Ocena odsetka chorych z remisją (remisja kliniczna – wynik w skali Mayo  $\leq 2$  punktów oraz brak w którejkolwiek z podskal wyniku  $> 1$  punktu – oraz wynik w podskali krwawienia z odbyticy równy 0) stanowiła główny punkt końcowy oceniany w badaniach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*. W wynik przeprowadzonej metaanalizy wyników oceny centralnej z tych prób wykazano, iż prawdopodobieństwo uzyskania remisji było znamienne, ponad 2-krotnie większe podczas terapii TOF 10 mg BID vs PBO BID: RB = 2,93 (95% CI: 1,73; 4,97), NNT = 9 (95% CI: 7; 14),  $p < 0,0001$ .

Uwzględnienie w metaanalizie wyników oceny lokalnej prowadzonej w tych próbach nie zmieniło wnioskowania: RB = 2,67 (95% CI: 1,73; 4,13), NNT = 7 (95% CI: 6; 11);  $p < 0,0001$ . Podobnie, analiza danych dla podgrup chorych wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie (stosowanie terapii

anty-TNF lub jej niepowodzenie lub wcześniejsze leczenie glikokortykosteroidami) oraz wyjściowy wynik w skali Mayo ( $< 9$  lub  $\geq 9$ ) wykazała istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania remisji w grupie TOF 10 mg BID vs PBO BID.

### Remisja kliniczna

Prawdopodobieństwo uzyskania remisji klinicznej (wynik w skali Mayo  $\leq 2$  punktów oraz brak w którejkolwiek z podskal wyniku  $> 1$  punktu) było znamienne, ponad 3-krotnie większe podczas terapii TOF 10 mg BID vs PBO BID, RB = 3,22 (95% CI: 2,03; 5,08), NNT = 8 (95% CI: 6; 10),  $p < 0,0001$ . Uwzględnienie w metaanalizie wyników analizy wrażliwości przeprowadzonej dla tego punktu końcowego w próbie *Sandborn 2012* nie zmieniło wnioskania: RB = 3,13 (95% CI: 1,98; 4,96), NNT = 8 (95% CI: 6; 11);  $p < 0,0001$ .

Podobnie, analiza danych dla podgrup chorych bez wcześniejszego leczenia anty-TNF lub jego niepowodzenia wyróżnionych w próbie *Sandborn 2012* wykazała istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania remisji klinicznej w grupie TOF 10 mg BID vs PBO BID.

### Remisja endoskopowa

Na podstawie danych z prób *Sandborn 2012*, *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wykazano istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania remisji endoskopowej (wynik dla podskali badania endoskopowego w skali Mayo równy 0): RB = 5,21 (95% CI: 2,19; 12,39), NNT = 14 (95% CI: 11; 22),  $p = 0,0002$  dla porównania TOF 10 mg BID vs PBO BID. Uwzględnienie w metaanalizie danych z analizy wrażliwości z próby *Sandborn 2012* nie miało wpływu na powyższe wnioskanie: RB = 4,98 (95% CI: 2,08; 11,95), NNT = 15 (95% CI: 11; 23);  $p = 0,0003$ .

Znamienne różnice odnotowano również w podgrupie chorych nieleczonych wcześniej terapią anty-TNF oraz bez wcześniejszego niepowodzenia terapii anty-TNF wyróżnionych w próbie *Sandborn 2012*.

### Remisja objawów

Na podstawie danych z prób *Sandborn 2012*, *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wykazano również istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania remisji objawów (wynik w skali Mayo  $\leq 2$  punktów oraz brak w którejkolwiek z podskal wyniku  $> 1$  punktu oraz wyniki uzyskane w podskali krwawienia z odbytnicy i częstości wypróżnień równy 0) dla porównania TOF 10 mg BID vs PBO BID: RB = 2,63 (95% CI: 1,40; 4,96), NNT = 15 (95% CI: 10; 28),  $p = 0,0027$ .



### Remisja głęboka

Przeprowadzona metaanaliza danych z prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wykazała, że prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji głębokiej (wynik w skali Mayo  $\leq 2$  punktów oraz brak w którejkolwiek z podskali wyniku  $> 1$  punktu oraz wyniki uzyskane w podskali krwawienia z odbytnicy i podskali badania endoskopowego równy 0) było istotnie, około 5,5-krotnie większe wśród chorych leczonych tofacytynibem w porównaniu do placebo: RB = 5,56 (95% CI: 1,57; 19,64), NNT = 21 (95% CI: 15; 34),  $p = 0,0077$ .

### Wygojenie błony śluzowej

Na podstawie danych dla oceny centralnej z prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wykazano, że prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyglądu błony śluzowej jelita (poprawa wyglądu błony śluzowej definiowana jako wynik w podskali badania endoskopowego równy 0 lub 1) jest znamienne wyższe dla TOF 10 mg BID vs PBO BID: RB = 2,19 (95% CI: 1,56; 3,06), NNT = 7 (95% CI: 5; 10);  $p < 0,0001$ . Uwzględnienie w metaanalizie wyników analiz wrażliwości z badania *Sandborn 2012* lub wyników oceny lokalnej nie miało wpływu na powyższe wnioskowanie, a odnotowane różnice były istotne statystycznie: RB = 2,06 (95% CI: 1,56; 2,70), NNT = 5 (95% CI: 4; 7);  $p < 0,0001$ .

Podobnie, analizy dla podgrup chorych prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wyróżnionych z uwagi na wcześniejsze leczenie anty-TNF lub jego niepowodzenie (w tym z wynikające z wtórnego braku odpowiedzi) oraz bez niepowodzenia takiej terapii oraz na wyjściowy wynik w skali Mayo ( $< 9$  lub  $\geq 9$ ) wykazały istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyglądu błony śluzowej jelita w grupie TOF 10 mg BID vs PBO BID.

### Zmiana wyniku całkowitego w skali Mayo

Metaanaliza danych z badań *Sandborn 2012*, *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* (wyniki analizy podstawowej), wykazała, że redukcja wyniku całkowitego wg skali Mayo była istotnie większa podczas terapii tofacytynibem w porównaniu do grupy kontrolnej: WMD = -1,80 (95% CI: -2,24; -1,36),  $p < 0,0001$ . Uwzględnienie danych pochodzących z analizy wrażliwości dla prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* nie miało wpływu na wnioskowanie.

### Zmiana wyniku częściowego w skali Mayo

Metaanaliza danych z badań *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* (wyniki analizy podstawowej) wykazała, że wynik częściowy wg skali Mayo został znamienne bardziej zmniejszony podczas terapii tofacytynibem w porównaniu do grupy kontrolnej zarówno w 4: WMD = -1,20 (95% CI: -1,84; -0,56),  $p = 0,0002$ , jak i 8 tygodniu terapii: WMD = -1,38 (95% CI: -2,02; -0,75),  $p < 0,0001$ . Uwzględnienie danych pochodzących z analizy wrażliwości dla tych prób nie zmieniało wnioskowania.

Podobnie, analiza w podgrupie pacjentów z Azji Wschodniej z badań *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wykazała znamienne różnice dla analizowanego punktu końcowego na korzyść TOF 10 mg BID.

### Jakość życia

Jakość życia oceniano we wszystkich włączonych do analizy badaniach. W tym celu stosowano kwestionariusz IBDQ (badania *Sandborn 2012*, *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*), kwestionariusz SF-36 v2 (*OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*) oraz kwestionariusza *The Inflammatory Bowel Disease Patient-Reported Treatment Impact* (IBD PRTI) (*Sandborn 2012*).

- **Zmiana wyniku całkowitego oraz wyniku poszczególnych domen kwestionariusza IBDQ**

Metaanaliza danych z badań *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wykazała, że poprawa jakości życia oceniana za pomocą zmiany wyniku całkowitego kwestionariusza IBDQ w 4 tygodniu terapii było istotnie wyższe podczas terapii TOF 10 mg BID vs PBO BID, WMD = 16,93 (95% CI: 7,24; 26,61),  $p = 0,0006$ . Metaanalizie danych dla wszystkich trzech prób, z oceną w 8 tygodniu leczenia, umacnia to wnioskowanie – różnice były znamienne, WMD = 15,63 (95% CI: 6,97; 24,29),  $p = 0,0004$ . Wyniki analiz dodatkowych prowadzonych w podgrupach chorych z prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wyróżnionych z uwagi na wcześniejsze leczenie anty-TNF oraz GKS oraz ze względu na płeć umocniły wnioskowanie w oparciu o analizę główną dla 8 tygodnia terapii.

Dodatkowo metaanaliza danych z prób *Sandborn 2012*, *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wykazała, że poprawa jakości życia w każdej z domen ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ jest znamienne wyższe podczas terapii tofacytynibem w porównaniu do grupy kontrolnej, zarówno w 4, jak i 8 tygodniu leczenia indukującego.

- **Odsetek chorych z poprawą wyniku dla domeny IBDQ oceniającej funkcjonowanie jelit**

W próbach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* odnotowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyniku dla domeny IBDQ oceniającej funkcjonowanie jelit podczas leczenia tofacytynibem w porównaniu do placebo, zarówno w 4. tygodniu terapii: RB = 1,82 (95% CI: 1,48; 2,24), NNT = 5 (95% CI: 4; 6);  $p < 0,0001$ , jak i 8. tygodniu leczenia: RB = 1,59 (95% CI: 1,33; 1,90), NNT = 5 (95% CI: 4; 7);  $p < 0,0001$ .

- **Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ**

Prawdopodobieństwo uzyskania klinicznie istotnej zmiany wyniku IBDQ było znamienne większe podczas terapii TOF 10 mg BID vs PBO przez okres 4 tygodni (dane z badań *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*): RB = 1,40 (95% CI: 1,23; 1,60), NNT = 5 (95% CI: 4; 8);  $p < 0,0001$  oraz przez okres 8-tygodni (dane z badań *Sandborn 2012*, *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*): RB = 1,35 (95% CI: 1,19; 1,53), NNT = 6 (95% CI: 5; 9);  $p < 0,0001$ . Istotnie statystycznie różnice dla tego punktu końcowego uzyskano również w podgrupach chorych z prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wyróżnionych z uwagi na wcześniejsze leczenie anty-TNF oraz GKS oraz ze względu na płeć oraz wśród pacjentów z Azji Wschodniej.

- **Remisja IBDQ (wynik w kwestionariuszu IBDQ  $\geq 170$ )**

W wyniku metaanalizy danych z badań *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* dla 4 i z badań *Sandborn 2012*, *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* dla 8 tygodnia terapii wykazano istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania remisji IBDQ, odpowiednio RB = 1,52 (95% CI: 1,23; 1,87), NNT = 7 (95% CI: 5; 12);  $p < 0,0001$  i RB = 1,57 (95% CI: 1,30; 1,90), NNT = 6 (95% CI: 5; 9);  $p < 0,0001$ . Istotne statystycznie różnice dla tego punktu końcowego uzyskano również w podgrupach chorych z prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wyróżnionych z uwagi na wcześniejsze leczenie anty-TNF oraz GKS oraz ze względu na płeć oraz wśród pacjentów z Azji Wschodniej.

- **Zmiana wyniku skali fizycznej (PCS) i psychicznej (MCS) kwestionariusza SF-36 v2 oraz poszczególnych domen kwestionariusza SF-36 v2**

W wyniku metaanalizy danych z badań *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wykazano, że poprawa jakości życia w 8 tygodniu terapii było istotnie statystycznie wyższa podczas terapii TOF 10 mg BID vs PBO BID dla oceny zmian skali fizycznej, WMD = 3,19 (95% CI: 1,31; 5,08),  $p = 0,0009$  oraz dla oceny

zmian w skali psychicznej, WMD = 3,25 (95% CI: 0,34; 6,16),  $p = 0,0284$ . Istotnie statystycznie różnice dla tego punktu końcowego uzyskano również w podgrupach chorych z prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wyróżnionych z uwagi na wcześniejsze leczenie anty-TNF oraz GKS oraz ze względu na płeć, zarówno dla skali PCS, jak i MCS.

Metaanalizy danych z prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* wykazała, że poprawa jakości życia w każdej z domen ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36 v2 jest znamienne wyższa podczas terapii tofacytynibem w porównaniu do grupy kontrolnej.

- **Wyniki kwestionariusza IBD PRTI**

Jak podali autorzy publikacji *Panés 2015* zdecydowana większość chorych przyjmujących tofacytynibu w dawce 10 mg 2 dziennie w ramach próby *Sandborn 2012* była bardzo zadowolona lub zadowolona z otrzymywanego leczenia oraz preferowała otrzymywane leczenie i zdecydowałyby się na jego ponowne zastosowanie

### **Biomarkery**

W badaniach włączonych do analizy oceniano również zmianę stężenia biomarkerów toczących się procesów zapalnych charakterystycznych dla WZJG, białka C-reaktywnego oraz kalprotektyny w kale.

W próbie *Sandborn 2012* odnotowano liczbowo większe zmniejszenie wartości logarytmu naturalnego ze średniego stężenia CRP w 2 i 4 tygodniu obserwacji w grupie TOF 10 mg BID vs PBO BID, jednak odnotowane różnice nie były istotne statystycznie. Metaanaliza danych z badań *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*, która dowiodła, że średnia wartość stężenia CRP uległa znamienne większemu obniżeniu podczas terapii tofacytynibem w porównaniu do grupy kontrolnej. Średnia ważona różnica zmian w 4 tygodniu wyniosła WMD = -4,21 mg/l (95% CI: -6,56; -1,86),  $p = 0,0004$ , natomiast w 8 tygodniu obserwowano nieco mniejsze jej obniżanie WMD = -3,75 mg/l (95% CI: -6,09; -1,41),  $p = 0,0017$ .

Jak podali autorzy publikacji *Sandborn 2012* różnica średnich zmiana stężenia kalprotektyny w kale pomiędzy grupami TOF 10 mg BID vs PBO BID była istotna statystycznie w 8 tygodniu leczenia w porównaniu z wartością wyjściową,  $p = 0,02$ .

## Leczenie podtrzymujące

### Remisja

Prawdopodobieństwo uzyskania remisji w 52 tygodniu było istotnie wyższe u pacjentów leczonych TOF 5 mg BD vs PBO BID, zarówno w przypadku oceny prowadzonej centralnie: RB = 3,09 (95% CI: 1,99; 4,79) NNT = 5 (95% CI: 4; 7),  $p < 0,0001$ , jak i lokalnie, przez badaczy z poszczególnych ośrodków: RB = 3,00 (95% CI: 2,02; 4,47), NNT = 4 (95% CI: 3; 6),  $p < 0,0001$ . Podobnie, zastosowanie TOF 10 mg BID vs PBO BID wiązało się ze znamienne wyższym prawdopodobieństwem osiągnięcia tego punktu końcowego, dla oceny centralnej: RB = 3,65 (95% CI: 2,38; 5,61), NNT = 4 (95% CI: 3; 5),  $p < 0,0001$ , jak i lokalnej: RB = 3,63 (95% CI: 2,47; 5,35), NNT = 3 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,0001$ .

Wyniki analiz prowadzonych w podgrupach wyróżnionych na wyjściową obecność remisji oraz leczenie przypisane w fazie leczenia indukującego (z wyjątkiem chorych z grupy PBO dla dawki TOF 10 mg BID, w przypadku której różnice nie były znamienne, jednak kierunek zmian był zgodny z analizą główną) oraz w podgrupie pacjentów z Azji Wschodniej potwierdzają powyższe wnioskowanie.

- **Remisja trwała**

Obserwowane różnice pomiędzy grupami dotyczące częstości uzyskiwania remisji trwałej (remisja kliniczna oraz wynik uzyskany w podskali krwawienia z odbytnicy równy 0 – zarówno w 24 jak i 52 tygodniu leczenia) były istotne statystycznie, dla dawki TOF 5 mg vs PBO: RB = 4,40 (95% CI: 2,28; 8,49), NNT = 6 (95% CI: 5; 10),  $p < 0,0001$  oraz TOF 10 mg BID vs PBO: RB = 5,03 (95% CI: 2,62; 9,62), NNT = 5 (95% CI: 4; 8),  $p < 0,0001$ .

Wyniki analiz prowadzonych w podgrupach wyróżnionych na wyjściową obecność remisji potwierdzają powyższe wnioskowanie.

### Remisja kliniczna

Prawdopodobieństwo uzyskania remisji klinicznej w 52 tygodniu było istotnie wyższe u pacjentów leczonych TOF 5 mg BD vs PBO BID, zarówno w przypadku oceny prowadzonej centralnie: RB = 3,09 (95% CI: 1,99; 4,79), NNT = 5 (95% CI: 4; 7),  $p < 0,0001$ , jak i lokalnie: RB = 3,04 (95% CI: 2,04; 4,52), NNT = 4 (95% CI: 3; 6),  $p < 0,0001$ . Zastosowanie TOF 10 mg BID vs PBO BID wiązało się ze znamienne wyższym prawdopodobieństwem osiągnięcia tego punktu końcowego, dla oceny centralnej: RB = 3,70

(95% CI: 2,41; 5,68), NNT = 4 (95% CI: 3; 5),  $p < 0,0001$ , jak i lokalnej: RB = 3,67 (95% CI: 2,50; 5,40), NNT = 3 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,0001$ .

- **Remisja kliniczna trwała**

Obserwowane różnice pomiędzy grupami dotyczące częstości uzyskiwania remisji klinicznej trwałej (remisja kliniczna, którą chory uzyskiwał zarówno w 24 jak i 52 tygodniu badania) były istotne statystycznie, dla dawki TOF 5 mg vs PBO, w ocenie centralnej: RB = 4,40 (95% CI: 2,28; 8,49), NNT = 6 (95% CI: 5; 10),  $p < 0,0001$  i lokalnej: RB = 3,04 (95% CI: 2,04; 4,52), NNT = 4 (95% CI: 3; 6),  $p < 0,0001$  oraz TOF 10 mg BID vs PBO, w ocenie centralnej: RB = 5,13 (95% CI: 2,68; 9,80), NNT = 5 (95% CI: 4; 8),  $p < 0,0001$  i lokalnej: RB = 3,67 (95% CI: 2,50; 5,40), NNT = 3 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,0001$ .

### **Remisja endoskopowa**

Prawdopodobieństwo osiągnięcia tego punktu końcowego w 52 tyg. było istotnie wyższe u pacjentów leczonych TOF 5 mg BD vs PBO BID, zarówno w przypadku oceny prowadzonej centralnie: RB = 3,63 (95% CI: 1,70; 7,73), NNT = 10 (95% CI: 7; 21),  $p = 0,0002$  oraz w ocenie lokalnej: RB = 4,00 (2,13; 7,52), NNT = 6 (5; 10),  $p < 0,0001$ . Podobnie, zastosowanie TOF 10 mg BID vs PBO BID wiązało się ze znamiennie wyższym prawdopodobieństwem osiągnięcia tego punktu końcowego, dla oceny centralnej: RB = 4,15 (95% CI: 1,96; 8,75), NNT = 8 (95% CI: 6; 15),  $p < 0,0001$  i lokalnej: RB = 5,30 (95% CI: 2,87; 9,79), NNT = 5 (95% CI: 4; 6),  $p < 0,0001$ .

- **Remisja endoskopowa trwała**

Obserwowane różnice pomiędzy grupami dotyczące częstości uzyskiwania remisji endoskopowej trwałej (wynik dla podskali badania endoskopowego w skali Mayo równy 0 zarówno w 24 i 52 tygodniu obserwacji) były istotne statystycznie, dla dawki TOF 5 mg vs PBO, w ocenie centralnej: RB = 12,00 (95% CI: 1,58; 91,41), NNT = 18 (95% CI: 12; 48),  $p = 0,0017$  i lokalnej: RB = 3,86 (95% CI: 1,72; 8,65), NNT = 10 (95% CI: 7; 22),  $p = 0,0003$  oraz TOF 10 mg BID vs PBO, w ocenie centralnej: RB = 10,05 (95% CI: 1,30; 77,77), NNT = 22 (95% CI: 13; 75),  $p = 0,0054$  i lokalnej: RB = 5,46 (95% CI: 2,50; 11,92), NNT = 7 (95% CI: 5; 11),  $p < 0,0001$ .

### **Remisja objawów**

Prawdopodobieństwo uzyskania remisji objawów w 52 tygodniu było istotnie wyższe u pacjentów leczonych TOF 5 mg BD vs PBO BID, zarówno biorąc pod uwagę wyniki oceny prowadzonej centralnie:

RB = 3,21 (95% CI: 1,82; 5,66), NNT = NNT = 7 (95% CI: 5; 12),  $p < 0,0001$ , jak i lokalnie: RB = 3,06 (95% CI: 1,86; 5,01), NNT = 6 (95% CI: 4; 9),  $p < 0,0001$ . Podobnie, zastosowanie TOF 10 mg BID vs PBO BID istotnie zwiększało prawdopodobieństwo uzyskania remisji objawów, w ocenie centralnej: RB = 3,80 (95% CI: 2,18; 6,63), NNT = 6 (95% CI: 4; 8),  $p < 0,0001$  i w ocenie lokalnej: RB = 3,41 (95% CI: 2,09; 5,54), NNT = 5 (95% CI: 4; 8),  $p < 0,0001$ .

- **Remisja objawów trwała**

Obserwowane różnice pomiędzy grupami dotyczące częstości uzyskiwania remisji objawów trwałej (remisja objawów zarówno w 24, jak i 52 tygodniu obserwacji) były istotne statystycznie, dla dawki TOF 5 mg vs PBO, w ocenie centralnej: RB = 5,40 (95% CI: 2,12; 13,74), NNT = 9 (95% CI: 7; 18),  $p < 0,0001$  i lokalnej: RB = 3,90 (95% CI: 2,00; 7,59), NNT = 7 (95% CI: 5; 13),  $p < 0,0001$  oraz TOF 10 mg BID vs PBO, w ocenie centralnej: RB = 6,23 (95% CI: 2,47; 15,70), NNT = 8 (95% CI: 6; 14),  $p < 0,0001$  i lokalnej: RB = 4,42 (95% CI: 2,29; 8,54), NNT = 6 (95% CI: 5; 10),  $p < 0,0001$ .

### **Remisja głęboka**

W 52-tygodniu terapii prawdopodobieństwo uzyskania remisji głębokiej było istotnie statystycznie wyższe wśród pacjentów stosujących TOF 5 mg BID vs PBO BID, dla oceny centralnej: RB = 3,63 (95% CI: 1,70; 7,73), NNT = 10 (95% CI: 7; 21),  $p = 0,0002$  i lokalnej: RB = 4,30 (95% CI: 2,22; 8,31), NNT = 6 (95% CI: 5; 10),  $p < 0,0001$  oraz dla stosujących TOF 10 mg BID vs PBO BID, dla oceny centralnej: RB = 3,77 (95% CI: 1,77; 8,02), NNT = 9 (95% CI: 6; 19),  $p = 0,0001$  i lokalnej: RB = 5,73 (95% CI: 3,01; 10,89), NNT = 5 (95% CI: 4; 6),  $p < 0,0001$

- **Remisja głęboka trwała**

Obserwowane różnice pomiędzy grupami dotyczące częstości uzyskiwania remisji głębokiej trwałej (remisja głęboką zarówno w 24, jak i 52 tygodniu obserwacji) były istotne statystycznie, dla dawki TOF 5 mg vs PBO, w ocenie centralnej: RB = 12,00 (95% CI: 1,58; 91,41), NNT = 18 (95% CI: 12; 48),  $p = 0,0017$  i lokalnej: RB = 3,86 (95% CI: 1,72; 8,65), NNT = 10 (95% CI: 7; 22),  $p = 0,0003$  oraz TOF 10 mg BID vs PBO, w ocenie lokalnej: RB = 4,59 (95% CI: 2,08; 10,16), NNT = 8 (95% CI: 6; 15),  $p < 0,0001$ .

### **Remisja bez GKS wśród pacjentów wyjściowo stosujących GKS**

Prawdopodobieństwo uzyskania remisji bez GKS (uzyskanie remisji bez konieczności stosowania glikokortykosteroidów) w 52 tygodniu było istotnie wyższe u pacjentów leczonych TOF 5 mg BD vs PBO BID,

zarówno w przypadku oceny prowadzonej centralnie: RB = 2,55 (95% CI: 1,34; 4,83), NNT = 6 (95% CI: 4; 17), p = 0,0019, jak i lokalnie: RB = 2,36 (95% CI: 1,35; 4,13), NNT = 6 (95% CI: 4; 14), p = 0,0012. Podobnie, zastosowanie TOF 10 mg BID vs PBO BID wiązało się ze znamienne wyższym prawdopodobieństwem osiągnięcia tego punktu końcowego, dla oceny centralnej: RB = 2,53 (95% CI: 1,32; 4,87), NNT = 6 (95% CI: 4; 19), p = 0,0034, jak i lokalnej: RB = 2,24 (95% CI: 1,26; 3,99), NNT = 6 (95% CI: 4; 19), p = 0,0044.

- **Remisja bez GKS trwała**

W podgrupie chorych z remisją obecną wyjściowo obserwowane różnice pomiędzy grupami dotyczące częstości uzyskiwania remisji bez GKS trwałej (osiągniętej zarówno w 24 jak i 52 tygodniu badania) były istotne statystycznie, dla dawki TOF 5 mg vs PBO, w ocenie centralnej: RB = 6,96 (95% CI: 2,20; 21,99), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), p < 0,0001 i lokalnej: RB = 4,02 (95% CI: 1,92; 8,43), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), p < 0,0001 oraz dla dawki TOF 10 mg BID vs PBO, w ocenie centralnej: RB = 9,30 (95% CI: 2,98; 28,99), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), p < 0,0001 i lokalnej: RB = 4,90 (95% CI: 2,36; 10,18), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), p < 0,0001.

Podobnie, dla podgrupy chorych leczonych wyjściowo GKS różnice pomiędzy grupami dotyczące częstości uzyskiwania remisji bez GKS trwałej były istotne statystycznie, dla dawki TOF 5 mg vs PBO, w ocenie centralnej: RB = 9,30 (95% CI: 2,98; 28,99), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), p < 0,0001 i lokalnej: RB = 1,92 (95% CI: 1,01; 3,64), NNT = 10 (95% CI: 5; 179), p = 0,0388. Dla wyższej z dawek również obserwowano znamienne różnice, w ocenie centralnej: RB = 3,25 (95% CI: 1,22; 8,66), NNT = 9 (95% CI: 6; 43), p = 0,0131.

### **Wygojenie śluzówki jelita**

Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyglądu błony śluzowej jelita w 52 tyg. było znamienne wyższe dla TOF 5 mg BID vs PBO BID, w ocenie centralnej: RB = 2,85 (95% CI: 1,91; 4,25), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), p < 0,0001 i lokalnej: RB = 2,87 (95% CI: 2,01; 4,11), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001 oraz dla TOF 10 mg BID, w ocenie centralnej: RB = 3,48 (95% CI: 2,36; 5,13), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001 i lokalnej: RB = 3,44 (95% CI: 2,43; 4,87), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001. Analiza w podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na wyjściowe wygojenie śluzówki w momencie włączenia do leczenia podtrzymującego potwierdziła wnioskowanie z analizy głównej, zarówno dla oceny prowadzonej centralnie, jak i lokalnie. Dodatkowo istotne różnice dla ocenianego punktu końcowego odnotowano w podgrupie chorych z Azji Wschodniej leczonych TOF 10 mg BID vs PBO BID.



- **Wygojenie śluzówki jelita trwałe**

Obserwowane różnice pomiędzy grupami dotyczące częstości uzyskiwania trwałego wygojenia śluzówki (zarówno w 24, jak i 52 tygodniu obserwacji) były istotne statystycznie dla dawki TOF 5 mg BID vs PBO, w ocenie centralnej: RB = 4,23 (95% CI: 2,39; 7,49), NNT = 5 (95% CI: 4; 8),  $p < 0,0001$  i w ocenie lokalnej: RB = 3,28 (95% CI: 2,19; 4,90), NNT = 4 (95% CI: 3; 5),  $p < 0,0001$ . Podobnie dla wyższej z dawek, TOF 10 mg BID odnotowane różnice względem PBO BID były znamienne, w ocenie centralnej: RB = 5,03 (95% CI: 2,87; 8,81), NNT = 4 (95% CI: 3; 6),  $p < 0,0001$  oraz lokalnej: RB = 3,94 (95% CI: 2,66; 5,83), NNT = 3 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,0001$ .

Wyniki analizy w podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na wyjściowe wygojenie śluzówki potwierdziły wnioskowanie z analizy głównej.

### **Odpowiedź kliniczna**

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi klinicznej w 52 tyg. było istotnie statystycznie wyższe w trakcie terapii TOF 5 mg BID vs PBO BID, zarówno w ocenie centralnej: RB = 2,55 (95% CI: 1,87; 3,47), NNT = 4 (95% CI: 3; 5),  $p < 0,0001$ , jak i lokalnej: RB = 2,46 (95% CI: 1,82; 3,34), NNT = 4 (95% CI: 3; 5),  $p < 0,0001$ . Podobnie, dla dawki TOF 10 mg BID vs PBO BID odnotowane różnice były znamienne, w ocenie centralnej: RB = 3,07 (95% CI: 2,28; 4,13), NNT = 3 (95% CI: 2; 4),  $p < 0,0001$  oraz w ocenie lokalnej: RB = 2,97 (95% CI: 2,21; 3,98), NNT = 3 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,0001$ .

- **Trwała odpowiedź kliniczna**

Trwałą odpowiedź kliniczną (zarówno w 24 jak i 52 tygodniu) uzyskiwał znamienne wyższy odsetek chorych stosujących TOF 5 mg BID vs PBO BID, zarówno w ocenie centralnej, jak i lokalnej, odpowiednio RB = 2,55 (95% CI: 1,86; 3,51), NNT = 4 (95% CI: 3; 5),  $p < 0,0001$  i RB = 2,49 (95% CI: 1,81; 3,41), NNT = 4 (95% CI: 3; 5),  $p < 0,0001$ . Znamienne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania trwałej odpowiedzi klinicznej odnotowano także dla porównania TOF 10 mg BID vs PBO BID, w ocenie centralnej: RB = 3,09 (95% CI: 2,27; 4,21), NNT = 3 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,0001$ , jak i lokalnej, RB = 3,04 (95% CI: 2,24; 4,12), NNT = 3 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,0001$ .

### Zmiana wyniku całkowitego w skali Mayo

W 52 tyg. odnotowano istotnie większą poprawę wyniku całkowitego w skali Mayo w TOF 5 mg BiD vs PBO BID: MD = -2,50 (95% CI: -3,48; -1,52),  $p < 0,0001$ . Podobnie, dla porównania TOF 10 mg BID vs PBO BID, odnotowane różnice były znamienne, MD = -3,30 (95% CI: -4,28; -2,32),  $p < 0,0001$ .

Dodatkowa analiza w poparciu o wyniki raportowane w dokumencie *Pfizer 2017* (uwzględniono jedynie chorych z dostępnymi wynikami) nie miała wpływu na wnioskowanie.

### Zmiana wyniku częściowego wg skali Mayo

Odnutowano istotnie większą poprawę wyniku częściowego skali Mayo w grupie TOF 5 mg BID vs PBO BID, w 8, 16, 24, 32 i 52 tygodniu trwania próby *OCTAVE Sustain*. Podobnie, dla wyższej z dawek istotne statystycznie różnice średnich zmian wyniku częściowego skali Mayo odnotowano we wszystkich punktach czasowych, z wyjątkiem 4 tygodnia terapii (ocena na podstawie obliczeń własnych; w opinii autorów publikacji *Sandborn 2017* różnice były znamienne dla obu dawek w każdym z punktów odciążenia z uwzględnieniem czynników dopasowania,  $p < 0,001$ ).

### Jakość życia

Jakość życia oceniano z zastosowaniem kwestionariusza IBDQ oraz kwestionariusz SF-36 v2.

- **Zmiana wyniku całkowitego oraz wyniku poszczególnych domen kwestionariusza IBDQ**

Odnutowano istotnie większą poprawę jakości życia ocenianej za pomocą zmiany wyniku całkowitego kwestionariusza IBDQ w grupach TOF 5 mg BID i TOF 10 mg BID vs PBO w 8, 16, 24, 32, 40 i 52 tygodniu trwania próby *OCTAVE Sustain*. Wyniki analiz dodatkowych prowadzonych w podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na wcześniejsze leczenie anty-TNF oraz GKS oraz ze względu na płeć umocniły wnioskowanie w oparciu o analizę główną dla 52 tygodnia terapii.

Dodatkowo odnotowano istotnie większą poprawę wyniku poszczególnych domen kwestionariusza IBDQ w grupach TOF 5 mg BID i TOF 10 mg BID vs PBO w każdym z analizowanym punktów czasowych (8, 24, 52 tydzień terapii),  $p < 0,0001$ .

- **Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ**

W 52 tyg. obserwacji klinicznie istotną zmianę wyniku IBDQ odnotowano u znamienne wyższego odsetka pacjentów otrzymujących TOF 5 mg BID vs PBO BID: RB = 2,37 (95% CI: 1,76; 3,19), NNT = 4 (95%

CI: 3; 5),  $p < 0,0001$  oraz TOF 10 mg BID vs PBO: RB = 2,73 (95% CI: 2,05; 3,65), NNT = 3 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,0001$  (istotne statystycznie różnice uzyskano również w 24 tyg. obserwacji). Wyniki analiz dodatkowych prowadzonych w podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na wcześniejsze leczenie anty-TNF oraz GKS oraz ze względu na płeć oraz w podgrupie pacjentów z Azji Wschodniej (istotne różnice dla dawki TOF 10 mg BID, jednak dla niższej z dawek efekt zgodny z kierunkiem z analizy głównej) umocniły wnioskowanie w oparciu o analizę główną dla 52 tygodnia terapii.

- **Remisja IBDQ (wynik w kwestionariuszu IBDQ  $\geq 170$ )**

Prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji IBDQ w 52 tyg. w próbie *OCTAVE Sustain* było istotnie wyższe u pacjentów leczonych TOF 5 mg BID vs PBO BID: RB = 2,38 (95% CI: 1,74; 3,25), NNT = 4 (95% CI: 3; 6),  $p < 0,0001$  oraz TOF 10 mg BID vs PBO BID: RB = 2,84 (95% CI: 2,10; 3,84), NNT = 3 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,0001$  (istotne statystycznie różnice uzyskano również w 24 tyg. obserwacji). Wyniki analiz dodatkowych prowadzonych w podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na wcześniejsze leczenie anty-TNF oraz GKS oraz ze względu na płeć umocniły wnioskowanie w oparciu o analizę główną dla 52 tygodnia terapii.

- **Zmiana wyniku skali fizycznej (PCS) i psychicznej (MCS) kwestionariusza SF-36 v2 oraz poszczególnych domen kwestionariusza SF-36 v2**

Średnia poprawa wyników skali fizycznej kwestionariusza SF-36 v2 osiąganych przez chorych w trakcie leczenia podtrzymującego w 52 tyg. obserwacji była istotnie statystycznie wyższa dla grup stosujących TOF 5 mg BID vs PBO: MD = 5,20 (95% CI: 0,30; 10,10),  $p = 0,0373$  oraz TOF 10 mg BID vs PBO: MD = 5,50 (95% CI: 0,96; 10,04),  $p = 0,0176$  (dla obu dawek odnotowano również znamienne różnice w 24 tyg.). Znamienne poprawę średniego wyniku skali psychicznej kwestionariusza SF-36 v2 dla porównania TOF 5 mg BID vs PBO odnotowano w 24 tygodniu terapii: MD = 6,20 (95% CI: 1,25; 11,15),  $p = 0,0140$ . Znamienne różnice pomiędzy grupami TOF 10 mg BID vs PBO BID odnotowano zarówno w 24 tygodniu: MD = 6,90 (95% CI: 1,92; 11,88),  $p = 0,0066$ , jak i 52 tygodniu obserwacji: MD = 6,80 (95% CI: 0,67; 12,93),  $p = 0,0297$ .

Istotne statystycznie różnice dla tego punktu końcowego uzyskano dla obu dawek TOF dla skali PCS w podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na wcześniejsze leczenie anty-TNF oraz GKS (z wyjątkiem oceny dla dawki TOF 5 mg BID w podgrupie pacjentów stosujących wyjściowo GKS, gdzie różnice nie były znamienne, jednak efekt był zgodny z kierunkiem w analizie głównej) oraz wśród mężczyzn. Podobnie znamienne różnice dla tego punktu końcowego uzyskano dla obu dawek TOF dla skali MCS w

podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na wcześniejsze leczenie anty-TNF oraz GKS (z wyjątkiem oceny dla dawki TOF 10 mg BID w podgrupie pacjentów stosujących wyjściowo GKS, gdzie różnice nie były znamienne, jednak efekt był zgodny z kierunkiem w analizie głównej) oraz wśród mężczyzn i kobiet (z wyjątkiem oceny dla dawki TOF 5 mg BID, gdzie różnice nie były znamienne, jednak efekt był zgodny z kierunkiem w analizie głównej).

W ocenie zmiany wyniku poszczególnych domen kwestionariusza SF-36 v2 odnotowano istotnie większą poprawę wyniku w grupach TOF 5 mg BID oraz TOF 10 mg BID vs PBO.

### Biomarkery

Różnice zmian wyniku stężenia CRP pomiędzy grupami TOF 5 mg BID vs PBO BID oraz TOF 10 mg BID vs PBO BID nie były znamienne.

## Ocena bezpieczeństwa

### Leczenie indukujące

Nie stwierdzono istotnych różnic między TOF 10 mg BID a placebo w częstości jakichkolwiek AEs, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym wymagających leczenia oraz spowodowanych zakażeniami), zakażeń (w tym ciężkich, zakażeń *H. zoster* i zakażeń oportunistycznych), AEs specjalnego zainteresowania, zdarzeń niepożądanych związanych z nowotworzeniem, nowotworów złośliwych i AEs związanych z zaburzeniami kardiologicznymi. Większość najczęstszych zdarzeń niepożądanych występowała z podobną częstością w obu grupach – wyjątek stanowiło pogorszenie WZJG, które obserwowano znamienne rzadziej w trakcie terapii tofacytynibem w porównaniu do placebo, RR = 0,49 (95% CI: 0,26; 0,93), NNT = 33 (95% CI: 17; 815); p = 0,0287 (metaanaliza danych z prób *Sandborn 2012*, *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*). Także w przypadku oceny zdarzeń niepożądanych wymagających leczenia w większości przypadków różnice między tofacytynibem a placebo nie były znamienne statystycznie. Metaanaliza danych z trzech wspomnianych prób wykazała natomiast, że ryzyko występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz bólów brzucha, które wymagały leczenia, było istotnie niższe podczas terapii tofacytynibem, odpowiednio RR = 0,55 (95% CI: 0,32; 0,97), NNT = 32 (95% CI: 16; 1919); p = 0,0382 i RR = 0,33 (95% 0,12; 0,90), NNT = 30 (95% 14; 320); p = 0,0308.

Biorąc pod uwagę ocenę odsetka chorych z określonymi wartościami parametrów laboratoryjnych istotnie statystycznie większe ryzyko podczas terapii stwierdzono w przypadku:

- stężenia cholesterolu całkowitego  $> 1,3 \times$  GGN (RR = 2,34 [95% CI: 1,51; 3,63], NNH = 10 [95% CI: 8; 17],  $p = 0,0001$ ; metaanaliza danych z prób *Sandborn 2012*, *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*);
- i stężenia LDL  $> 1,2 \times$  GGN (RR = 2,17 [95% CI: 1,48; 3,18], NNH = 9 [95% CI: 7; 15];  $p < 0,0001$ ; metaanaliza danych z prób *Sandborn 2012*, *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*).

W przypadku oceny zmian poszczególnych parametrów laboratoryjnych istotne różnice stwierdzono dla (we wszystkich metaanaliza danych z prób *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*):

- zmiany procentowej stężenie LDL (WMD = 12,47 [95% CI: 7,19; 17,76],  $p < 0,0001$ );
- zmiany procentowej stężenia HDL (WMD = 20,35 [95% CI: 17,44; 23,25],  $p < 0,0001$ );
- zmiany procentowej stężenia cholesterolu całkowitego (WMD = 13,44 [95% CI: 11,41; 15,47],  $p < 0,0001$ );
- zmiany procentowej stosunku stężenia cholesterolu całkowitego/HDL (WMD = -5,02 [95% CI: -7,02; -3,02],  $p < 0,0001$ ).

### Leczenie podtrzymujące

#### *TOF 5 mg BID vs PBO*

Nie odnotowano istotnych różnic między tofacytynibem a placebo pod względem częstości AEs ogółem, jak i ciężkich AEs. Stwierdzono natomiast, że AEs prowadzące do przerwania leczenia występowały istotnie rzadziej podczas leczenia tofacytynibem, RR = 0,49 (95% CI: 0,29; 0,82), NNT = 11 (95% CI: 7; 36),  $p = 0,0074$ . Może mieć to związek z tym, że w analizie bezpieczeństwa uwzględniono ocenę pogorszenia WZJG, które było jednym z najczęstszych AEs i występowało również znamienne rzadziej u chorych leczonych tofacytynibem w odniesieniu do pacjentów z grupy placebo, RR = 0,51 (95% CI: 0,36; 0,72), NNT = 6 (95% CI: 4; 11),  $p = 0,0001$ . Z kolei ryzyko jakichkolwiek zakażeń było istotnie większe podczas stosowania tofacytynibu (RR = 1,48 [95% CI: 1,09; 2,01]), NNH = 9 [95% CI: 5; 38]),  $p = 0,0110$ , ale przy tym nie stwierdzono istotnych różnic między TOF 5 mg BID a PBO pod względem częstości ciężkich zakażeń (w tym różnych jego rodzajów), zakażeń *H. zoster* (oraz różnych jego rodzajów) i zakażeń oportunistycznych. Wyodrębnione grupy leczenia nie różniły się także między sobą ryzykiem występowania AEs związanych z nowotworzeniem, nowotworów złośliwych, AEs związanych

z zaburzeniami kardiologicznymi, ciężkich AEs wymagających leczenia i zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania. Wśród działań wymagających leczenia, występujących u  $\geq 5\%$  chorych, ryzyko zaburzeń żołądkowo-jelitowych, w tym pogorszenia WZJG było istotnie mniejsze w grupie tofacytynibu, odpowiednio RR = 0,54 (95% CI: 0,39; 0,76), NNT = 6 (95% CI: 4; 13), p = 0,0004 i RR = 0,51 (95% CI: 0,36; 0,72), NNT = 6 (95% CI: 4; 11), p = 0,0001. Natomiast istotnie częściej wśród tych zdarzeń odnotowano infekcje i zakażenia, RR = 1,78 (95% CI: 1,03; 3,06), NNH = 15 (95% CI: 8; 177), p = 0,0378.

Analiza nieprawidłowych wartości parametrów laboratoryjnych wskazała, że w grupie tofacytynibu w odniesieniu do placebo znamienne większe było ryzyko:

- zwiększenia stężenia LDL  $> 1,2 \times$  GGN (RR = 1,68 [95% CI: 1,17; 2,39], NNH = 8 [95% CI: 5; 24], p = 0,0045);
- wzrostu stężenia kreatyniny w osoczu  $> 2 \times$  GGN (RR = 2,64 [95% CI: 1,48; 4,73], NNH = 9 [95% CI: 6; 20], p = 0,0011);
- zwiększenia stężenia całkowitego cholesterolu  $> 1,3 \times$  GGN (RR = 3,38 [95% CI: 2,00; 5,69], NNH = 6 [95% CI: 4; 9], p < 0,0001).

Ponadto odnotowano istotne zwiększenie stężenia:

- LDL (MD = 9,50 [95% CI: 5,05; 13,95], p < 0,0001);
- HDL (MD = 13,00 [95% CI: 9,79; 16,21], p < 0,0001);
- cholesterolu całkowitego (MD = 10,00 [95% CI: 6,98; 13,02], p < 0,0001);
- i aktywności kinazy kreatyniny (MD = 21,10 [95% CI: 21,08; 21,12], p < 0,0001).

Jednocześnie stwierdzono istotne zmniejszenie bezwzględnej liczby limfocytów (MD = -0,20 [95% CI: -0,33; -0,07], p = 0,0023) oraz stosunku cholesterolu do HDL (MD = -6,00 [95% CI: -10,71; -1,29], p = 0,0125).

#### *TOF 10 mg BID vs PBO*

Nie odnotowano istotnych różnic między tofacytynibem a placebo pod względem częstości AEs ogółem, jak i ciężkich AEs. Stwierdzono natomiast, że AEs prowadzące do przerwania leczenia występowały istotnie rzadziej podczas leczenia tofacytynibem, RR = 0,52 (95% CI: 0,31; 0,87), NNT = 12 (95% CI: 7; 47), p = 0,0128, na co wpływ może mieć fakt, że wśród najczęstszych AEs występowało pogorszenie WZJG, które także było znamienne rzadsze u chorych leczonych tofacytynibem w odniesieniu do pa-

cientów z grupy placebo, RR = 0,41 (95% CI: 0,28; 0,61), NNT = 5 (95% CI: 4; 8),  $p < 0,0001$ . Istotnie rzadziej podczas stosowania tofacytynibu w większej dawce występowały także dwa AEs z grupy zdarzeń wymagających leczenia: zaburzenia żołądkowo-jelitowe: RR = 0,51 (95% CI: 0,36; 0,72), NNT = 6 (95% CI: 4; 11),  $p = 0,0001$ , w tym pogorszenie WZJG: RR = 0,46 (95% CI: 0,31; 0,68), NNT = 6 (95% CI: 4; 11),  $p < 0,0001$ . Z kolei istotnie większe ryzyko występowania w tej grupie zdarzeń stwierdzono w odniesieniu do:

- infekcji i zakażeń: RR = 2,58 (95% CI: 1,55; 4,29), NNT = 7 (95% CI: 5; 14),  $p = 0,0003$ ;
- półpaśca: RR = 10,10 (95% CI: 1,31; 78,17), NNH = 22 (95% CI: 13; 74),  $p = 0,0053$ ;
- zapalenia nosa i gardła: RR = 2,48 (95% CI: 1,27; 4,86), NNH = 13 (95% CI: 8; 42),  $p = 0,0081$ ;
- nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych: RR = 3,28 (95% CI: 1,09; 9,89), NNH = 22 (95% CI: 12; 163),  $p = 0,0347$ ), w tym zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi: RR = 3,28 (95% CI: 1,09; 9,89), NNH = 22 (95% CI: 12; 163),  $p = 0,0347$ ;
- zaburzeń metabolizmu i odżywiania: RR = 5,56 (95% CI: 1,25; 24,74), NNH = 22 (95% CI: 13; 92),  $p = 0,0244$ ), w tym hipercholesterolemia: (RR = 5,56 (95% CI: 1,25; 24,74), NNH = 22 (95% CI: 13; 92),  $p = 0,0244$ ).

Biorąc pod uwagę ocenę zakażeń podczas terapii tofacytynibem istotnie większe ryzyko wystąpienia względem placebo odnotowano dla jakichkolwiek zakażeń oraz zakażeń *H. zoster*, odpowiednio RR = 1,64 (95% CI: 1,22; 2,22), NNH = 7 (95% CI: 5; 16),  $p = 0,0012$  i RR = 10,10 (95% CI: 1,31; 78,17), NNH = 22 (95% CI: 13; 74)  $p = 0,0053$ . Nie stwierdzono przy tym różnic między grupami pod względem częstości ciężkich zakażeń, jak i zakażeń oportunistycznych, a także poszczególnych rodzajów ciężkich zakażeń. Analiza poszczególnych rodzajów zakażeń *H. zoster* wykazała, że terapia tofacytynibem wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia półpaśca obejmującego wiele dermatomów, RR = 10,10 (95% CI: 1,31; 78,17), NNH = 22 (95% CI: 13; 74),  $p = 0,0053$ . Wyodrębnione grupy nie różniły się pod względem częstości AEs związanych z nowotworzeniem, nowotworów złośliwych i AEs związanych z zaburzeniami kardiologicznymi, a także ciężkich AEs wymagających leczenia i zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania.

Analiza nieprawidłowych wartości parametrów laboratoryjnych wskazała, że w grupie tofacytynibu w odniesieniu do placebo znamienne większe było ryzyko:

- zwiększenia stężenia LDL  $>1,2 \times$ GGN: RR = 1,51 (95% CI: 1,05; 2,18), NNH = 11 (95% CI: 6; 85),  $p = 0,0278$ ;

- wzrostu stężenia kreatyniny w osoczu  $>2 \times \text{GGN}$ : RR = 3,92 (95% CI: 2,25; 6,81), NNH = 5 (95% CI: 4; 8),  $p < 0,0001$ ;
- zwiększenia stężenia całkowitego cholesterolu  $>1,3 \times \text{GGN}$ : RR = 2,79 (95% CI: 1,63; 4,78), NNH = 7 (95% CI: 5; 14),  $p = 0,0002$ .

Jednocześnie obserwowano znamienne mniejsze było ryzyko występowania HDL  $<0,8 \times \text{DGN}$ , RR = 0,25 (95% CI: 0,07; 0,89), NNH = 23 (95% CI: 13; 129),  $p = 0,0315$ . Ponadto odnotowano istotne zwiększenie stężenia:

- LDL: MD = 11,60 (95% CI: 6,99; 16,21),  $p < 0,0001$ ;
- HDL: MD = 16,00 (95% CI: 12,71; 19,29),  $p < 0,0001$ ;
- cholesterolu całkowitego: MD = 12,70 (95% CI: 9,70; 15,70),  $p < 0,0001$ ;
- i aktywności kinazy kreatyniny: MD = 41,70 (95% CI: 41,68; 41,72),  $p < 0,0001$ .

Zaobserwowano przy tym również znamienne zmniejszenie bezwzględnej liczby limfocytów: MD = -0,40 (95% CI: -0,54; -0,26),  $p < 0,0001$ , stosunku cholesterolu do HDL: MD = -6,50 (95% CI: -11,12; -0,58),  $p = 0,0313$ , stężenia hemoglobiny, jak i stosunku LDL/HDL: odpowiednio MD = -0,30 (95% CI: -0,55; -0,05),  $p = 0,0173$  i MD = -6,40 (95% CI: -11,12; -1,88),  $p = 0,0058$ .

### Faza leczenia wydłużonego, bez zaślepienia

Na podstawie danych zawartych w doniesieniach konferencyjnych widocznym jest utrzymywanie się efektu terapeutycznego związanego z leczeniem tofacytynibem w dłuższym okresie obserwacji (do 12 miesięcy). Ogółem, ponad połowa pacjentów włączonych do badania *OCTAVE Open* uzyskiwała odpowiedź kliniczną, remisję kliniczną oraz wygojenie błony śluzowej jelita.

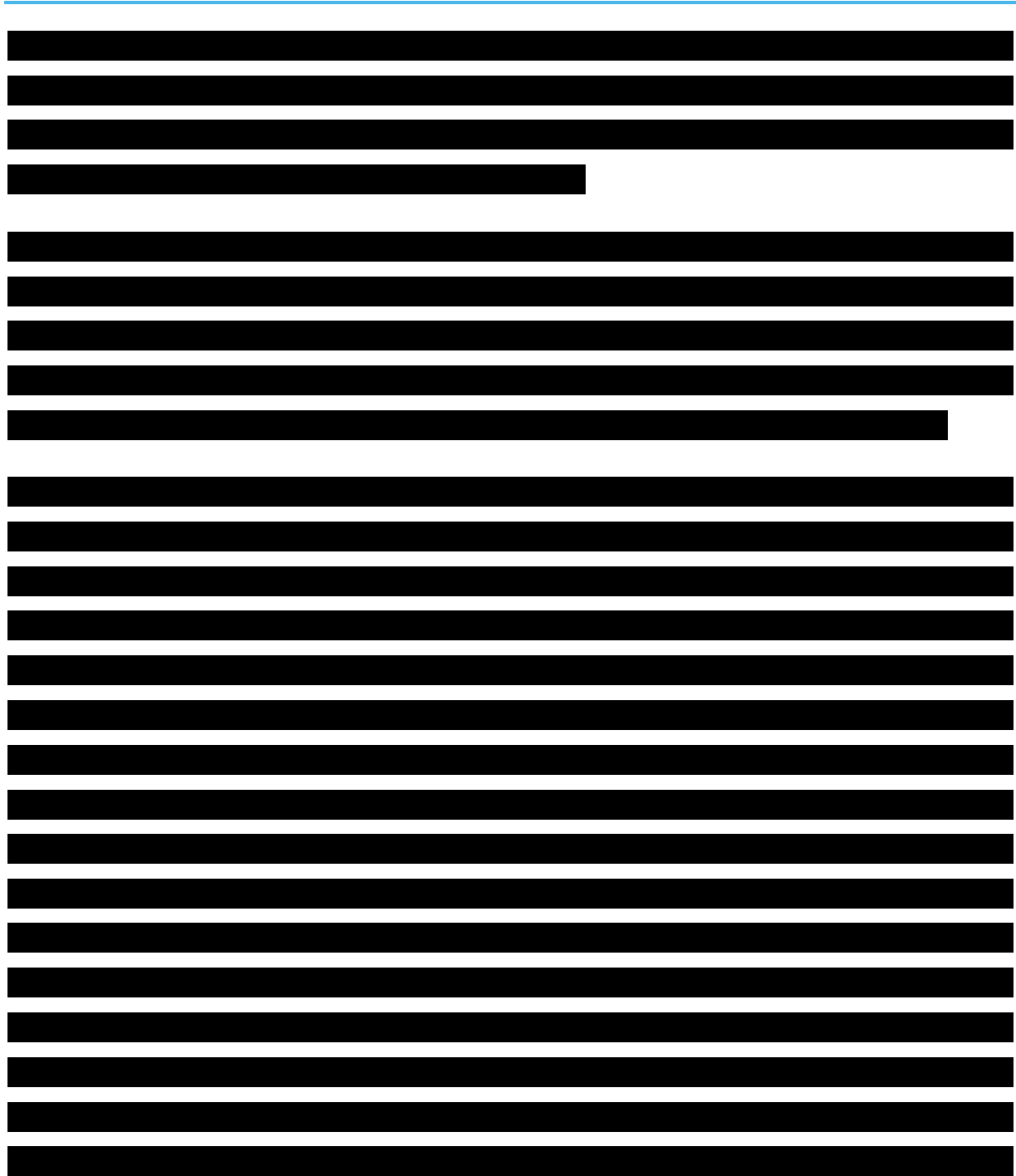
### Ocena bezpieczeństwa w dłuższym okresie obserwacji (*OCTAVE Open*)

W zależności od wyróżnionej grupy (różniące się dawką oraz rodzajem wcześniejszej odpowiedzi w ramach prowadzonej terapii indukującej i podtrzymującej) częstość jakichkolwiek AEs mieściła się w przedziale około 52-74%, ciężkich zdarzeń niepożądanych w zakresie około 4-11%, a poważne AEs stwierdzono u około 2,5% chorych. Do najczęstszych (abstrakt *Colombel 2017*) AEs należały infekcje i zakażenia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zapalenie śluzówki nosa i gardła oraz pogorszenie WZJG. Ciężkie zakażenie odnotowano u niewielkiego odsetka chorych (1,8% i 2,6%, odpowiednio doniesienie *Lichtenstein 2017* i *Colombel 2017*). Ogółem badacze wskazali, że oceniony profil bezpieczeństwa nie



różnił się istotnie od profilu bezpieczeństwa obserwowanego podczas fazy leczenia indukującego, podtrzymującego, a także populacji ogólnej badania.

### Porównanie pośrednie





[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]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

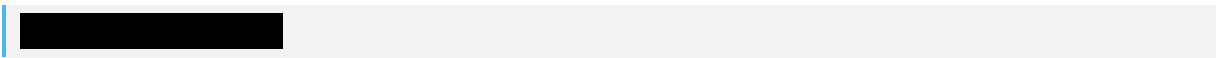
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]



[Redacted text block]



## 11 Dyskusja

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) jest ciężką chorobą zaliczaną do nieswoistych zapaleń jelita o niewyjaśnionej etiologii. Charakteryzuje się przewlekłym przebiegiem i tendencją do nawrotów. W związku z tym, że WZJG rozpoznaje się najczęściej u młodych dorosłych (szczyt zapadalności przypada na wiek 20-40 lat), a przebieg choroby w znacznym stopniu upośledza codzienne funkcjonowanie, WZJG stanowi duże obciążenie społeczne, prowadząc do istotnego pogorszenia jakości życia chorych oraz ograniczenia ich aktywności zawodowej. Należy zauważyć, że pomimo dostępności kilku opcji leczenia postaci ciężkiej i umiarkowanej wrzodziejącego zapalenia jelita grubego ich stosowanie wiąże się ze stosunkowo niskim odsetkiem uzyskiwanych remisji klinicznych przy towarzyszącym im ciężkim zdarzeniom niepożądanym i drodze podania nieakceptowanej przez część chorych. Istnieje więc silna niezaspokojona potrzeba pacjentów (z ang. *unmet needs*) w zakresie dostępu do opcji terapeutycznych pozwalających na szybkie uzyskanie remisji choroby, a następnie jej podtrzymanie, o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa i drodze podania. Odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby polskich pacjentów z WZJG o ciężkim nasileniu może być lek Xeljanz® (tofacetynyb), który jest wskazany w leczeniu czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego (*ChPL Xeljanz 2018*)

Xeljanz (tofacetynyb) jest lekiem immunosupresyjnym, który jest zarejestrowany w USA od 30 maja 2018 roku w terapii WZJG, a w Unii Europejskiej od 26 lipca 2018 roku. Substancja czynna leku Xeljanz – tofacetynyb – blokuje działanie enzymów zwanych kinazami Janusowymi. Odgrywają one ważną rolę w procesach zapalnych obserwowanych w przebiegu reumatoidalnego i łuszczycowego zapalenia stawów oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Poprzez selektywne hamowanie aktywności kinaz tofacetynyb wpływa na zmniejszenie stanów zapalnych i innych objawów związanych z tymi schorzeniami. Osłabiając sygnalizację interleukinową oraz interferonową tofacetynyb moduluje odpowiedź immunologiczną i zapalną.

**Xeljanz stanowi pierwszą opcję terapeutyczną w programie lekowym leczenia WZJG możliwą do zastosowania w postaci doustnej**, co stanowi jego przewagę nad pozostałymi lekami biologicznymi refundowanymi w Polsce (infliksymabem i wedolizumabem), umożliwiając pacjentom w tej przewlekłej terapii uniknięcie konieczności wykonywania wlewów dożylnych. **Ponadto mechanizm działania TOF oraz jego charakter chemiczny odbiega od stosowanych obecnie leków biologicznych** co również może skutkować



wartością dodaną leczenia, w przypadku niepowodzenia stosowania obecnie refundowanych schematów lub utraty odpowiedzi na leczenie.

Celem analizy była ocena efektywności klinicznej tofacytynibu stosowanego w leczeniu indukującym i podtrzymującym WZJG w ramach wnioskowanego programu lekowego. Populacja docelowa, w związku z koniecznością jej dopasowania do aktualnie obowiązujących kryteriów refundacji dla leków stosowanych w terapii WZJG w Polsce, została precyzyjnie określona szczegółowymi kryteriami programu lekowego.

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano cztery opublikowane w pełnym tekście badania kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w których oceniano efektywność kliniczną tofacytynibu [TOF] względem placebo [PBO] w leczeniu aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W badaniach tych oceniano skuteczność i bezpieczeństwo TOF w leczeniu indukującym (próba II fazy *Sandborn 2012* próby III fazy *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*) oraz w leczeniu podtrzymującym (próba III fazy *OCTAVE Sustain*). Odnaleziono także informację o prowadzonej fazie wydłużonej wymienionych badań *OCTAVE Open* (NCT01470612), w której chorzy otrzymywali leczenie bez zaślepienia. Należy podkreślić, że w przypadku badania *OCTAVE Open* nie przedstawiono metodyki lub wyników w postaci publikacji pełnotekstowej, a jedynie w postaci doniesień konferencyjnych. Do badania *OCTAVE Open* włączano chorych nie uzyskujących odpowiedzi na leczenie w badaniach *OCTAVE Induction 1*, *OCTAVE Induction 2* i *OCTAVE Sustain*, czyli populacji nie spełniającej kryteriów programu lekowego do rozpoczęcia leczenia podtrzymującego, jednak w niniejszej analizie przedstawiono wyniki bezpieczeństwa tej próby celem pełniejszej oceny profilu bezpieczeństwa analizowanego leku. Z kolei wyniki skuteczności dla tej próby zamieszczono jedynie informacyjnie, w załączniku.

W wykonanym przeglądzie systematycznym zastosowano strategię umożliwiającą zidentyfikowanie również pierwotnych badań klinicznych z randomizacją dla zdefiniowanych interwencji alternatywnych i stworzenie sieci porównania pośredniego przez wspólny komparator. Oprócz wymienionych powyżej badań do porównania pośredniego włączono więc badania oceniające porównania infliksymab vs placebo (próby *ACT-1* i *ACT-2*, badanie *Kobayashi 2016* i badanie *Jiang 2015*) oraz wedolizumab vs placebo (próba *GEMINI*).

Ogółem, w analizach uwzględniono 18 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania, oraz dla prób oceniających porównanie tofacytynib vs placebo 10 doniesień konferen-

cyjnych prezentujących dodatkowe dane do opisywanych badań i 4 dokumenty opublikowane w formie elektronicznej na stronie Wnioskodawcy.

W trakcie oceny tofacytynibu względem placebo uwzględniono jedynie wyniki dla chorych otrzymujących w leczeniu indukującym tofacytynib w dawce 10 mg BID [TOF 10 mg BID], a w leczeniu podtrzymującym w dawce 10 mg BID [TOF 10 mg BID] lub 5 mg BID [TOF 5 mg BID], co jest zgodne z zapisami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Włączone do analizy próby RCT oceniające tofacytynib charakteryzowały się w wysoką jakością ocenianą zgodnie z punktacją Jadad oraz zgodnie z narzędziem *Cochrane Collaboration*, a populacja w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu odpowiadała w dużej mierze populacji chorych, którzy będą włączani do wnioskowanego programu lekowego.

W wyniku analizy ustalono, że stosowanie tofacytynibu w ramach leczenia indukującego istotnie zwiększa szansę na uzyskanie odpowiedzi klinicznej, remisji (w tym także remisji klinicznej, remisji endoskopowej, remisji objawów czy remisji głębokiej) oraz znamienne zwiększa prawdopodobieństwo wygojenia błony śluzowej jelita w porównaniu do placebo. Ponadto w trakcie leczenia indukującego odnotowano znamienne zmniejszenie średniego wyniku całkowitego oraz częściowego w skali Mayo. Powyższe obserwacje zostały potwierdzone w licznych analizach w podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na wcześniejsze leczenie m.in. wcześniejszą terapię anty-TNF czy leczenie GKS. W badaniach włączonych do analizy oceniano również zmianę stężenia biomarkerów toczących się procesów zapalnych charakterystycznych dla WZJG, białka C-reaktywnego oraz kalprotektyny w kale – wykazano znamienne zmniejszenie stężeń tych biomarkerów w trakcie terapii tofacytynibem vs placebo. Wyniki te bezpośrednio wskazują na poprawę stanu klinicznego chorych oraz zmniejszenie nasilenia objawów choroby u pacjentów, co nie pozostało bez wpływu na ich jakość życia. Wykazano m.in., że poprawa jakości życia oceniana za pomocą zmiany wyniku całkowitego kwestionariusza IBDQ oraz jego poszczególnych domen oraz skali fizycznej i skali psychicznej kwestionariusza SF-36 v2 była znamienne wyższa w trakcie leczenia tofacytynibem. Dodatkowo, na podstawie analizy wyników kwestionariusza IBD PRTI wykazano, że zdecydowana większość pacjentów była bardzo zadowolona lub zadowolona z otrzymywanego leczenia oraz preferowała otrzymywane leczenie i zdecydowałyby się na jego ponowne zastosowanie.

Efekt terapeutyczny osiągnięty w trakcie leczenia indukującego utrzymywał się w dalszym okresie leczenia podtrzymującego, dla którego dla obu dawek leku wykazano znamienne różnice w odsetkach pacjentów uzyskujących remisję (w tym remisję trwałą, remisję kliniczną i kliniczną trwałą, remisję

endoskopową i endoskopową trwałą, remisją objawów i objawów trwałą, remisję głęboką i głęboką trwałą, remisję bez konieczności stosowania GKS i bez konieczności stosowania GKS i trwałą) oraz wygojenie śluzówki jelita i odpowiedź kliniczną. Podobnie jak w leczeniu indukującym, w trakcie terapii podtrzymującej odnotowano znamienne zmniejszenie średniego wyniku całkowitego oraz częściowego w skali Mayo oraz znamienne poprawę jakości życia chorych.

Na podstawie danych zawartych w doniesieniach konferencyjnych widocznym jest utrzymywanie się efektu terapeutycznego związanego z leczeniem tofacytynibem w dłuższym okresie obserwacji (do 12 miesięcy). Ogółem, ponad połowa pacjentów włączonych do badania *OCTAVE Open* uzyskiwała odpowiedź kliniczną, remisję kliniczną oraz wygojenie błony śluzowej jelita.

Ogółem zarówno w leczeniu indukującym, jak i podtrzymującym nie stwierdzono istotnych różnic między tofacytynibem a placebo w częstości jakichkolwiek AEs, ciężkich zdarzeń niepożądanych, AEs związanych z nowotworzeniem, nowotworów złośliwych, AEs związanych z zaburzeniami kardiologicznymi i zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania. Dodatkowo podczas terapii indukującej nie stwierdzono znamienych różnic między tofacytynibem a placebo w częstości przerywania leczenia z powodu AEs, a w leczeniu podtrzymującym w obu analizowanych dawkach ocenianej interwencji (5 lub 10 mg BID) nie odnotowano różnic w ryzyku występowania ciężkich AEs wymagających leczenia. U pacjentów stosujących tofacytynib (bez względu na dawkę) jako leczenie podtrzymujące ryzyko przerywania leczenia z powodu AEs było istotnie mniejsze niż w grupie placebo. Może mieć na to wpływ fakt, że w analizie bezpieczeństwa jako zdarzenie niepożądane oceniano pogorszenie WZJG, które było jedynym z najczęstszych AEs i także występowało istotnie rzadziej podczas terapii tofacytynibem. Analiza zakażeń wykazała, że podczas terapii indukującej częstość zakażeń była podobna między grupami, natomiast podczas terapii podtrzymującej tofacytynibem ryzyko ich wystąpienia było znamienne większe niż w grupie placebo. Jednocześnie dla obu typów leczenia nie stwierdzono istotnych różnic między wyodrębnionymi grupami w przypadku ciężkich zakażeń. W ramach terapii podtrzymującej mniejszą dawką tofacytynibu istotnie częstsze w odniesieniu do placebo w grupie AEs wymagających leczenia były infekcje i zakażenia, a w przypadku dawki większej – infekcje i zakażenia, półpasiec, zapalenie śluzówki nosa i gardła, zaburzenia metabolizmu i odżywiania oraz nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych. Wśród tych ostatnich w obu typach leczenia istotnie częściej stwierdzano stężenie całkowitego cholesterolu  $> 1,3 \times \text{GGN}$  oraz stężenie LDL  $> 1,2 \times \text{GGN}$ , a tylko w leczeniu podtrzymującym również stężenie kreatyniny w osoczu  $> 2 \times \text{GGN}$ . Przeprowadzona długookresowa analiza bezpieczeństwa w ramach próby *OCTAVE Open* wykazała, że częstość jakichkolwiek AEs mieściła się

w przedziale około 52-74%, ciężkich zdarzeń niepożądanych w zakresie około 4-11%, a poważne AEs stwierdzono u około 2,5% chorych (w zależności od dawki oraz rodzaju wcześniejszej odpowiedzi w ramach prowadzonej terapii indukującej i podtrzymującej). Wskazano w niej, że oceniony profil bezpieczeństwa nie różnił się od profilu bezpieczeństwa obserwowanego podczas fazy leczenia indukującego, podtrzymującego, a także populacji ogólnej badania.

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących tofacytynib z infliksymabem oraz wedolizumabem, przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólny komparator, którym było placebo. Z uwagi na dużą liczbę porównań i dostępność wielu badań, zdecydowano się na wykorzystanie metody metaanalizy sieciowej, gdzie wzajemne efekty pomiędzy interwencjami są jednocześnie metaanalizowane i wyznaczane dla każdego z możliwych porównań. Porównanie takie daje dobre wyniki, ale wymaga spójnych badań, szczególnie w zakresie populacji. Odnalezione badania spełniały to założenie, gdyż oceniały zbliżoną populację, zgodną z tą uwzględnioną w badaniach po stronie tofacytynibu. Porównanie pośrednie udało się przeprowadzić w zakresie oceny odpowiedzi klinicznej, remisji klinicznej, wygojenia śluzówki jelita oraz oceny jakości życia, a także dla wybranych zdarzeń niepożądanych w ramach oceny bezpieczeństwa. Analizy przeprowadzono zarówno dla leczenia indukującego, jak również leczenia podtrzymującego. Największym ograniczeniem analizy w ramach terapii podtrzymującej były różnice w metodyce badań – w części (badania dla tofacytynibu oraz wedolizumabu) pacjentów poddano ponownej randomizacji (ang. *re-randomization*) w fazie leczenia podtrzymującego, natomiast w pozostałych badaniach pacjenci w fazie leczenia podtrzymującego otrzymywali taki sam schemat leczenia, jak w fazie leczenia indukującego (*treat-trough*). W związku z tym, główna analiza została ograniczona do dwóch badań (*OCTAVE Sustain* dla tofacytynibu oraz *GEMNI 1* dla wedolizumabu) o zgodnej metodyce, natomiast analiza uwzględniająca wszystkie próby z dostępnymi danymi została wykonana w ramach analizy wrażliwości. Dlatego porównanie tofacytynibu z infliksymabem, wykonane w ramach oceny leczenia podtrzymującego, miało mniejszą wiarygodność z uwagi na wspomniane ograniczenie. Wyniki porównania pośredniego wskazywały ogółem na podobną skuteczność terapii tofacytynibem, wedolizumabem oraz infliksymabem w ramach leczenia indukującego, oraz podobną skutecznością w ramach leczenia podtrzymującego dla tofacytynibu w dawce 5 mg. W przypadku leku w dawce 10 mg, w większości porównań stwierdzano podobną skuteczność tofacytynibu co komparatorów, a w niektórych porównaniach istotnie większą – dotyczyło to w szczególności porównania z infliksymabem, jednak z uwagi na ograniczenie opisane powyżej, wynik taki może nie być wiarygodny. Niemniej jednak, ogólnie można stwierdzić podobną efektywność tofacytynibu, co pozostałych leków stosowanych obecnie w leczeniu WZJG. Profil bezpieczeństwa również był zbliżony dla ana-

lizowanych leków, przy czym istotne różnice odnotowano jedynie w przypadku szansy wystąpienia zapalenia zatok, która była istotnie wyższa po stronie tofacytynibu 5 mg w porównaniu do wedolizumabu podawanego co 8 tygodni, oraz szansy wystąpienia zakażeń ogółem, która była wyższa w porównaniu tofacytynibu 10 mg z wedolizumabem podawanym co 8 tygodni.

Leki biologiczne z grupy anty-TNF $\alpha$  (infliksymab) oraz wedolizumab są jedyną refundowaną w ramach programu lekowego opcją leczenia WZJG w grupie chorych po niepowodzeniu lub z nietolerancją leczenia konwencjonalnego stosowanego w terapii indukującej remisję lub jako leczenie podtrzymujące. Należy zauważyć, że u części chorych nie występuje odpowiedź na takie leczenie lub występuje wtórna utrata odpowiedzi na terapię np. na skutek wytworzenia przeciwciał (*Dalal 2015*). Dodatkowo leki te podawane są w formie infuzji dożylnych, co u części pacjentów, z uwagi na nieakceptowalną formę podania, może prowadzić do przerwania/zaniechania leczenia. W przebiegu WZJG obciążeniem dla chorych jest też większe niż w populacji ogólnej ryzyko rozwoju raka jelita grubego, szczególnie u osób, które zaczęły chorować w dzieciństwie i mają duży zasięg zmian zapalnych (*Rogler 2014*). Choroba często powoduje wycofanie się z życia zawodowego oraz społecznego.

Z uwagi na powyższe należy zauważyć, że **wciąż istnieje niezaspokojona potrzeba w zakresie dostępu do opcji terapeutycznych nie tylko zdolnych do szybkiego wywołania i podtrzymania remisji objawów choroby, ale także o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa i drodze podania.** Objęcie tofacytynibu finansowaniem w leczeniu WZJG po niepowodzeniu terapii standardowej zapewni chorym alternatywę dla infliksymabu lub wedolizumabu, w tym również w przypadku utraty skuteczności dotychczasowego leczenia biologicznego. Dodatkowo, obok zwiększenia dostępnych opcji terapeutycznych w tej grupie chorych, należy podkreślić możliwość zastosowania doustnego leczenia, w przeciwieństwie do konieczności podać dożylnych obecnie refundowanych leków biologicznych.

Na podstawie wykonanej analizy można stwierdzić, że tofacytynib charakteryzuje się co najmniej podobną i nie mniejszą skutecznością do leków aktualnie refundowanych w ramach programu lekowego leczenia ciężkiej postaci WZJG – infliksymabu i wedolizumabu. Przy tym wykazano porównywalne bezpieczeństwo stosowania tofacytynibu i leków aktualnie refundowanych. Kluczową zaletą tofacytynibu wobec pozostałych leków dostępnych dla pacjentów nieodpłatnie jest forma jego podania – produkt Xeljanz jako jedyny podawany jest doustnie; pozostałe leki podawane są w infuzji dożylnej. Ponadto lek ma inny mechanizm działania, co otwiera nowe możliwości terapeutyczne dla chorych na ciężką postać WZJG.

## 12 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

### Ograniczenia badań dla tofacytynibu:

- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących TOF z refundowanymi w polskich warunkach lekami biologicznymi w programie lekowym (IFX, VDZ). Z tego powodu konieczne było wykonanie porównania pośredniego przez wspólny komparator (placebo), które charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością.
- Warunkiem włączenia do polskiego programu lekowego jest ciężka postać choroby, definiowana jako wynik punktacji > 6 w skali Mayo. We włączonych badaniach klinicznych włączano chorych z punktacją  $\geq 6$  w skali Mayo oraz dodatkowo precyzowano, że w ocenie endoskopowej wynik punktacji powinien być  $\geq 2$ . Można to uznać za bardziej szczegółowe i obiektywne kryterium potwierdzające ciężkość objawów.
- Do programu lekowego włączani są pacjenci, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane. W odnalezionych badaniach klinicznych nie uwzględniono takiego kryterium włączenia, przy czym ograniczenie to dotyczy nie tylko TOF, ale także refundowanych obecnie leków biologicznych (IFX, VDZ). Ponadto należy zaznaczyć, że zgodnie z zapisami programu leczenie cyklosporyną jest niewskazane w przypadku wystąpienia ciężkiego rzutu WZJG w trakcie leczenia AZA lub 6-MP. Ponieważ do badań włączano chorych z ciężkimi objawami pomimo leczenia (kryterium niepowodzenia wcześniejszej terapii), można uznać, że pośrednio warunek ten został spełniony.
- Kryterium włączenia do programu lekowego jest niedostateczna odpowiedź/nietolerancja/przeciwwskazania do stosowania GKS i 6-MP lub AZA. Podobne kryterium włączenia przyjęto we wszystkich badaniach włączonych do analizy – wymagane było niepowodzeniem  $\geq 1$  wcześniejszego standardowego leczenia (rozumianego jako niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja GKS, 6-MP, AZA). Wyjątkiem było badanie *Sandborn 2012*, w którym nie wymagano wcześniejszego niepowodzenia leczenia, aczkolwiek u większości chorych stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia: anty-TNF (22%), GKS (25%), immunosupresantów (44%).
- Wg. programu lekowego odpowiedź na leczenie indukujące (kryterium włączenia do leczenia podtrzymującego) zdefiniowana jest jako zmniejszenie aktywności choroby o  $\geq 3$  punkty w skali Mayo. We włączonych badaniach (także tych dla VDZ uwzględnionych w porównaniu

pośrednim) kryterium włączenia do leczenia podtrzymującego było zmniejszenie punktacji w skali Mayo o  $\geq 3$  punkty i o  $\geq 30\%$  wartości wyjściowej (lub zmniejszenie punktacji w skali Mayo  $\geq 2$  punkty i o  $\geq 25\%$  wartości wyjściowej u pacjentów bez wyjściowej kolonoskopii – dodatkowo w *GEMINI I*) oraz zmniejszenie punktacji w podskali krwawienia z odbytu o  $\geq 1$  punkt lub punktacja w podskali krwawienia z odbytu  $\leq 1$ . Definicja przyjęta w badaniach jest zatem bardziej szczegółowa i obiektywna, zatem wyniki analizy klinicznej mogą mieć charakter konserwatywny.

- Wg ChPL u pacjentów, u których do 8 tygodnia nie uzyska się wystarczających korzyści terapeutycznych, leczenie indukujące dawką 10 mg dwa razy na dobę można przedłużyć o dodatkowe 8 tygodni (co daje łącznie 16 tygodni), a następnie dawkę należy zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym (przy czym zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego warunkiem kontynuacji jest odpowiedź kliniczna w 8 tygodniu). Także u niektórych pacjentów, na przykład u osób, u których leczenie anty-TNF zakończyło się niepowodzeniem, należy rozważyć kontynuację dawki 10 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym w celu utrzymania korzyści terapeutycznych. Pacjenci, u których stwierdzono zmniejszenie odpowiedzi na leczenie podtrzymujące tofacytynibem w dawce 5 mg, mogą odnieść korzyści ze zwiększenia dawki produktu do 10 mg. W badaniach *OCTAVE Induction* i *Sandborn 2012* nie oceniano możliwości wydłużenia leczenia indukującego. Podobnie w badaniu *OCTAVE Sustain* nie dopuszczano zmiany dawki TOF pomiędzy ramionami w trakcie trwania badania (randomizacja do dawki 5 mg lub 10 mg), tak więc brak jest danych na temat efektywności modyfikacji dawki TOF w czasie leczenia podtrzymującego.

#### Ograniczenia porównania pośredniego:

- Do badania *OCTAVE Sustain* włączano tylko pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie indukujące (zarówno z grupy PBO, jak i TOF), natomiast w badaniu *GEMINI I* do fazy leczenia podtrzymującego włączano jedynie pacjentów przyjmujących VDZ, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie. W badaniach dla IFX brak jest ścisłego rozgraniczenia na leczenie indukujące i podtrzymujące, wszyscy pacjenci kontynuowali przypisane początkowo leczenie przez cały okres obserwacji bez względu na to, czy uzyskali odpowiedź na leczenie. Jedynie w badaniu

*Kobayashi 2016* leczenie do 22 tyg. kontynuowali jedynie ci pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w 8 tyg., jednak wyniki oceny z 30 tyg. przedstawiono w stosunku do wszystkich pacjentów randomizowanych początkowo do grupy IFX. Tylko około połowa pacjentów (45% do 57%) kontynuujących leczenie IFX po 8 tyg. we włączonych badaniach uzyskała odpowiedź na leczenie w 8 tyg. W związku z tym tylko około połowa populacji z tych badań jest zgodna z kryteriami programu lekowego. Te różnice ograniczają możliwości porównania interwencji ocenianych w powyższych badaniach. Włączenie do fazy leczenia podtrzymującego jedynie tych pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie indukujące zwiększa prawdopodobieństwo tego, że porównanie pośrednie skuteczności interwencji wykaże wyższość TOF i VDZ nad IFX.

- W badaniu *OCTAVE Sustain* i *GEMINI I* pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukujące zostali poddani ponownej randomizacji, a w badaniach dla IFX pacjenci kontynuowali przypisane początkowo leczenie przez cały okres obserwacji (z ang. *treat through*).
- W badaniach *OCTAVE* ocena endoskopowa aktywności choroby była przeprowadzona zarówno przez poddanych zaślepieniu badaczy nie związanych z ośrodkiem badawczym (ocena centralna) jak i przez badaczy danego ośrodka (ocena lokalna). W innych badaniach nie podano informacji na temat udziału badaczy oceniających wyniki na poziomie centralnym, należy założyć, że ocena endoskopowa odbywała się tylko na poziomie oceny lokalnej. Jako bardziej wiarygodną w badaniach dla TOF przyjęto ocenę centralną i dlatego jej wyniki wykorzystano w analizie głównej w porównaniu pośrednim. Wyniki oceny lokalnej uwzględniono w analizie wrażliwości.
- W badaniach *OCTAVE Sustain* i *GEMINI I* przedstawiono wyjściową charakterystykę populacji rozpoczynającej leczenie podtrzymujące. Pomiędzy tymi badaniami występuje duża różnica w wyjściowym wyniku w skali Mayo. W badaniu *OCTAVE Sustain* podano wyniki oceny dokonanej po zakończeniu leczenia indukującego i uzyskaniu odpowiedzi na leczenie u włączonych pacjentów, a w badaniu *GEMINI I* najprawdopodobniej zaprezentowano wyniki dla pacjentów włączonych do leczenia podtrzymującego jednak pochodzące z oceny początkowej (przed leczeniem indukującym) co tłumaczy znacznie wyższe wartości wyjściowego wyniku w skali Mayo w badaniu *GEMINI I* niż w *OCTAVE Sustain* (około 8 w porównaniu do około 3 punktów).
- W badaniach dla IFX nie przedstawiono osobno charakterystyki populacji dla fazy leczenia podtrzymującego co wynika z konstrukcji tych badań (*treat through*).



- Okres leczenia i obserwacji w fazie leczenia podtrzymującego w poszczególnych badaniach był zróżnicowany. W badaniu *OCTAVE Sustain* czas leczenia wynosił 52 tyg., w badaniu *GEMINI I* i *ACT I* 46 tyg., a w badaniach *ACT II*, *Kobayashi 2016* i *Jiang 2015* 22 tyg.
- W badaniu *GEMINI I* do fazy leczenia podtrzymującego włączano także pacjentów przyjmujących VDZ w ramach kohorty 2 (*open label*), jeśli uzyskali oni odpowiedź na leczenie indukujące. Pacjenci z tego ramienia wiedzieli, że przyjmowali VDZ w fazie leczenia indukującego co mogło mieć wpływ na wyniki oceny skuteczności tej fazy, a także częściowo fazy leczenia podtrzymującego.
- Z powodu różnic w prezentacji danych dla oceny jakości życia w badaniach *OCTAVE*, *GEMINI I*, *ACT I* i *ACT II* oraz braku takich danych w pozostałych badaniach dla IFX porównanie pośrednie było możliwe tylko dla dwóch punktów końcowych (remisja IBDQ i klinicznie istotna zmiana IBDQ).
- W dostępnych publikacjach do badań *OCTAVE* nie przedstawiono wyników skuteczności leczenia podtrzymującego w zależności od wcześniejszego leczenia anty-TNF co uniemożliwia porównanie pośrednie w zakresie tych podgrup.
- We wszystkich włączonych badaniach wielkość próby była niewystarczająca, aby z odpowiednią mocą statystyczną wykazać różnice pomiędzy ramionami w występowaniu zdarzeń niepożądanych o niskiej zapadalności.

W badaniach dla IFX wcześniejsze stosowanie terapii anty-TNF było kryterium wykluczenia, a w próbach *Sandborn 2012*, *OCTAVE* i *GEMINI I* włączano pacjentów wcześniej leczonych anty-TNF, populacje poddano stratyfikacji ze względu na wcześniejszą terapię anty-TNF, a wyniki analizowano następnie również w podgrupach. W przeprowadzonym porównaniu pośrednim przedstawiono wyniki w grupach pacjentów wcześniej nie leczonych anty-TNF oraz po niepowodzeniu leczenia anty-TNF w miarę dostępności wyników.

## 13 Wnioski końcowe

Xeljanz (tofacytynib), jest silnym, selektywnym syntetycznym inhibitorem kinaz z rodziny JAK i poprzez swoje działanie moduluje odpowiedź immunologiczną i zapalną. Istotną zaletą tofacytynibu jest doustna droga jego stosowania, co stanowi znaczącą korzyść dla pacjentów w terapii przewlekłej, pozwalając uniknąć wlewów dożylnych. Odmienny mechanizm działania otwiera także nowe możliwości terapeutyczne dla chorych z ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego. W wiarygodnych badaniach z randomizacją i podwójnym zaślepieniem wykazano istotnie wyższą skuteczność kliniczną tofacytynibu w porównaniu do placebo zarówno w przypadku terapii indukującej, jak i leczeniu podtrzymującym, przy akceptowanym profilu bezpieczeństwa. W przypadku porównania z lekami biologicznymi obecnie refundowanymi w programie lekowym (wedolizumab, infliksymab) z uwagi na brak badań *head-to-head* konieczne było przeprowadzenie metaanalizy sieciowej. W ramach porównania pośredniego wykazano co najmniej podobną skuteczność kliniczną tofacytynibu w odniesieniu do leków biologicznych oraz porównywalne bezpieczeństwo.

## 14 Załączniki

### 14.1 Opis skal wykorzystanych w raporcie

#### 14.1.1 Narzędzie „risk of bias”

Narzędzie „*risk of bias*” Cochrane Collaboration służy do oceny błędu systematycznego (*bias*) związanego z uchybieniami protokołu badania klinicznego z randomizacją i jest wykonywana według 7 pytań odnoszących się do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego związanego z: doбором próby (*selection bias*) (2 pytania), znajomością stosowanej interwencji (*performance bias*) (1 pytanie), oceną punktów końcowych (*detection bias*) (1 pytanie), utratą pacjentów (*attrition bias*) (1 pytanie), selektywnym raportowaniem wyników (*reporting bias*) (1 pytanie) i innymi czynnikami (*other bias*) (1 pytanie). Każdemu z pytań przyporządkowana zostaje kategoria niskiego (*low risk*) lub wysokiego ryzyka (*high risk*), lub braku możliwości oceny ryzyka błędu systematycznego (*unclear risk*), wraz z uzasadnieniem oceny (Higgins 2017).

Tabela 206. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.

Pytanie	TAK ( <i>Low risk</i> )	NIE ( <i>High risk</i> )	NIEJASNE ( <i>Unclear risk</i> )	Uzasadnienie
<b>Błąd systematyczny doboru próby (<i>selection bias</i>)</b>				
Czy zastosowano odpowiednią metodę randomizacji?				
Czy metoda randomizacji została odpowiednio ukryta?				
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (<i>performance bias</i>)</b>				
Czy zastosowano odpowiednią metodę zaślepienia pacjentów i personelu medycznego? <sup>^</sup>				
<b>Błąd systematyczny oceny punktów końcowych (<i>detection bias</i>)</b>				
Czy zastosowano odpowiednią metodę zaślepienia osób zbierających i oceniających dane? <sup>^</sup>				
<b>Błąd systematyczny z utraty (<i>attrition bias</i>)</b>				
Czy stwierdzono brak wpływu utraty chorych na szacowany efekt interwencji? <sup>^</sup>				
<b>Błąd systematyczny selektywnego raportowania (<i>reporting bias</i>)</b>				
Czy opis wyników był zgodny z założeniami protokołu badania?				

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
<b>Błąd systematyczny związany z innymi czynnikami (other bias)</b>				

Czy stwierdzono brak innych źródeł błędów systematycznych?

<sup>^</sup> ocenę należy wykonać dla każdego głównego punktu końcowego lub grupy punktów końcowych.

### 14.1.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 207. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czy badanie opisano jako randomizowane?</li> <li>• Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?</li> <li>• Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?<sup>^</sup></li> </ul>
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy.</li> <li>• W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.</li> </ul>
Punkty można odjąć, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.</li> <li>• Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.</li> </ul>

<sup>^</sup> aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

### 14.1.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2012*).

Tabela 208. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

#### 14.1.4 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (Shea 2017) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawany mi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 209. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja</li> <li>• interwencja</li> <li>• komparator</li> <li>• punkty końcowe</li> </ul> ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i> ), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania?	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano $\geq 2$ bazy danych (od-	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych:

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	powiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone 2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność (≥ 80%‡), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa ≥ 0,80%‡
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja</li> <li>• interwencja</li> <li>• komparatory</li> <li>• punkty końcowe</li> </ul> metodykę badań ( <i>studies design</i> )	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych <sup>^</sup> : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania ( <i>study's setting</i> ) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique</i>	Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup ( <i>unconcealed allocation</i> ) oraz	<b>RCTs</b> Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz



Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		<b>nie-RCT</b>	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby ( <i>selection bias</i> )	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	-	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
		<b>RCTs</b>	
		-	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
		<b>nie-RCT</b>	
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	-	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji ( <i>publication bias</i> ) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa  $\geq 0,80$  wskazującego na dużą zgodność;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się

*Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane – ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej interwencji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zaleczone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

### 14.1.5 Skala Schroedera (skala Mayo)

W obrębie skali Schroedera (skali Mayo) oceniane są cztery domeny opisujące liczbę wypróżnień, obecność krwawienia z jelita grubego, endoskopowy obraz jelita oraz wynik badania lekarskiego i oceny stanu chorego przez lekarza (PGA, z ang. *Physician's Global Assessment*). Każdy parametr można ocenić w skali 0-3, gdzie wyższym wartościom przypisana jest bardziej aktywna postać choroby. Dodatkowo podczas oceny przez lekarza prowadzącego uwzględnia się ocenę samopoczucia chorego, jednak nie wpływa ona na zdefiniowaną 12 stopniową skalę punktacji (*D'Haens 2007*). Skala została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 210. Skala Mayo (*Gonciarz 2017*).

Podskala	Punktacja			
	0	1	2	3
liczba wypróżnień	prawidłowa	1–2/dobę powyżej normy dla danego chorego	3–4/dobę powyżej normy dla danego chorego	≥ 5/dobę powyżej normy dla danego chorego
krwawienie z jelita grubego	brak	śląd krwi w mniej niż połowie wypróżnień	krwawienie w większości wypróżnień	wypróżnienia głównie z krwią
endoskopowy obraz jelita	prawidłowy	niewielkie zatarcie siatki naczyniowej i kruchość śluzówki	zniesienie siatki naczyniowej, nadżerki, krwotoczność kontaktowa	krwotoczność spontaniczna
badanie lekarskie i ocena stanu chorego (ból brzucha, wydolność fizyczna)	stan prawidłowy	przebieg łagodny	przebieg średnio ciężki	przebieg ciężki

Interpretacja wyniku ogólnej powyższej skali różni się w poszczególnych publikacjach, jednak zwykle przyjmuje się podział:

- remisja: 0 pkt lub ≤ 2 pkt
- postać łagodna: 1-4 pkt lub 3-5 pkt,
- postać umiarkowana: 5-8 pkt lub 6-10 pkt
- ciężki rzut: 9-12 pkt lub ≥ 10 pkt (*Gonciarz 2017, Walsh 2014*).

### 14.1.6 Kwestionariusz Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)

Kwestionariusz *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) służy do oceny jakości życia chorych z perspektywy pacjenta. Jest to kwestionariusz służący do oceny jakości życia pacjentów z przewlekły-

mi zapalnymi chorobami jelit. Kwestionariusz obejmuje 32 pytania dotyczące 4 stref oceny jakości życia pacjentów: funkcjonowanie emocjonalne (pytania 3, 7, 11, 15, 19, 21, 23, 25, 27, 28, 30 i 31), symptomów jelitowych choroby (pytania 1, 5, 9, 13, 17, 20, 22, 24, 26, 29), sytuacji społecznej (pytania 4, 8, 12, 16, 32), ogólnego samopoczucia chorego oraz poziomu energii (pytania 2, 6, 10, 14, 18). Odpowiedź na każde pytanie oceniana jest w skali od 1 do 7, gdzie 1 oznacza obecność objawów bardzo nasilonych a 7 brak objawów/problemów. Wynik całkowity mieści się w zakresie 32-224 punktów. Im wyższy wynik całkowity osiągną przez pacjenta tym lepsza jakość życia (Bqk 2015, Naubauer 2009, Sandborn 2012). Istotne jest również przeprowadzenie oceny satysfakcji z leczenia za pomocą kwestionariusza *Inflammatory Bowel Disease Patient Related Treatment Impact Questionnaire* (IBD PRTI v2).

#### 14.1.7 Kwestionariusz SF-36 v2

Kwestionariusz SF-36 v2 ocenia osiem domen dotyczących zdrowia: funkcjonowanie fizyczne – ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego (z ang. *physical functioning*), wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne (z ang. *role physical*), ból (z ang. *bodily pain*), ogólne postrzeganie zdrowia (z ang. *general health*), wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne (z ang. *role emotional*), funkcjonowanie społeczne – ograniczenia z powodu problemów emocjonalnych lub ze zdrowiem fizycznym (z ang. *social functioning*), zdrowie psychiczne (z ang. *mental health*) i witalność (z ang. *vitality*). Poszczególne domeny zgrupowane są w dwie skale; fizyczną (z ang. *Physical Component Summary*, PCS) i psychiczną (z ang. *Mental Component Summary*, MCS). Wyniki przedstawiane są w skali 0 do 100, gdzie wyższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia chorych. Wyniki można również przedstawiać w formie wartości standaryzowanych do normy dla danej populacji.

## 14.2 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 211. Domeny narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizami.

<i>Bonovas 2017</i>	<i>Paschos 2018</i>	<i>Paschos 2018a</i>	<i>Singh 2018</i>	<i>Trigo-Vicente 2018</i>	<i>Coskun 2013</i>	<i>Danese 2018</i>	<i>White 2018</i>
<b>Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]</b>							
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
<b>Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]</b>							
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO		NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
<b>Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]</b>							
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO			
Włączono wyłącznie RCT bez uzasadnienia.	Włączono wyłącznie RCT bez uzasadnienia.	Włączono wyłącznie RCT bez uzasadnienia.	Włączono wyłącznie RCT bez uzasadnienia.	Włączono wyłącznie RCT bez uzasadnienia.	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
<b>Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]</b>							
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
					Przeszukano jedynie bazę <i>Pubmed</i> .	Przeszukano jedynie bazę <i>Pubmed</i> .	Przeszukano jedynie bazę <i>Pubmed</i> i <i>Medline</i> .
<b>Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]</b>							
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO						
Uznano, że skro ekstrakcję przeprowadzało 2 analityków, włączenie badań musiało zostać przeprowadzone na tej samej zasadzie.	Uznano, że skro ekstrakcję przeprowadzało 2 analityków, włączenie badań musiało zostać przeprowadzone na tej samej zasadzie.	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
					Nie podano takich informacji.	Nie podano takich informacji.	Nie podano takich informacji.
<b>Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]</b>							
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
			Nie podano takich informacji.	Nie podano takich informacji.	Nie podano takich informacji.	Nie podano takich informacji.	Nie podano takich informacji.
<b>Dostarczenie listy i uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań czytanych w pełnym tekście [pyt. 7]</b>							
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
<b>Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]</b>							
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO

Bonovas 2017	Paschos 2018	Paschos 2018a	Singh 2018	Trigo-Vicente 2018	Coskun 2013	Danese 2018	White 2018
--------------	--------------	---------------	------------	--------------------	-------------	-------------	------------

Odpowiednia technika oceny RoB w każdym z włączonych do PS badania pierwotnym [pyt. 9], związanych w szczególności z:

dla badań RCT:

zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem

SPEŁNIONO							
Oceę RoB przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i> , uwzględniającym analizę: randomizacji, ukrycia alokacji do grup, zaślepienia, niekompletności danych, selektywności raportowanych wyników oraz innych czynników mogących powodować błąd systematyczny.	<b>SPEŁNIONO</b> Ocenę RoB przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia <i>Cochrane Risk of Bias Tool</i> , uwzględniającym analizę: randomizacji, ukrycia alokacji do grup, zaślepienia, niekompletności danych oraz selektywności raportowanych wyników.	<b>SPEŁNIONO</b> Oceniono RoB przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia <i>Cochrane Risk of Bias Tool</i> .	<b>SPEŁNIONO</b> Ocenę RoB przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia <i>Cochrane Risk of Bias Tool</i> .	<b>SPEŁNIONO</b> Oceniono RoB przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia <i>Cochrane Risk of Bias Tool</i> .	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Brak oceny jakości metodologicznej badań.	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Brak oceny jakości metodologicznej badań.	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Brak oceny jakości metodologicznej badań.

#### Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]

<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b> Podano ogólnie, że badania były sponsorowane ( <i>industry funding</i> ).	<b>SPEŁNIONO</b> W dyskusji podano ogólnie, że badania były sponsorowane przez firmy farmaceutyczne ( <i>funded by pharmaceutical companies</i> ).	<b>SPEŁNIONO</b> Podano ogólnie, że badania były sponsorowane ( <i>industry-sponsored</i> ).	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
----------------------	---	---	---	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

#### Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]

<b>SPEŁNIONO</b> W opracowaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie za pomocą testu Q Cochrane z poziomem istotności $p=0,10$ . Dodatkowo analizowaną ją za pomocą testu $I^2$ , przyjmując następującą ocenę heterogeniczności:  <30% – niska ( <i>low</i> )	<b>SPEŁNIONO</b> W opracowaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie za pomocą testu $I^2$ . Wartość >50% uznawano za poważną ( <i>considerable</i> ) heterogeniczność.	<b>SPEŁNIONO</b> W opracowaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie za pomocą testu $I^2$ oraz wariancji między badaniami w ocenie heterogeniczności ( $\tau^2$ ) dla całej sieci.	<b>SPEŁNIONO</b> W opracowaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie za pomocą testu $I^2$ . Wartość >50% uznawano za znaczącą ( <i>substantial</i> ) heterogeniczność.	<b>SPEŁNIONO</b> W opracowaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie za pomocą testu $I^2$ .	Nie dotyczy. Przegląd bez metaanalizy.	Nie dotyczy. Przegląd bez metaanalizy.	Nie dotyczy. Przegląd bez metaanalizy.
---	--	--	--	---	--	--	--

Bonovas 2017	Paschos 2018	Paschos 2018a	Singh 2018	Trigo-Vicente 2018	Coskun 2013	Danese 2018	White 2018
30–59% – umiarkowana 60–75% – znacząca ( <i>substantial</i> ) >75% – poważna ( <i>considerable</i> ).							

### Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]

SPEŁNIONO							
SPEŁNIONO		SPEŁNIONO		SPEŁNIONO		SPEŁNIONO	
Większość badań uwzględnionych w analizie ma ocenę RoB uznaną za niską.		Dwa z trzech badań uwzględnionych w analizie ma ocenę RoB uznaną za niską.		Wskazano, że wśród włączonych badań, 4 charakteryzowała niejasna ocena błędu systematycznego z uwagi na brakujące dane oraz odsetek wykluczeń na końcu okresu leczenia indukującego. W przypadku 6 badań ryzyko uznano za niskie, w jednym za wysokie (wysoki odsetek chorych przerywających badanie). W ramach oceny terapii podtrzymującej we wszystkich badaniach ryzyko błędu systematycznego uznano za wysokie (niski odsetek chorych kończących okres obserwacji oraz znaczące różnice między grupami interwencji).		RoB włączonych badań uznano za niski.	
						Z wyłączeniem jednego badania (niejasna metoda randomizacji oraz oceny ukrycia alokacji do grup), RoB większości analizowanych prób uznano za niski.	
						Nie dotyczy. Przegląd bez metaanalizy.	
						Nie dotyczy. Przegląd bez metaanalizy.	
						Nie dotyczy. Przegląd bez metaanalizy.	

### Odniesienie się w czasie interpretacji/dyskusji wyników do RoB [pyt. 13]

SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Większość badań uwzględnionych w analizie ma ocenę RoB uznaną za niską. Dodatkowo autorzy opracowania zaznaczyli, że ewentualne	W tabeli podsumowującej wyniki ryzyko błędu systematycznego nie uznano za poważne ( <i>not serious</i> ).	W dyskusji odniesiono się od oceny CINE-MA ( <i>Confidence in Network Meta-Analysis</i> ), która uwzględnia między innymi ocenę błędu	Nie odniesiono się do RoB w czasie interpretacji/dyskusji wyników.	Z wyłączeniem jednego badania (niejasna metoda randomizacji oraz oceny ukrycia alokacji do grup), RoB większości	Brak oceny jakości metodologicznej badań.	Brak oceny jakości metodologicznej badań.	Brak oceny jakości metodologicznej badań.



<i>Bonovas 2017</i>	<i>Paschos 2018</i>	<i>Paschos 2018a</i>	<i>Singh 2018</i>	<i>Trigo-Vicente 2018</i>	<i>Coskun 2013</i>	<i>Danese 2018</i>	<i>White 2018</i>
<p>czynniki zakłócające (np. wiek czy czas trwania choroby) zostały dobrze zbalansowane w badaniach na skutek procesu randomizacji oraz, że badania uwzględnione w opracowaniu były homogenne pod względem metodyki oraz populacji pacjentów. Wskazano natomiast, że w przypadku oceny terapii podtrzymującej za wysoki uznano błąd systematyczny wynikający z niekompletności otrzymanych wyników. Podkreślono, że podczas metaanalizy sieciowej zastosowana w badaniach randomizacja może nie być wystarczająca do zniwelowania np. różnic populacyjnych i może powodować modyfikacje obserwowanych efektów leczenia. Zaznaczono, że publikacje pochodzą z zakresu lat 2005-2017, skąd mogą wynikać różnice w historii leczenia.</p>		<p>systematycznego, heterogeniczności i ograniczeń włączonych badań.</p>		<p>analizowanych prób uznano za niski.</p>			

**Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]**

<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
Większość badań uwzględnionych w analizie ma ocenę RoB uznaną za niską. Dodatkowo autorzy opracowania zaznaczyli, że ewentualne	Autorzy zaznaczyli, że wszystkie przeprowadzone analizy wykazały niski stopień heterogeniczności, a włączone badania były homogenne pod	Ocena obu parametrów analizujących heterogeniczność wykazała, że jest ona niska. Autorzy zaznaczyli jednak, że z uwagi na małą	W dyskusji autorzy przedstawili szeroko heterogeniczność zarówno badań, jak i analiz, obserwowane w opracowaniu.	Autorzy wskazali, że we wszystkich analizowanych zmiennych heterogeniczność była niska ( $I^2 \leq 10\%$ ) i nie stwierdzono innych niespój-	Brak takiej oceny.	Brak takiej oceny.	Brak takiej oceny.

Bonovas 2017	Paschos 2018	Paschos 2018a	Singh 2018	Trigo-Vicente 2018	Coskun 2013	Danese 2018	White 2018
<p>czynniki zakłócające (np. wiek czy czas trwania choroby) zostały dobrze zbalansowane w badaniach na skutek procesu randomizacji oraz, że badania uwzględnione w opracowaniu były homogenne pod względem metodyki oraz populacji pacjentów. Wskazano natomiast, że w przypadku oceny terapii podtrzymującej za wysoki uznano błąd systematyczny wynikający z niekompletności otrzymanych wyników. Podkreślono, że w przypadku metaanalizy sieciowej zastosowana w badaniach randomizacja może nie być wystarczająca do zniwelowania np. różnic populacyjnych i może powodować modyfikacje obserwowanych efektów leczenia. Zaznaczono, że publikacje pochodzą z zakresu lat 2005-2017, skąd mogą wynikać różnice w historii leczenia.</p>	<p>względem metodyki, definicji wyników, jak i charakterystyk pacjentów.</p>	<p>liczbę badań oszacowanie niejednorodności może być niedokładne.</p>		<p>ności.</p>			

#### Ocena RoB publikacji (z ang. *Publication Bias*) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]

SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO			
<p>Nie wykonano wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i>) i nie przedyskutowano jego wpływu na wyniki przeglądu, ale zaznaczono, że było to for-</p>	<p>Zaplanowano wizualną ocenę ryzyka błędu publikacji za pomocą wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i>) oraz testu Eggera. Zaznaczono</p>	<p>Zaplanowano ocenę ryzyka błędu publikacji za pomocą wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i>). Taka ocena była możliwa (z uwagi</p>	<p>Zaplanowano ocenę ryzyka błędu publikacji za pomocą wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i>). Autorzy zaznaczyli jednak, że za małą liczbą badań w poszcze-</p>	<p>Nie zaplanowano ani nie wykonano wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i>) i nie przedyskutowano jego wpływu na wyniki</p>	<p>Nie dotyczy. Przegląd bez metaanalizy.</p>	<p>Nie dotyczy. Przegląd bez metaanalizy.</p>	<p>Nie dotyczy. Przegląd bez metaanalizy.</p>

<i>Bonovas 2017</i>	<i>Paschos 2018</i>	<i>Paschos 2018a</i>	<i>Singh 2018</i>	<i>Trigo-Vicente 2018</i>	<i>Coskun 2013</i>	<i>Danese 2018</i>	<i>White 2018</i>
malnie niemożliwe z uwagi na to, że w poszczególnych porównaniach uwzględniono zbyt małą liczbę badań.	jednak, że było to formalnie niemożliwe z uwagi na to, że w poszczególnych porównaniach uwzględniono zbyt małą liczbę badań.	na odpowiednią liczbę badań) jedynie w przypadku oceny zmiany punktacji IBDQ.	gólnych porównaniach uniemożliwiła przeprowadzenie takiej wiarygodnej analizy.	przeгляdu.			

Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]

SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
KRYTYCZNIE NISKA	NISKA	NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

## 14.3 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	
<b>TOF vs PBO: OCTAVE Induction 1 (NCT01465763), OCTAVE Induction 2 (NCT01458951), OCTAVE Sustain (NCT01458574), OCTAVE Open (NCT01470612)</b>	
<b>Mahadevan 2018</b>	Mahadevan U, Dubinsky MC, Su C, Lawendy N, Jones TV, Marren A, Zhang H, Graham D, Clowse MEB, Feldman SR, Baumgart DC. Outcomes of Pregnancies With Maternal/Paternal Exposure in the Tofacitinib Safety Databases for Ulcerative Colitis. <i>Inflamm Bowel Dis</i> 2018
<b>Motoya 2018</b>	Motoya S, Watanabe M, Kim HJ, Kim YH, Han DS, Yuasa H, Tabira J, Isogawa N, Arai S, Kawaguchi I, Hibi T. Corrigendum: Tofacitinib induction and maintenance therapy in East Asian patients with active ulcerative colitis: subgroup analyses from three phase 3 multinational studies. <i>Intest Res</i> 2018; 16(3):499-501
<b>Motoya 2018a</b>	Motoya S, Watanabe M, Kim HJ, Kim YH, Han DS, Yuasa H, Tabira J, Isogawa N, Arai S, Kawaguchi I, Hibi T. Tofacitinib induction and maintenance therapy in East Asian patients with active ulcerative colitis: subgroup analyses from three phase 3 multinational studies. <i>Intest Res</i> 2018; 16(2):233-245
<b>Panés 2018</b>	Panés J, Vermeire S, Lindsay JO, Sands BE, Su C, Friedman G, Zhang H, Yarlas A, Bayliss M, Maher S, et al. Tofacitinib in Patients with Ulcerative Colitis: health-Related Quality of Life in Phase 3 Randomised Controlled Induction and Maintenance Studies. <i>Journal of crohn's &amp; colitis</i> 2018; 12(2):145-156.
<b>Pfizer 2016</b>	PFIZER INC. Public Disclosure Synopsis. Protocol A3921094 – 16 May 2016 – Final. Dostępne online pod adresem: <a href="https://www.pfizer.com/sites/default/files/clinical%20trials/csr%20synopsis/A3921094%20Public%20Disclosure%20Synopsis.pdf">https://www.pfizer.com/sites/default/files/clinical%20trials/csr%20synopsis/A3921094%20Public%20Disclosure%20Synopsis.pdf</a> Data ostatniego dostępu: 22.11.2018
<b>Pfizer 2016a</b>	PFIZER INC. Public Disclosure Synopsis. Protocol A3921095 – 16 May 2016 - Final. Dostępne online pod adresem: <a href="https://www.pfizer.com/sites/default/files/clinical%20trials/csr%20synopsis/A3921095%20Public%20Disclosure%20Synopsis.pdf">https://www.pfizer.com/sites/default/files/clinical%20trials/csr%20synopsis/A3921095%20Public%20Disclosure%20Synopsis.pdf</a> Data ostatniego dostępu: 22.11.2018
<b>Pfizer 2017</b>	PFIZER INC. Public Disclosure Synopsis. Protocol A3921096 – 14 February 2017 – Final. Dostępne online pod adresem: <a href="https://www.pfizer.com/sites/default/files/clinical%20trials/csr%20synopsis/A3921096%20Public%20Disclosure%20Synopsis.pdf">https://www.pfizer.com/sites/default/files/clinical%20trials/csr%20synopsis/A3921096%20Public%20Disclosure%20Synopsis.pdf</a> Data ostatniego dostępu: 22.11.2018
<b>Sandborn 2017</b>	Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, Danese S, Feagan BG, Reinisch W, Niezychowski W, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. <i>New England journal of medicine</i> 2017; 376(18):1723-1736
<b>Sandborn 2018</b>	Sandborn WJ, Panes J, D'Haens GR, Sands BE, Su C, Moscariello M, Jones T, Pedersen R, Friedman GS, Lawendy N, Chan G. Safety of Tofacitinib for Treatment of Ulcerative Colitis, Based on 4.4 Years of Data From Global Clinical Trials. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> 2018.
<b>Winthrop 2018</b>	Winthrop KL, Melmed GY, Vermeire S, Long MD, Chan G, Pedersen RD, Lawendy N, Thorpe AJ, Nduaka CI, Su C. Herpes Zoster Infection in Patients With Ulcerative Colitis Receiving Tofacitinib. <i>Inflamm Bowel Dis</i> 2018
<b>Chiorean 2018 (doniesienie)</b>	Chiorean M, Rubin DT, Lowenberg M, Gisbert JP, Tsilkos K, Quirk D, Salese L, Zhang H, Woodworth DA, Su C. Improvement in physician's global assessment within 2 weeks in patients with

Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bez-pieczęństwa	
<i>konferencyjne)</i>	ulcerative colitis treated with tofacitinib. United European Gastroenterology Journal 2018, Vol. 6(8S) A135–A747.
<b>Colombel 2017</b> <i>(doniesienie konferencyjne)</i>	Colombel JF, Reinisch W, Osterman MT, Thorpe AJ, Nduaka CI, Zhang H, Lawendy N, Friedman G, Su C. P-015 Maintenance of Remission with Tofacitinib in Patients With Ulcerative Colitis: Subpopulation Analysis from an Open-Label, Long-Term Extension Study
<b>Colombel 2018</b> <i>(doniesienie konferencyjne)</i>	Colombel JF, Reinisch W, Osterman MT, Thorpe AJ, Nduaka CI, Zhang H, Lawendy N, Friedman GS, Su C. Maintenance of remission with tofacitinib in patients with ulcerative colitis: subpopulation analysis from an open-label, long-term extension study. United European Gastroenterology Journal 2018, Vol. 6(8S) A135–A747.
<b>D’Haens 2016</b> <i>(doniesienie konferencyjne)</i>	D’Haens GR, Sands BE, Sandborn WJ, Hibi T, Su C, Niezychowski W, Ghosh S, Zhang H, Yu D, Woodworth D, Healey P, Marren A, J. Panes J. OP106 Tofacitinib has induction efficacy in moderately to severely active ulcerative colitis, regardless of prior TNF inhibitor therapy. United European Gastroenterology Journal 4(5S) A1–A156
<b>Feagan 2016</b> <i>(doniesienie konferencyjne)</i>	Feagan BG, Vermeire S, Reinisch W, Sandborn WJ, Tarabar D, Niezychowski W, Su C, Zhang H, Woodworth D, Yu D, Sands BE. P0306 Tofacitinib for induction therapy in patients with active ulcerative colitis in two phase 3 clinical trials: results by local and central endoscopic assessments. United European Gastroenterology Journal 4(5S) A157–A720
<b>Feagan 2017b</b> <i>(doniesienie konferencyjne)</i>	Feagan BG, Vermeire S, Sandborn WJ, Reinisch W, Panes J, Tarabar D, Su C, Niezychowski W, Zhang H, Friedman G, Woodworth D, Sands BE. Tofacitinib for maintenance therapy in patients with active ulcerative colitis in the Phase 3 OCTAVE Sustain trial: results by local and central endoscopic assessments. United European Gastroenterology Journal 2017, Vol. 5(5S) A1–A16
<b>Feagan 2018</b> <i>(doniesienie konferencyjne)</i>	Feagan BG, Dubinsky MC, Lukas M, Quirk D, Nduaka CI, Maller E, Lawendy N, Kayhan C, Wang W, Chan G, Su C. DOP027 Efficacy and safety of an additional 8 weeks of tofacitinib induction therapy: Results of the OCTAVE open study for tofacitinib 8-week induction non-responders.
<b>Lichtenstein 2017</b> <i>(doniesienie konferencyjne)</i>	Lichtenstein GR, Loftus Jr EV, Bloom S, Lawendy N, Friedman G, Zhang H, Wang W, Thorpe AJ, Nduaka C, Su C. OP095 Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in treatment of ulcerative colitis: open-label, long-term extension study. United European Gastroenterology Journal 2017, Vol. 5(5S) A1–A16
<b>Lichtenstein 2018</b> <i>(doniesienie konferencyjne)</i>	Lichtenstein GR, Ciorba MA, Rogler G, Quirk D, Nduaka CI, Pedersen RD, Lawendy N, Chan G, Su C, Panés J. DOP025 Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis: analysis of malignancy rates from the OCTAVE clinical programme
<b>Lichtenstein 2018a</b> <i>(doniesienie konferencyjne)</i>	Lichtenstein GR, Loftus EV, Bloom S, Lawendy N, Chan G, Friedman GS, Zhang H, Wang W, Thorpe AJ, Nduaka CI, Su C. Tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, in the treatment of ulcerative colitis: an interim analysis of an open-label, long-term extension study with up to 4.9 years of treatment. United European Gastroenterology Journal 2018, Vol. 6(8S) A135–A747.
<b>Panés 2018a</b> <i>(doniesienie konferencyjne)</i>	Panés J, Bressler B, Colombel JF, Lawendy N, Maller E, Zhang H, Woodworth DA, Chan G, Salese L, Su C. P516 Efficacy and safety of tofacitinib retreatment for ulcerative colitis after treatment interruption: Results from the OCTAVE clinical trials.
<b>Sands 2018</b> <i>(doniesienie konferencyjne)</i>	Sands BE, Moss AC, Armuzzi A, Marshall JK, Lindsay JO, Sandborn WJ, Danese S, Tsilkos K, Lawendy N, Zhang H, Friedman GS, Chan G, Krichbaum DW, Su C. Efficacy and safety of dose escalation to tofacitinib 10 mg BID for patients with ulcerative colitis following loss of response on tofacitinib 5 mg BID maintenance therapy: results from OCTAVE Open. Presentation Number: Sa1761
<b>Winthrop 2018a</b> <i>(doniesienie)</i>	Winthrop KL, Loftus Jr. EV, Baumgart DC, Reinisch W, Thorpe AJ, Nduaka CI, Lawendy N, Chan G, Pedersen RD, Friedman GS, Su C. P487 Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis:

**Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bez-pieczętstwa**

**konferencyjne)** Analysis of infection rates from the OCTAVE clinical programme

**TOF vs PBO: badanie Sandborn 2012 (NCT00787202)**

**Panés 2015** Panés J, Su C, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Mamolo C, Healey P. Randomized trial of tofacitinib in active ulcerative colitis: Analysis of efficacy based on patient-reported outcomes. BMC Gastroenterol 2015; 15(1)

**Pfizer 2014** PFIZER INC. Public Disclosure Synopsis. Protocol A3921063 – 24 November 2014 – Final. Dostępne online pod adresem: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2008-004564-40/1/2700>  
Data ostatniego dostępu: 22.11.2018

**Sandborn 2012** Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, Niezychowski W. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. N Engl J Med 2012; 367(7):616-624

**Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim**
**IFX vs PBO: ACT-1 (NCT00036439) i ACT-2 (NCT00096655) oraz fazy wydłużone tych badań**

**Feagan 2007** Feagan BG, Reinisch W, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Yan S, Eisenberg D, Bala M, Johans J, Olson A, Hanauer SB. The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. Am J Gastroenterol 2007; 102(4):794-802

**Rutgeerts 2005** Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johans J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2005; 353(23):2462-2476

**Sandborn 2009** Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johans J, Lu J, Horgan K, Rachmilewitz D, Hanauer SB, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. Gastroenterology 2009; 137(4):1250-60; quiz 1520

**Reinisch 2012** Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Blank M, Lang Y, et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. Inflammatory bowel diseases 2012; 18(2):201-211

**IFX vs PBO: Kobayashi 2016 (Japic CTI-060298)**

**Kobayashi 2016** Kobayashi T, Suzuki Y, Motoya S, Hirai F, Ogata H, Ito H, Sato N, Ozaki K, Watanabe M, Hibi T. First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis-results from a multicenter prospective randomized controlled trial and its post hoc analysis. J Gastroenterol 2016; 51(3):241-251

**IFX vs PBO: Jiang 2015**

**Jiang 2015** Jiang XL, Cui HF, Gao J, Fan H. Low-dose Infliximab for Induction and Maintenance Treatment in Chinese Patients With Moderate to Severe Active Ulcerative Colitis. J Clin Gastroenterol 2015; 49(7):582-588

**VDZ vs PBO: GEMINI 1 (NCT00783718)**

**Feagan 2017** Feagan BG, Patel H, Colombel JF, Rubin DT, James A, Mody R, Lasch K. Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomised GEMINI 1 trial. Aliment Pharmacol Ther 2017; 45(2):264-275

### Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bez-pieczęństwa

<b>Feagan 2017a</b>	Feagan BG, Rubin DT, Danese S, Vermeire S, Abhyankar B, Sankoh S, James A, Smyth M. Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> 2017; 15(2):229-239.e5
<b>Feagan 2013</b>	Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. <i>New England journal of medicine</i> 2013; 369(8):699-710
<b>Lam 2014</b>	Lam MC, Bressler B. Vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease: results and implications of GEMINI studies. <i>Immunotherapy</i> 2014; 6(9):963-971

## 14.4 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Xu Z, Marano CW, Johans J, Zhou H, Davis HM, Cornillie F, et al. Association between serum concentration of infliximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 147(6):1296-1307.e5

Arijs I, De Hertogh G, Lemmens B, Van Lommel L, de Bruyn M, Vanhove W, Cleyne I, Machiels K, Ferrante M, Schuit F, et al. Effect of vedolizumab (anti-24β7-integrin) therapy on histological healing and mucosal gene expression in patients with UC. *Gut* 2018; 67(1):43-52

Armuzzi A, De Pascalis B, Lupascu A, Fedeli P, Leo D, Mentella MC, Vincenti F, Melina D, Gasbarrini G, Pola P, et al. Infliximab in the treatment of steroid-dependent ulcerative colitis. *European review for medical and pharmacological sciences* 2004; 8(5):231-233

Bratasiuk AM, Niroda AI. Efficiency comparison of tofacitinib and budesonid in treatment of nonspecific ulcerative colitis. *Wiad Lek* 2017; 70(2):241

Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, Marano CW, Strauss R, Oddens BJ, Feagan BG, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011; 141(4):1194-1201

Feagan BG, Bhayat F, Khalid M, Blake A, Travis SPL. Respiratory Tract Infections in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Safety Analyses From Vedolizumab Clinical Trials. *J Crohns Colitis* 2018; 12(8):905-919

Feagan BG, Lasch K, Lissos T, Cao C, Wojtowicz AM, Khalid JM, Colombel JF. Rapid response to vedolizumab therapy in

Brak poszukiwanych punktów końcowych – w publikacji przedstawiono wyniki dodatkowej analizy do randomizowanych badań ACT-1, ACT-2; porównywano odpowiedź kliniczną, wpływ leczniczy na błonę śluzową okrężnicy i remisję kliniczną w zależności od stężenia infliksimabu w surowicy krwi; analizą objęto jedynie pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną infuzję infliksymabu, brak porównania z grupą placebo

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badań GEMINI 1 i GEMINI LTS: ocena wpływu vedolizumabu na proces gojenia histologicznego i endoskopowego śluzówki oraz zmianę ekspresji genów śluzówki przed i po zastosowaniu leku, brak porównania z grupą placebo.

Niewłaściwy komparator - w badaniu w ramieniu kontroli stosowano metyloprednizolon w dawce dziennej 0,7-1 mg/kg masy ciała w okresie 1 tygodnia z następnym zmniejszeniem dawki do minimalnej dawki pozwalającej utrzymać remisję objawów.

Abstrakt doniesienia konferencyjnego.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena związku wyników długoterminowych (konieczności przerowadzenia kolektomii, remisji objawowej, remisji objawowej z uniezależnieniem od kortykosteroidoterapii, uniezależnienia od kortykosteroidoterapii, gojenia śluzówki) z wynikiem oceny endoskopowej wg skali Mayo w 8 tygodniu po leczeniu indukującym infliksymabem; w publikacji przedstawiono łącznie wyniki dla chorych przyjmujących infliksymab w dawce 5 i 10 mg/kg masy ciała (zgodnie z ChPL dopuszczalna dawka wynosi 5 mg/kg masy ciała).

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badań GEMINI 1, GEMINI 2 i GEMINI LTS: ocena częstości występowania zakażeń dróg oddechowych podczas terapii wedolizumabem.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badań GEMINI 1, GEMINI 2 i GEMINI 3: ocena średniej

biologic-naive patients with inflammatory bowel diseases. Clin Gastroenterol Hepatol 2018

Florholmen J, Overland G, Olsen T, Rismo R, Cui G, Christiansen I, Paulssen EJ, Goll R. Short-and long-term clinical outcomes of infliximab in fulminant ulcerative colitis. 2011

Gavalas E, Kountouras J, Stergiopoulos C, Zavos C, Gisakis D, Nikolaidis N, Giouleme O, Chatzopoulos D, Kapetanakis N. Efficacy and safety of infliximab in steroid-dependent ulcerative colitis patients. Hepato-gastroenterology 2007; 54(76):1074-1079

Gustavsson A, Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, Vilien M, Ström M, Verbaan H, et al. Clinical trial: colectomy after rescue therapy in ulcerative colitis - 3-year follow-up of the Swedish-Danish controlled infliximab study. Alimentary pharmacology & therapeutics 2010; 32(8):984-989

Hanauer S, Panaccione R, Danese S, Cheifetz A, Reinisch W, Higgins PDR, Woodworth DA, Zhang H, Friedman GS, Lawendy N, Quirk D, Nduaka CI, Su C. Tofacitinib Induction Therapy Reduces Symptoms Within 3 Days for Patients with Ulcerative Colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2018

Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, Vilien M, Ström M, Danielsson A, Verbaan H, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. Gastroenterology 2005; 128(7):1805-1811

Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, Zerbib F, Savoye G, Nachury M, Moreau J, Delchier JC, Cosnes J, Ricart E, Dewit O, Lopez-Sanroman A, Dupas JL, Carbonnel F, Bommelaer G, Coffin B, Roblin X, Van Assche G, Esteve M, Farkkila M, Gisbert JP, Marteau P, Nahon S, de Vos M, Franchimont D, Mary JY, Colombel JF, Lemann M. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. Lancet 2012; 380(9857):1909-1915

Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, Zerbib F, Savoye G, Vuitton L, Moreau J, Amiot A, Cosnes J, Ricart E, Dewit O, Lopez-Sanroman A, Fumery M, Carbonnel F, Bommelaer G, Coffin B, Roblin X, van Assche G, Esteve M, Farkkila M, Gisbert JP, Marteau P, Nahon S, de Vos M, Lambert J, Mary JY, Louis E. Long-term outcome of patients with steroid-refractory acute severe UC treated with ciclosporin or infliximab. Gut 2018; 67(2):237-243

Loftus EV, Colombel J-F, Feagan BG, Vermeire S, Sandborn WJ, Sands BE, Danese S, D'Haens GR, Kaser A, Panaccione R,

procentowej zmiany wyniku oraz odsetków chorych uzyskujących predefiniowane wartości dla domen skali Mayo oceniających krwawienie z odbytu oraz liczbę wypróżnień w 2, 4 i 6 tygodniu terapii wedolizumabem, a także ocena czynników związanych z wczesnym wystąpieniem odpowiedzi na leczenie

Niewłaściwa populacja - do badania włączano chorych z ciężkim WZIG o przebiegu piorunującym (*fulminant*); dodatkowo w badaniu w ramieniu interwencji stosowano ifliksymab w dawce 5 mg/kg masy ciała w skojarzeniu z prednizololem podawanym dożylnie.

Niewłaściwy rodzaj badania – czasopismo zakończyło działalność; brak dostępu do publikacji.

Niewłaściwa populacja - do badania włączono populację chorych z ciężkim rzutem (*acute severe*) WZIG, steroidoopornych; dodatkowo w badaniu w ramieniu interwencji stosowano ifliksymab w dawce 5 mg/kg masy ciała w skojarzeniu z steroidem podawanym dożylnie.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badań *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2*; w publikacji zaprezentowano wyniki oceny częstości oddawania stolca oraz wyniku dla domeny oceniającej krwawienie z odbytnicy w okresie pierwszych 15 dni leczenia tofacytynibem, w podgrupach wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie lub wyjściowe stężenie CRP.

Niewłaściwa populacja -do badania włączono populację chorych z ciężkim rzutem (*acute severe*) WZIG, steroidoopornych; dodatkowo w badaniu w ramieniu interwencji stosowano infliksymab w dawce 5 mg/kg masy ciała w skojarzeniu z steroidem podawanym dożylnie.

Niewłaściwa populacja - do badania włączono populację chorych z ciężkim rzutem (*acute severe*) WZIG, steroidoopornych; Niewłaściwy komparator; w badaniu w ramieniu kontroli stosowano podawaną dożylnie cyklosporynę A w dawce 2 mg/kg masy ciała;

Niewłaściwa populacja - do badania włączono populację chorych z ciężkim rzutem (*acute severe*) WZIG, steroidoopornych; dodatkowo w badaniu w ramieniu kontroli stosowano podawaną dożylnie cyklosporynę A w dawce 2 mg/kg masy ciała.

Niewłaściwy rodzaj badania - badanie jednoramienne, bez zaślepienia; w publikacji przedstawiono wyniki oceny długo-



- et al. Long-term efficacy of vedolizumab for ulcerative colitis. *Journal of crohn's & colitis* 2017; 11(4):400-411
- Mshimesh BAR. Efficacy and safety of adalimumab versus infliximab in patients suffered from moderate to severe active ulcerative colitis. *Asian J Pharm Clin Res* 2017; 10(3):300-307
- Mukherjee A, Hazra A, Smith MK, Martin SW, Mould DR, Su C, Niezychowski W. Exposure-response characterization of tofacitinib efficacy in moderate to severe ulcerative colitis: Results from a dose-ranging phase 2 trial. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84(6):1136-1145
- Ochsenkuhn T, Sackmann M, Goke B. Infliximab for acute, not steroid-refractory ulcerative colitis: a randomized pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16(11):1167-1171
- Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, van Hoogstraten HJ, Chen AC, Zheng H, Danese S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146(2):392-400.e3
- Panes J, Su C, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Healey P. Direct and Indirect Effects of Tofacitinib on Treatment Satisfaction in Patients with Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2016; 10(11):1310-1315
- Parikh A, Fox I, Leach T, Xu J, Scholz C, Patella M, Feagan BG. Long-term clinical experience with vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(8):1691-1699
- Parikh A, Leach T, Wyant T, Scholz C, Sankoh S, Mould DR, Ponich T, Fox I, Feagan BG. Vedolizumab for the treatment of active ulcerative colitis: a randomized controlled phase 2 dose-ranging study. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(8):1470-1479
- Probert CS, Hearing SD, Schreiber S, Kuhbacher T, Ghosh S, Arnott ID, Forbes A. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut* 2003; 52(7):998-1002
- Rosario M, French JL, Dirks NL, Sankoh S, Parikh A, Yang H, Danese S, Colombel JF, Smyth M, Sandborn WJ, et al. Exposure-efficacy Relationships for Vedolizumab Induction Thera-
- terminowej bezpieczeństwa, skuteczności (odpowiedź kliniczna, remisja kliniczna) i jakości życia podczas stosowania wedolizumabu wśród chorych z badania II fazy (NCT00619489) oraz GEMINI LTS (NCT00790933), a także pacjentów niestosujących wcześniej wedolizumabu; dodatkowo pacjenci w ramach badania otrzymywali wedolizumab co 4 tygodnie, co jest niezgodne z ChPL (podanie co 8 tygodni, a jeśli doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie co 4 tygodnie).
- Niewłaściwy rodzaj badania - publikacja wycofana z druku ana prośbę autorów (<https://innovareacademics.in/journals/index.php/ajpcr/article/view/16213/15608>)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu przedstawiono wyniki analizy dodatkowej do badania *Sandborn 2012*; ocenie poddano wpływ ekspozycji na tofacytynib na wyniki leczenia chorych na umiarkowane/ciężkie WZJG włączonych do tej próby.
- Niewłaściwa populacja: do badania włączono populację chorych z ciężkim rzutem (*acute*) WZJG, hospitalizowanych; dodatkowo w badaniu w ramieniu komparatora stosowano prednizolon w dawce 1,5 mg/kg masy ciała - uniemożliwia to przeprowadzenie porównania pośredniego z tofacytynibem.
- Niewłaściwa populacja - chorzy na ciężkie WZJG, którzy nie byli wcześniej leczeni anty-TNF; dodatkowo w badaniu w ramieniu komparatora stosowano azatioprynę w dawce 2,5 mg/kg podawaną doustnie w skojarzeniu z dopasowanym do infliksymabu placebo podawanym dożylnie - uniemożliwia to przeprowadzenie porównania pośredniego z tofacytynibem.
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu przedstawiono wyniki modelowania oceniającego wpływ bezpośredni i pośredni tofacytynibu na satysfakcję z leczenia chorych na WZJG.
- Niewłaściwa populacja - chorzy na aktywne WZJG lub chorobę Crohna (wyniki dla obu grup przedstawiano oddzielnie), którzy uczestniczyli w badaniu II fazy (NCT01177228) i otrzymywali w ramach terapii wedolizumab lub placebo; dodatkowo w badaniu w ramieniu interwencji stosowano dawkowanie wedolizumabu niezgodne z ChPL (6 mg/kg co 8 tyg. lub 2 mg/kg co 8 tyg.)
- Niewłaściwa interwencja - w badaniu stosowano dawkowanie wedolizumabu niezgodne z ChPL (2,6 lub 10 mg/kg).
- Niewłaściwa interwencja - w badaniu stosowano dawkowanie infliksymabu niezgodne z ChPL (podanie jedyniew tygodniu 0 i 2).
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu przedstawiono wyniki analizy dodatkowej do badań GEMINI 1, GEMINI 2, GEMINI 3; ocenie poddano wpływ ekspozycji na

py in Patients with Ulcerative Colitis or Crohn's Disease. *Journal of crohn's & colitis* 2017; 11(8):921-929

Sandborn WJ, Panes J, Zhang H, Yu D, Niezychowski W, Su C. Correlation Between Concentrations of Fecal Calprotectin and Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis in a Phase 2 Trial. *Gastroenterology* 2016; 150(1):96-102

Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, Arnott I, Clement C, Cohen D, Gordon JN, Hawthorne AB, Hilton M, Hutchings HA, et al. Infliximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial. *The lancet Gastroenterology & hepatology* 2016; 1(1):15-24

Yajnik V, Khan N, Dubinsky M, Axler J, James A, Abhyankar B, Lasch K. Efficacy and Safety of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients Stratified by Age. *Adv Ther* 2017; 34(2):542-559

wedolizumab na wyniki leczenia chorych na umiarkowane/ciężkie WZJG lub chorobę Crohna włączonych do tej próby.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w publikacji przedstawiono wyniki dodatkowej analizy z badania II fazy (NCT00787202), *Sandborn 2012*; oceniano związek między stężeniem kalprotektyny w kale a wynikami klinicznymi i endoskopowymi pacjentów otrzymujących tofacytynib.

Niewłaściwa populacja - do badania włączono populację chorych z ciężkim WZJG, steroidoopornych, hospitalizowanych; dodatkowo w badaniu w ramieniu kontroli stosowano podawaną dożylnie cyklosporynę A w dawce 2 mg/kg masy ciała - uniemożliwia to przeprowadzenie porównania pośredniego z tofacytynibem.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu przedstawiono wyniki analizy dodatkowej do badań GEMINI 1 i GEMINI 2; retrospektywnie oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii wedolizumabem wśród chorych na umiarkowane/ciężkie WZJG lub chorobę Crohna w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wiek: < 35, 35 to <55, ≥55, <65 i ≥65 lat.

## 14.5 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Bonovas 2017** Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47(4):454-465
- Coskun 2013** Coskun M, Salem M, Pedersen J, Nielsen OH. Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Res* 2013; 76:1-8
- Danese 2018** Danese S, D'Amico F, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. Positioning Tofacitinib in the Treatment Algorithm of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Inflammatory Bowel Diseases* 2018; 24(10):2106-2112.
- Singh 2018** Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47(2):162-175
- White 2018** White JR, Phillips F, Monaghan T, Fateen W, Samuel S, Ghosh S, Moran GW. Review article: novel oral-targeted therapies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47(12):1610-1622
- Paschos 2018** Paschos P, Katsoula A, Giouleme O, Sarigianni M, Liakos A, Athanasiadou E, Bekiari E, Tsapas A. Tofacitinib for induction of remission in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Annals of Gastroenterology* (2018) 31, 1-11
- Paschos 2018a** Paschos P, Katsoula A, Salanti G, Giouleme O, Athanasiadou E, Tsapas A. Systematic review with network meta-analysis: the impact of medical interventions for moderate-to-severe ulcerative colitis on health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48(11-12):1174-1185
- Trigo-Vicente 2018** Trigo-Vicente C, Gimeno-Ballester V, Garcia-Lopez S, Lopez-Del Val A. Systematic review and network meta-analysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Int J Clin Pharm* 2018; 40(6):1411-1419

## 14.6 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Amiot A, Peyrin-Biroulet L. Current, new and future biological agents on the horizon for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Ther Adv Gastroenterol* 2015; 8(2):66-82

Anand S, Garg SK, Campbell JP, Singh S, Wadhwa V, Hussein IM, Kumar A, Ahuja V. Oral janus kinase inhibitors for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016 (11)

Archer R, Tappenden P, Ren S, James MM-S, Harvey R, Basarir H, Stevens J, Carroll C, Cantrel A, Lobo A, Hoque S. Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy (Including a review of TA140 and TA262): Clinical effectiveness systematic review and economic model. *Health Technol Assess* 2016; 20(39)

Archer TP, Moran GW, Ghosh S. Tofacitinib in ulcerative colitis. *Immunother* 2016; 8(5):495-502

Baggenstos BR, Hanson BJ, Shaikat A. Treatment of ulcerative colitis in the elderly: A systematic review. *Clin Med Insights: Geriatr* 2013; 6

Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, Lytras T, Nikolopoulos GK, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Biologic Therapies and Risk of Infection and Malignancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14(10):1385-1397.e10

Bonovas S, Pantavou K, Evripidou D, Bastiampillai AJ, Nikolopoulos GK, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Safety of biological therapies in ulcerative colitis: An umbrella review of meta-analyses. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2018; 32-33:43-47

Chandel S, Prakash A, Medhi B. Current scenario in inflammatory bowel disease: Drug development prospects. *Pharmacol Rep* 2015; 67(2):224-229

Przeegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa aktualnie dostępnych i projektowanych leków biologicznych stosowanych w terapii zapalnych chorób jelit, w tym tofacytynibu. Autorzy publikacji przedstawili cel pracy oraz kryteria wyszukiwania: bazy danych, słowa kluczowe, zakres lat. W publikacji nie przedstawiono kryteriów selekcji lub diagramu z włączonymi/wykluczonymi badaniami. Wyniki dla tofacytynibu przedstawiono w formie opisowej.

Nieodpowiedni rodzaj badania. Autorzy publikacji zaprezentowali protokół przeglądu systematycznego oceniającego możliwość zastosowania doustnych inhibitorów kinaz janusowych w leczeniu indukującym remisję WZJG. W publikacji nie przedstawiono wyników przeglądu systematycznego.

Nieodpowiednia interwencja. Autorzy publikacji zaprezentowali przegląd systematyczny skuteczności oraz model ekonomiczny dotyczący terapii infliksymabem, adalimumabem, golimumabem w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego WZJG po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego, opracowane w ramach analiz HTA. W publikacji przedstawiono kryteria wyszukiwania: bazy danych, słowa kluczowe, zakres lat, kryteria selekcji oraz diagram z włączonymi/wykluczonymi badaniami.

Przeegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu w leczeniu WZJG. Autorzy publikacji przedstawili cel pracy oraz kryteria wyszukiwania: bazy danych, słowa kluczowe. W publikacji nie przedstawiono zakresu lat, kryteriów selekcji publikacji, diagramu z włączonymi/wykluczonymi badaniami. Wyniki przeglądu przedstawiono w sposób opisowy.

Przeegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu WZJG u osób starszych, w tym tofacytynibu. Autorzy publikacji przedstawili cel pracy oraz kryteria wyszukiwania: bazy danych, słowa kluczowe, rodzaj badań i inne kryteria selekcji publikacji oraz w formie opisowej oraz diagramu dane dotyczące badań włączonych/wykluczonych. Wyniki przeglądu przedstawiono w sposób opisowy, natomiast wyniki główne z włączonych prób w formie tabelarycznej.

Nieodpowiednia interwencja. Przeegląd systematyczny wraz z metaanalizą oceniający ryzyko rozwoju zakażeń oraz chorób nowotworowych w trakcie leczenia biologicznego chorych na zapalne choroby jelit. Autorzy publikacji przedstawili cel pracy oraz kryteria wyszukiwania: bazy danych, słowa kluczowe, kryteria selekcji badań oraz diagram z włączonymi/wykluczonymi badaniami. W przeglądzie systematycznym nie uwzględniono tofacytynibu.

Nieodpowiednia interwencja. Przeegląd systematyczny metaanaliz dotyczących bezpieczeństwa leków biologicznych stosowanych w terapii WZJG. W przeglądzie nie uwzględniono tofacytynibu. Autorzy publikacji przedstawili cel pracy oraz kryteria wyszukiwania: bazy danych. W publikacji nie przedstawiono zastosowanych słów kluczowych, zakresu lat, kryteriów selekcji lub diagramu z włączonymi/wykluczonymi badaniami. Wyniki przedstawiono w sposób opisowy.

Przeegląd systematyczny oceniający aktualne postępy badawcze oraz bezpieczeństwo stosowania leków ocenianych w badaniach klinicznych w terapii zapalnych chorób jelit, w tym tofacytynibu. Autorzy publikacji przedstawili cel pracy oraz kryteria wyszukiwania: bazy

Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45(10):1291-1302

Cohen BL, Sachar DB. Update on anti-tumor necrosis factor agents and other new drugs for inflammatory bowel disease. *BMJ (Online)* 2017; 357

Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Lucenteforte E, Virgili G, Moja L, Bonovas S. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 2014; 160(10):704-711

Hussein IM, Parker CE, Jairath V, Khanna R. Oral janus kinase inhibitors for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016 (10)

Kokkinidis DG, Bosdelekidou EE, Iliopoulou SM, Tassos AG, Texakalidis PT, Economopoulos KP, Kousoulis AA. Emerging treatments for ulcerative colitis: a systematic review. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52(9):923-931

Komaki Y, Komaki F, Micic D, Yamada A, Suzuki Y, Sakuraba A. Pharmacologic therapies for severe steroid refractory hospitalized ulcerative colitis: A network meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32(6):1143-1151

LeBlanc K, Mosli MH, Parker CE, MacDonald JK. The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015 (9)

Stewart MJ, Kutcher M, Storr M, Seow CH. Interventions for induction of mucosal healing in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 (2)

Stewart MJ, Kutcher M, Storr M, Seow CH. Interventions for maintenance of mucosal healing in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014

danych, słowa kluczowe, kryteria selekcji badań oraz tabelę z włączonymi próbami. Brak danych liczbowych dotyczących skuteczności tofacytynibu czy innych leków biologicznych

Nieodpowiednia interwencja. Przegląd systematyczny wraz z metaanalizą sieciową porównujący skuteczność (procesy naprawcze śluzówki) leków biologicznych stosowanych w leczeniu indukującym i podtrzymującym remisję u pacjentów z chorobą Crohna i WZJG. W publikacji przedstawiono kryteria wyszukiwania: bazy danych, słowa kluczowe, zakres lat, kryteria selekcji oraz diagram z włączonymi/wykluczonymi badaniami. W przeglądzie nie uwzględniono tofacytynibu.

Przegląd systematyczny mający na celu ocenę sposobów optymalizacji, czasu trwania i bezpieczeństwa terapii anty-TNF $\alpha$  oraz ocenę nowych leków z innych grup, w tym tofacytynibu. Autorzy publikacji przedstawili cel pracy oraz kryteria wyszukiwania: bazy danych, słowa kluczowe, zakres lat, kryteria selekcji. W publikacji nie przedstawiono diagramu z włączonymi/wykluczonymi badaniami. Wyniki przedstawiono w sposób opisowy.

Przegląd systematyczny mający na celu ocenę sposobów optymalizacji, czasu trwania i bezpieczeństwa terapii anty-TNF $\alpha$  oraz ocenę nowych leków z innych grup, w tym tofacytynibu. Autorzy publikacji przedstawili cel pracy oraz kryteria wyszukiwania: bazy danych, słowa kluczowe, zakres lat, kryteria selekcji. W publikacji nie przedstawiono diagramu z włączonymi/wykluczonymi badaniami. Wyniki przedstawiono w sposób opisowy.

Nieodpowiednia interwencja. Przegląd systematyczny wraz z metaanalizą oceniający leki biologiczne stosowane w leczeniu chorych na umiarkowane/ciężkie WZJG. W przeglądzie nie uwzględniono tofacytynibu. Autorzy publikacji przedstawili cel pracy oraz kryteria wyszukiwania: bazy danych, słowa kluczowe, zakres lat, kryteria selekcji, diagram z włączonymi/wykluczonymi badaniami.

Nieodpowiedni rodzaj badania. Autorzy publikacji zaprezentowali protokół przeglądu systematycznego oceniającego możliwość zastosowania doustnych inhibitorów kinaz janusowych w leczeniu podtrzymującym remisję WZJG. W publikacji nie przedstawiono wyników przeglądu systematycznego.

Przegląd systematyczny oceniający nowe leki stosowane w terapii WZJG, w tym tofacytynibu. Autorzy publikacji przedstawili cel pracy oraz kryteria wyszukiwania: bazy danych, słowa kluczowe, zakres lat, kryteria selekcji, diagram z włączonymi/wykluczonymi badaniami. Wyniki dla tofacytynibu przedstawiono w formie opisowej.

Nieodpowiednia interwencja/populacja. Przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający interwencje farmakologiczne możliwe do zastosowania u chorych na ciężkie, steroidoporne WZJG hospitalizowanych. W przeglądzie nie uwzględniono tofacytynibu. Autorzy publikacji przedstawili cel pracy oraz kryteria wyszukiwania: bazy danych, słowa kluczowe, zakres lat, kryteria selekcji, diagram z włączonymi/wykluczonymi badaniami.

Nieodpowiedni rodzaj badania. Autorzy publikacji zaprezentowali protokół przeglądu systematycznego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo terapii medycznych stosowanych w indukcji procesów naprawczych śluzówki u chorych na WZJG. W publikacji nie przedstawiono wyników przeglądu systematycznego.

Nieodpowiedni rodzaj badania. Autorzy publikacji zaprezentowali protokół przeglądu systematycznego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo terapii medycznych stosowanych w podtrzymywaniu

(2)

Wheat CL, Ko CW, Clark-Snustad K, Grembowski D, Thornton TA, Devine B. Inflammatory Bowel Disease (IBD) pharmacotherapy and the risk of serious infection: A systematic review and network meta-analysis. BMC Gastroenterol 2017; 17(1)

niu procesów naprawczych śluzówki u chorych na WZJG. W publikacji nie przedstawiono wyników przeglądu systematycznego.

Nieodpowiednia interwencja. Przegląd systematyczny wraz z metaanalizą oceniający ryzyko rozwoju zakażeń trakcie leczenia chorych na zapalne choroby jelit. W przeglądzie nie uwzględniono tofacyty-nibu. Autorzy publikacji przedstawili cel pracy oraz kryteria wyszukiwania: bazy danych, słowa kluczowe, zakres lat, kryteria selekcji, diagram z włączonymi/wykluczonymi badaniami.

## 14.7 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 13 grudnia 2018 roku.

Tabela 212. Liczba trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	tofacitinib[all]	916
#2	ulcerative colitis[all]	44680
#3	(#1 AND #2)	92
#4	infliximab[all]	13295
#5	vedolizumab[all]	603
#6	(#4 OR #5)	13747
#7	(#6 AND #2)	2236
#8	randomized controlled trial[pt]	473400
#9	random allocation[mh]	96847
#10	random*[tiab]	1016460
#11	controlled[tiab]	691758
#12	(#8 OR #9 OR #10 OR #11)	1580247
#13	(#7 AND #12)	298
#14	(#3 OR #13)	385

Tabela 213. Liczba trafień w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	'tofacitinib'/exp AND [embase]/lim	3046
#2	'ulcerative colitis'/exp AND [embase]/lim	58904
#3	#1 AND #2	305
#4	'infliximab'/exp AND [embase]/lim	43764
#5	'vedolizumab'/exp AND [embase]/lim	2287
#6	#4 OR #5	45048
#7	#2 AND #6	8301
#8	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	418244
#9	randomization:de AND [embase]/lim	51503
#10	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1142528
#11	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	739457
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	1612569
#13	#7 AND #12	913
#14	#3 OR #13	1197

Tabela 214. Liczba trafień w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	tofacitinib	428
#2	ulcerative colitis	3410
#3	#1 AND #2	69
#4	infliximab	1907
#5	vedolizumab	278
#6	#4 OR #5	2116
#7	#6 AND #2	490
#8	#3 OR #7	548

## 14.8 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

Tabela 215. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Sandborn 2012*.

Sandborn 2012 (publikacje: <i>Sandborn 2012, Panés 2015, Pfizer 2014, </i> ), NCT00787202	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie II fazy z randomizacją, w układzie równoległym
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie
Skala Jadad	5 (R2, B2, W1) <span style="float: right;">Klasyfikacja AOTMIT IIA</span>
Liczba ośrodków	51 w 17 krajach, w tym w Polsce <span style="float: right;">Sponsor Pfizer</span>
Okres obserwacji	8 tygodni
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że potrzebne będą dane dla 180 pacjentów, aby z 80% mocą wykazać różnicę rzędu 20% pomiędzy grupami PBO i TOF 15 mg BID w uzyskaniu pierwszorzędnego punktu końcowego w 8 tyg. przy poziomie istotności statystycznej na poziomie 5% (test Chi-kwadrat) i przy założeniu remisji w grupie PBO na poziomie 35%. Wyliczenia oparto na badaniu symulacyjnym, w którym analizowano symulowane dane używając trójparametrowego modelu $E_{max}$ .
Analiza statystyczna	<p><u>Analiza skuteczności</u> – przeprowadzona w populacji ITT (<i>intention-to-treat</i>), czyli wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Wyniki pacjentów były analizowane zgodnie z przydzielonymi grupami oraz stratyfikacją uwzględnioną podczas randomizacji. Wyniki zostały przedstawione jako liczba pacjentów, którzy osiągnęli założony punkt końcowy w stosunku do wszystkich poddanych interwencji i 95% przedziałów ufności</p> <p><u>Analiza podgrup</u></p> <p><u>Analiza bezpieczeństwa</u> – populacja mITT: chorych, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę leku</p>
Punkty końcowe	<p><b>Pierwszorzędowe (faza leczenia indukującego):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź kliniczna w 8 tyg.: zmniejszenie punktacji w skali Mayo (<i>Mayo Clinic Score</i>) o <math>\geq 3</math> punkty i o <math>\geq 30\%</math> wartości oraz zmniejszenie punktacji w podskali krwawienia z odbytu o <math>\geq 1</math> punkt lub punktacja w podskali krwawienia z odbytu <math>\leq 1</math></li> </ul> <p><b>Drugorzędowe (faza leczenia indukującego):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>remisja kliniczna w 8 tyg.: wynik w skali Mayo <math>\leq 2</math> bez żadnego wyniku <math>&gt;1</math> w poszczególnych podskalach</li> <li>remisja endoskopowa w 8 tyg.: Punktacji w podskali endoskopowej = 0</li> <li>odpowiedź endoskopowa w 8 tyg.: zmniejszenie punktacji w podskali endoskopowej <math>\geq 1</math> punkt</li> <li>zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali Mayo w 2, 4, 8, 12 tyg.</li> <li>zmiana w stosunku do wartości wyjściowej poziomu CRP i kalprotektyny</li> <li>ocena farmakokinetyki TOF i jej korelacji z odpowiedzią kliniczną i poziomem markerów zapalnych</li> </ul> <p><b>Ocena bezpieczeństwa:</b></p> <p><b>Ocena jakości życia:</b> ocena w skali IBDQ (<i>Bowel Symptoms, Systemic Symptoms, Emotional Function and Social Function</i>)</p>
Interwencja i komparatory	
<ul style="list-style-type: none"> <li>TOF: 10 mg p.o. BID 0-8 tyg.</li> <li>PBO: podawane jak TOF</li> </ul> <p>Oprócz powyższych grup, które uwzględniono w porównaniu pośrednim pacjentów przypisano losowo także do grup TOF 0,5 mg BID, TOF 3 mg BID, TOF 15 mg BID.</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b></p> <p><b>Dozwolone:</b></p> <p>doustne 5-ASA lub sulfasalazyna przyjmowane w stałej dawce przez <math>\geq 2</math> tygodnie przed rozpoczęciem badania i przez czas jego</p>	



*Sandborn 2012 (publikacje: Sandborn 2012, Panés 2015, Pfizer 2014, ), NCT00787202*

trwania; doustne kortykosteroidy (prednizolon w dawce  $\leq 30$  mg/dzień lub mniejszej lub jego ekwiwalent) w stałej dawce przez  $\geq 2$  tygodnie przed rozpoczęciem badania; zmniejszenie dawki sterydów było dozwolone o 5 mg w każdym tygodniu do dawki 20 mg, a następnie o 2,5 mg do dawki 0 mg

#### Niedozwolone:

AZA, 6-MP i MTX w ciągu 7 dni od pierwszej wizyty, mykofenolan i takrolimus w ciągu 4 tygodni od pierwszej wizyty; IFN w ciągu 8 tygodni od pierwszej wizyty i anti-TNF $\alpha$  w ciągu 8 tygodni od pierwszej wizyty; leczenie dożylnymi kortykosteroidami lub postaciami doodbytniczymi kortykosteroidów lub 5-ASA w ciągu 2 tygodni od pierwszej wizyty; jednoczesne podawanie induktorów CYP3A i umiarkowanie silnych inhibitorów CYP3A o działaniu ogólnoustrojowym w czasie trwania badania.

#### Populacja

#### Kryteria włączenia

- diagnoza kliniczna WZJG na  $\geq 3$  miesiące przed włączeniem do badania
- aktywne, umiarkowane do ciężkiego WZJG (wynik w skali Mayo  $\geq 6$ )
- wynik oceny endoskopowej w skali Mayo  $\geq 2$  w ciągu 7 dni od pomiaru podstawowego
- pacjenci bez dowodów na aktywne lub utajone lub niewłaściwie leczone zakażenie *Mycobacterium tuberculosis* (TB) zdefiniowane przez:
  - ujemny wynik próby tuberkulinowej Mantoux (PPD) (średnica nacieku  $\leq 5$  mm) lub ujemny test QuantiFERON TB Gold (test QFT Gold) przeprowadzony w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem (u osób ze szczepieniem Bacille Calmette Guérin [BCG] szczególnie zaleca się test QFT Gold lub test T-Spot) oraz
  - brak zmian świadczących o aktywnym zakażeniu TB w RTG klatki piersiowej wykonanym w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem oraz
  - brak w wywiadzie nieleczzonego lub niewłaściwie leczonego ukrytego lub aktywnego infekcji TB
- wiek  $\geq 18$  lat
- mężczyźni lub kobiety
- do badania kwalifikowano chorych, którzy otrzymywali: doustne 5-ASA lub sulfasalazyna przyjmowane w stałej dawce przez  $\geq 2$  tygodnie przed rozpoczęciem badania i przez czas jego trwania i/lub doustne kortykosteroidy (prednizolon w dawce  $\leq 30$  mg/dzień lub mniejszej lub jego ekwiwalent) w stałej dawce przez  $\geq 2$  tygodnie przed rozpoczęciem badania i przez czas jego trwania
- chorzy otrzymujący niezabronione leczenie dodatkowe z jakiegokolwiek powodu powinni przyjmować stałe dawki leków – zabronione było rozpoczynanie nowego leczenia lub zmiana dawkowania w ciągu 7 dni lub 5 okresów półtrwania (zależnie od tego co jest dłuższe) przed przyjęciem pierwszej dawki przypisanego leczenia
- zgoda na stosowanie podwójnych metod antykoncepcji w trakcie trwania badania oraz do momentu zakończenia obserwacji:
  - jeśli pacjentem jest kobieta aktywna seksualnie w wieku rozrodczym wymagano by zarówno ona jak jej partner stosowali jednocześnie dwie skuteczne metody antykoncepcji (barierowe – prezerwatywa, kapturek dopochwowy lub kapturek naszyjkowy) wraz ze środkiem plemnikobójczym; antykoncepcje doustną lub przyjmowaną w podobny sposób (może ona obejmować, ale nie jest ograniczona do środków w postaci wstrzyknięcia, wszczepienia lub plastrów, NuvaRing® i wkładkę domaciczną); udokumentowaną sterylizację chirurgiczną  $\geq 4$  tygodnie przed skryningiem; wazektomię partnera  $\geq 4$  tygodnie przed skryningiem (nieobecność spermy w ejakulacie musi być udokumentowana na  $\geq 4$  tygodnie przed skryningiem). Pacjentki, które deklarują stosowanie antykoncepcji niehormonalnej powinny ją rozpocząć  $\geq 14$  dni przed przyjęciem pierwszej dawki przypisanego leczenia;
  - jeśli pacjentem jest mężczyzna, który nie był poddany wazektomii wymagano, by stosował on metody barierowe, a jego partnerka w wieku rozrodczym metody barierowe (kapturek dopochwowy lub kapturek naszyjkowy) wraz ze środkiem plemnikobójczym; antykoncepcje doustną lub przyjmowaną w podobny sposób (może ona obejmować, ale nie jest ograniczona do środków w postaci wstrzyknięcia, wszczepienia lub plastrów, NuvaRing® i wkładkę domaciczną); udokumentowaną sterylizację chirurgiczną  $\geq 4$  tygodnie przed skryningiem
- zgoda oraz zdolność do wypełniania przypisanego planu wizyt kontrolnych, planu leczenia, udziału w badaniach laboratoryjnych i innych procedur badawczych
- wyrażenie zgody na udział w badaniu i potwierdzenie znajomości wszystkich aspektów związanych z badaniem

Sandborn 2012 (publikacje: Sandborn 2012, Panés 2015, Pfizer 2014, ), NCT00787202

#### Kryteria wykluczenia

- rozpoznanie nieokreślonego zapalenia okrężnicy lub objawy kliniczne wskazujące chorobę Leśniowskiego-Crohna
- WZJG, który jest ograniczony do odbytu (odcinek dystalny  $\leq 15$  cm)
- pacjenci ze zdiagnozowanym WZJG wcześniej nieleczeni (bez wcześniejszego ekspozycji na leczenie)
- pacjenci wykazujący objawy kliniczne niedokrwienne zapalenie okrężnicy, piorunującego zapalenia okrężnicy lub ostrego rozdęcia okrężnicy
- pacjenci, którzy przeszli operację jako leczenie WZJG lub prawdopodobnie będą wymagali operacji w okresie badania
- pacjenci, u których występują objawy patogennych zakażeń jelit
- pacjenci z objawami chorób układu krwiotwórczego: hemoglobina  $< 9,0$  g/dl lub hematokryty  $< 30\%$  w czasie skryningu lub w ciągu 3 miesięcy przed pierwszą wizytą; WBC  $< 3,0 \times 10^9/l$  ( $< 3\ 000/mm^3$ ) lub ANC  $< 1,2 \times 10^9/l$  ( $< 1\ 200/mm^3$ ) w czasie skryningu lub w ciągu 3 miesięcy przed pierwszą wizytą; trombocytopenia: liczba płytek krwi  $< 100 \times 10^9/l$  ( $< 1\ 00\ 000/mm^3$ ) w czasie skryningu lub w ciągu 3 miesięcy przed pierwszą wizytą
- pacjenci z bilirubiną całkowitą, AST lub ALT  $> 2 \times$  GGN czasie skryningu
- pacjenci z eGFR  $\leq 40$  ml/min obliczonym w oparciu o wzór Cockcroft-Gault
- pacjenci z obecną lub odnotowaną w wywiadzie ciężką, postępującą lub niekontrolowaną chorobą nerek, chorobą wątroby, chorobą układu krwiotwórczego, chorobą układu trawiennego, chorobą metaboliczną, chorobą endokrynologiczną, chorobą układu oddechowego, chorobą układu sercowo-naczyniowego lub chorobą neurologiczną
- pacjenci z obecnymi lub odnotowanymi w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą wizytą klinicznie istotnymi zakażeniami (np. wymagającymi hospitalizacji lub antybiotyków podawanych pozajelitowo lub zakażeń oportunistycznych) lub pacjenci z  $\geq 1$  epizodem zakażenia *Herpes zoster* (półpaścem), pojedynczym epizodem rozsianego półpaśca, jakąkolwiek infekcją w wywiadzie ocenianą przez badacz jako potencjalnie ulegającą zaostrzeniu przez udział w badaniu lub jakiegokolwiek zakażenie wymagające leczenia przeciwbakteryjnego w ciągu 2 tygodni od skryningu
- jakiegokolwiek zaburzenia limfoproliferacyjne (takich jak zaburzenia limfoproliferacyjne związane z EBV, odnotowywane u niektórych pacjentów przyjmujących inne leki immunosupresyjne), chłoniak, białaczka, zaburzenia mieloproliferacyjne, szpiczak mnogi w wywiadzie lub oznaki i objawy sugerujące obecną chorobę limfatyczną
- pacjenci z dowolnymi schorzeniami, które mogą wpływać na wchłanianie leku drogą doustną, np. gastrektomia lub klinicznie znamienne gastroenteropatią cukrzycową lub niektórymi rodzajami zabiegów bariatrycznych tj. obejście żołądka (procedury, takie jak opaska żołądka, które po prostu dzielą żołądek w oddzielne komory nie są wykluczające)
- badanie 12-odprowadzeniowe EKG, które wykazuje istotne klinicznie nieprawidłowości, które mogą wpływać na bezpieczeństwo uczestnika lub interpretację wyników badań
- oddanie krwi w objętości  $> 500$  ml w ciągu 2 miesięcy przed pierwszą wizytą
- znaczny uraz lub poważna operacja w ciągu 4 tygodni od skryningu.
- pacjenci z temperaturą ciała  $\geq 38$  °C lub wyższą podczas skryningu lub pierwszej wizyty
- pacjenci z nowotworami złośliwymi lub z nowotworami złośliwymi w wywiadzie, z wyjątkiem odpowiednio leczonych lub usuniętych nieprzerzutowych komórek raka podstawokomórkowego lub raka kolczystokomórkowego skóry
- pacjenci z HIV lub wirusem zapalenia wątroby typu B lub C
- pacjenci z krewnym pierwszego stopnia z dziedzicznym niedoborem odporności
- leczenie: AZA/6-MP lub MTX w ciągu 7 dni przed pierwszą wizytą; CysA, mykofenolanem lub takrolimusem w ciągu 4 tygodni przed pierwszą wizytą; IFX w ciągu 8 tygodni przed pierwszą wizytą; anty-TNF $\alpha$  w ciągu 8 tygodni przed pierwszą wizytą; dożylnymi kortykosteroidami lub postaciami doodbytniczymi kortykosteroidów lub 5-ASA w ciągu 2 tygodni przed pierwszą wizytą
- pacjenci obecnie szczepieni jakąkolwiek szczepionką żywą lub z szczepieniem tego typu w wywiadzie w ciągu 8 tygodni przed pierwszą wizytą
- pacjenci, którzy w trakcie 8 tygodni trwania leczenia oraz 8 tygodni po zakończeniu badania mogą mieć codzienny domowy kontakt z osobami, które a) otrzymały donosową szczepionkę przeciw grypie FluMist® w ciągu 1 tygodnia, b) otrzymały atenuowaną szczepionkę przeciw rotawirusom w ciągu 10 dni takiego kontaktu, c) z ospą wietrzną lub które otrzymały atenuowaną szczepionkę przeciw durowi brzuszemu w ciągu 4 tygodni do takiego kontaktu lub d) otrzymały doustną szczepionkę przeciw polio

Sandborn 2012 (publikacje: Sandborn 2012, Panés 2015, Pfizer 2014, ), NCT00787202

w ciągu 6 tygodni od takiego kontaktu

- każde wcześniejsze leczenie środkami / terapiami niszczącymi limfocyty (takimi jak Cam-Path® [alemtuzumab], czynniki alkilujące [np. cyklofosfamid lub chlorambucyl], całkowite napromieniowanie limfoidalne, itp.); pacjenci, którzy otrzymali rytuksymab lub inne selektywne leki zubażające limfocyty B są kwalifikowani, jeśli nie otrzymali takiej terapii przez co najmniej 1 rok przed 1 wizytą
- wcześniejszy udział w badaniu oceniającym tofacytynib
- wcześniejszy udział w badaniu oceniającym inne leki w ciągu 3 miesięcy przed pierwszą wizytą
- pacjenci otrzymujący wcześniej aferzę limfocytów lub selektywną aferzę granulocytów i monocytów (np. Cellsorba®) w ciągu 12 miesięcy przed skryningiem i w czasie badania
- kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub planujące ciążę w trakcie badania
- uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w wywiadzie z abstynencją < 6 miesięcy przed pierwszą wizytą
- pacjenci, którzy w ocenie badacza lub sponsora nie są zdolni do współpracy lub do wypełniania procedur wymaganych protokołem badania

Charakterystyka populacji	Wiek, średnia (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Masa ciała, średnia (SD) [kg]	BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Rasa biała, n (%)	Wynik wg skali Mayo, średnia (SD)
TOF 10 mg BID N = 33	43,2 (12,8)	21 (64)	75,9 (13,2)	25,4 (4,0)	30 (91)	8,0 (1,7)
PBO N = 48	42,5 (14,7)	23 (48)	74,6 (15,8)	25,3 (4,0)	43 (90)	8,2 (1,6)
Charakterystyka populacji	Status palenia, n/N (%)			Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	Obszar objęty chorobą, n/N (%)	CRP, średnia (SD) [mg/l]
	Osoby nigdy nie palące	Obecni palacze	Byli palacze			
TOF 10 mg BID N = 33	24/32 (75)	1/32 (3)	7/32 (22)	10,9 (6,6)	rektosigmoidalny: 7/31 (23%) WZIGlewostronne: 1/31 (35%) WZIG rozległe: 13/31 (42%)	11,3 (16,5)
PBO, N = 48	34/48 (71)	2/48 (4)	12/48 (25)	8,8 (5,4)	rektosigmoidalny: 14/46 (30%) WZIG lewostronne: 12/46 (26%) WZIG rozległe: 20/46 (43%)	9,7 (12,8)
Charakterystyka populacji	Leczenie stosowane wyjściowo, n (%)			Niepowodzenie leczenia, n (%)		
	MES	GKS <sup>1</sup>	MES	GKS <sup>1</sup>	MES	GKS <sup>1</sup>
TOF 10 mg BID N = 33	25 (76)	19 (58)	10 (30)	5 (15)	6 (18)	16 (48)
PBO, N = 48	29 (60)	13 (27)	15 (31)	15 (31)	12 (25)	20 (42)

#### Wyjściowe różnice między grupami

Wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne włączonych pacjentów w obu fazach leczenia były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami.

Grupa	Skryning / randomizacji	Chorzy poddani randomizacji	Analiza skuteczności (%)	Analiza bezpieczeństwa	Przerwanie udziału w badaniu	Ukończenie badania (%)
-------	-------------------------	-----------------------------	--------------------------	------------------------	------------------------------	------------------------

Sandborn 2012 (publikacje: Sandborn 2012, Panés 2015, Pfizer 2014, ), NCT00787202

	cja		(%)	niu* (%)	
TOF 10 mg BID <sup>^</sup>	33	33 (100)	33 (100)	2 (6,1)	31 (93,9)
PBO <sup>^</sup>	48	48 (100)	48 (100)	13 (27,1)	35 (72,9)

\*przyczyny przerwania udziału w badaniu: AEs, niedostateczna odpowiedź kliniczna, wycofanie zgody, utrata z obserwacji, nieprzestrzeganie protokołu.

<sup>^</sup> Oprócz powyższych grup, które uwzględniono w porównaniu pośrednim pacjentów przypisano losowo także do grup TOF 0,5 mg BID, TOF 3 mg BID, TOF 15 mg BID odpowiednio 31, 33, 49 pacjentów)

Wyniki				
Analiza skuteczności*				
Punkt końcowy	PBO N = 48, n (%) (95%CI)	TOF 10 N = 33 (%), n (%) (95%CI)	RB (95% CI) <sup>^</sup>	RD (95% CI) <sup>^</sup>
Odpowiedź kliniczna w 8 tyg.	20 (42)(28; 56)	20 (61)(44; 77),	1,45 (0,94; 2,24) p=0,0901	0,19 (-0,03; 0,41) p=0,0877
Remisja kliniczna	5 (10)(2; 19)	16 (48)(31; 66)	<b>4,65 (1,89; 11,46)</b> p=0,0008	<b>0,38 (0,19; 0,57)</b> NNT=3 (2; 6) p<0,0001
Remisja endoskopowa	1 (2)	10 (30)	<b>14,55 (1,95; 108,26)</b> p=0,0089	<b>0,28 (0,12; 0,44)</b> NNT=4 (3; 9), p=0,0006
Punkt końcowy	PBO N = 122 (SD)	TOF 10 N = 476 (SD)	Różnica (95 CI), p	MD (95 CI)
Średnia zmiana wyniku całkowitego w skali Mayo	-1,91 <sup>^</sup>	-4,05 <sup>^</sup>	bd. p=0,001	nd.
Średnia zmiana wyniku częściowego w skali Mayo	-1,42 <sup>^</sup>	-2,83 <sup>^</sup>	p=0,003	nd.

\*w niniejszej tabeli nie przedstawiono wyników oceny lokalnej oraz wyników analizy w podgrupach.

<sup>^</sup>obliczono na podstawie dostępnych danych

#### Ocena jakości życia

Średnia zmiana wyniku całkowitego w skali IBDQ w 8 tyg. TOF 10 vs PBO:

- 30,4 (SD = 39,8) vs 27,8 (SD = 29,8)
- MD (95% CI): 2,60 (-15,22; 20,42), p=0,7749

Odpowiedź endoskopowa w 8 tyg. TOF 10 vs PBO:

- 22/33 (67%) vs 22/48 (46%)
- RB (95% CI): p=0,07, 1,45 (0,98; 2,15), p=0,0603
- RD (95% CI): 0,21 (-0,01; 0,42), p=0,0562

Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ w 8 tyg. TOF 10 vs PBO:

- 16/33 (48,5%) vs 20/48(41,7%)
- RB (95% CI): 1,16 (0,72; 1,89), p=0,5407
- RD (95% CI): 0,07 (-0,15; 0,29), p=0,5441

Remisja IBDQ w 8 tyg. TOF 10 vs PBO:

- 11/33 (22,9%) vs 12/48 (36,4%)

**Sandborn 2012 (publikacje: Sandborn 2012, Panés 2015, Pfizer 2014, ), NCT00787202**

- RB (95% CI): 1,33 (0,67; 2,65), p=0,4123
- RD (95% CI): 0,08 (-0,12; 0,29), p=0,4192

Ocena satysfakcji z leczenia za pomocą kwestionariusza IBD PRTI, TOF 10 vs PBO:

- satysfakcja pacjenta: średnia = 3,7 (SD = 1,11) vs średnia = 3,2 (SD = 1,31); MD (95% CI) = 0,50 (-0,05; 1,05), p=0,0771
- preferencje pacjenta: średnia = 2,2 (SD = 1,11) vs średnia = 2,8 (SD = 1,31); MD (95% CI) = **-0,60 (-1,15; -0,05), p=0,0339**
- chęć ponownego zastosowania leku: średnia 2,2 (SD = 1,11) vs średnia = 2,3 (SD = 1,31), MD (95% CI) = -0,10 (-0,65; 0,45), p=0,7237

\*obliczono na podstawie dostępnych danych

Analiza bezpieczeństwa		
AEs	PBO, N = 48 (%)	TOF 10, N = 33 (%)
≥1 AEs	23 (48), p = 0,74	14 (42), p = 0,74
ciężkie AEs ( <i>serious</i> )	4 (8), p = 0,47	2 (6), p = 0,47
ciężkie AEs związane z infekcjami	0	2 (6)
AEs prowadzące do przerwania udziału w badaniu	4 (8), p = 0,37	1 (3), p = 0,37
ból brzucha	1 (2)	0
zaostrzenie WZJG	9 (19)	2 (6)
dyspepsja	0	0
grypa	3 (6)	0
zapalenie jamy nosowej i gardła	1 (2)	1 (3)
zapalenie zatok	0	0
ból stawów	0	2 (6)
ból kończyn	0	2 (6)
zawroty głowy	1 (2)	1 (3)
ból głowy	2 (4)	3 (9)
wysypka	0	1 (3)
AEs związane z infekcjami	7 (15), p = 1,00	9 (27), p = 1,00
zmiana stężenia LDL w stosunku do wartości wyjściowej [mg/dl]	-3.5±21.3	-5.8±21.8
zmiana stężenia HDL w stosunku do wartości wyjściowej [mg/dl]	1.9±10.1	0.9±15.0

**Uwagi**

- randomizacja przeprowadzona na zasadzie komputerowo generowanych kodów pseudorandomizacyjnych i metod permutacji blokowej, zbalansowana w obrębie każdej z warstw randomizacji; czynnik stratyfikacyjny ekspozycja na leczenia anty-TNF $\alpha$
- randomizacja w stosunku 2:2:2:3:3 do grup TOF 0,5mg, TOF 3mg, TOF 10mg, TOF 15mg, PBO.
- badanie *Sandborn 2012* było badaniem z podwójnym zaślepieniem.
- wyniki badań laboratoryjnych i zdarzeń niepożądanych występujących w okresie leczenia oceniał lekarz prowadzący. Nasi-

*Sandborn 2012* (publikacje: *Sandborn 2012, Panés 2015, Pfizer 2014,* ), NCT00787202

lenie AEs określone było przez badaczy danego ośrodka

- z obserwacji w badaniu utracono 0,0% chorych z grupy TOF 10 mg BID i 1 osobę (2,1%) z grupy PBO, a odsetki chorych, którzy ukończyli 8-tyg. okres leczenia wyniosły odpowiednio 93,9% i 72,9%. Dla badania opublikowano liczby i przyczyny chorych wycofanych z badania i obserwacji.
- w publikacjach przedstawiono wyniki analizy skuteczności z podziałem na podgrupy (ze względu na wcześniejsze leczenie, płeć,
- ramy trwania badania: od stycznia 2009 do września 2010.

Tabela 216. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *OCTAVE Induction 1*.

*OCTAVE Induction 1* (publikacje: *Sandborn 2017, D'Haens 2016, Motoya 2018, Motoya 2018a, Feagan 2016, Panés 2018, Winthrop 2018, Lichtenstein 2017, Lichtenstein 2018*), NCT01465763; EudraCT: 2011-004578-27

Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie
Skala Jadad	5 (R2, B2, W1) <span style="float: right;">Klasyfikacja AOTMiT IIA</span>
Liczba ośrodków	144 w 31 krajach, w tym w Polsce <span style="float: right;">Sponsor Pfizer</span>
Okres obserwacji	8 tygodni
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że włączenie 545 chorych (przy randomizacji TOF 10 : PBO = 4 : 1) pozwoli z 90% mocą wykazać różnicę rzędu 17,5% pomiędzy grupami w uzyskaniu remisji w 8 tyg. przy poziomie istotności statystycznej na poziomie 5% (test Chi-kwadrat) i przy założeniu remisji w grupie PBO na poziomie 15%. Oszacowano, że włączenie 545 chorych (przy randomizacji TOF 10 : PBO = 4 : 1) pozwoli z 90% mocą wykazać różnicę rzędu 17,5% pomiędzy grupami w uzyskaniu wygojenia błony śluzowej w 8 tyg. przy poziomie istotności statystycznej na poziomie 5% (test Chi-kwadrat) i przy założeniu wygojenia błony śluzowej w grupie PBO na poziomie 35%.
Analiza statystyczna	<u>Analiza skuteczności</u> – przeprowadzona w populacji ITT ( <i>intention-to-treat</i> ), czyli wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Wyniki pacjentów były analizowane zgodnie z przydzielonymi grupami oraz stratyfikacją uwzględnioną podczas randomizacji. Wyniki zostały przedstawione jako liczba pacjentów, którzy osiągnęli założony punkt końcowy w stosunku do wszystkich poddanych interwencji i 95% przedziałów ufności <u>Analiza skuteczności</u> – <i>per protocol</i> , chorzy poddani randomizacji, bez poważnego naruszenia protokołu badania <u>Analiza podgrup</u> <u>Analiza bezpieczeństwa</u> – populacja mITT: chorych, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę leku
Punkty końcowe	<b>Pierwszorzędowe (faza leczenia indukującego):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ remisja w 8 tyg.: wynik w skali Mayo <math>\leq 2</math> bez żadnego wyniku <math>&gt;1</math> w poszczególnych podskalach i z wynikiem = 0 w podskali krwawienia z odbytu – główny punkt końcowy</li> </ul> <b>Drugorzędowe (faza leczenia indukującego):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wygojenie błony śluzowej w 8 tyg.: wynik <math>\leq 1</math> w podskali kolonoskopowej – główny punkt końcowy</li> <li>▪ odpowiedź kliniczna w 8 tyg.: zmniejszenie punktacji w skali Mayo (<i>Mayo Clinic Score</i>) o <math>\geq 3</math> punkty i o <math>\geq 30\%</math> wartości oraz zmniejszenie punktacji w podskali krwawienia z odbytu o <math>\geq 1</math> punkt lub punktacja w podskali krwawienia z odbytu <math>\leq 1</math></li> <li>▪ remisja endoskopowa w 8 tyg., wynik w podskali endoskopowej = 0.</li> <li>▪ remisja kliniczna w 8 tyg.: wynik w skali Mayo <math>\leq 2</math> bez żadnego wyniku <math>&gt;1</math> w poszczególnych podskalach</li> <li>▪ remisja objawowa w 8 tyg.: wynik w skali Mayo <math>\leq 2</math> bez żadnego wyniku <math>&gt;1</math> w poszczególnych pod-</li> </ul>

**OCTAVE Induction 1** (publikacje: Sandborn 2017, D'Haens 2016, Motoya 2018, Motoya 2018a, Feagan 2016, Panés 2018, Winthrop 2018, Lichtenstein 2017, Lichtenstein 2018), NCT01465763; EudraCT: 2011-004578-27

skalach i z wynikiem = 0 w podskali krwawienia z odbytu i częstotliwości wypróżnień

- głęboka remisja w 8tyg.: wynik w skali Mayo  $\leq 2$  bez żadnego wyniku  $>1$  w poszczególnych podskalach i z wynikiem = 0 w podskali krwawienia z odbytu i w podskali endoskopowej.
- zmiana w stosunku do wartości wyjściowej częściowego wyniku w skali Mayo
- zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali Mayo

#### Ocena bezpieczeństwa

**Ocena jakości życia:** ocena w skalach IBDQ (*Bowel Symptoms, Systemic Symptoms, Emotional Function and Social Function*), PGIC (*The Patient Global Impression of Change*), PRTI (*Patient-Reported Treatment Impact Assessment*), SF-36 (*Short Form 36*), EQ-5D/VAS (*EuroQoL 5 Dimension*)

#### Interwencja i komparatory

- **TOF:** 10 mg p.o. BID 0-8 tyg.
- **PBO:** podawane jak TOF

#### Dodatkowe leczenie:

##### Dozwolone:

Dozwolone były zastosowanie doustnych preparatów kwasu 5-aminoacetylosalicylowego (5-ASA), sulfasalazyny i doustnych glikokortykosteroidów, a w próbach OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 również przewlekłej antybiotykoterapii stosowanej z powodu WZJG.

##### Niedozwolone:

Niedopuszczalne było stosowanie azatiopryny, 6-merkaptopuryny, metotreksatu, mykofenolanu, takrolimusu, interferonu, leczenia anty-TNF $\alpha$ , leczenia dożylnymi kortykosteroidami lub postaciami doodbytniczymi kortykosteroidów lub preparatów kwasu 5-aminoacetylosalicylowego, podawanie induktorów i inhibitorów CYP3A, cyklosporyny A, leków anty-adhezyjnych i zastosowanie aferezy limfocytów lub selektywnej aferezy granulocytów i monocytów.

Wymagano, by dawkowanie leków stosowanych w terapii WZJG było stałe w czasie skryningu i fazy leczenia zaślepionego. Ponadto określono, że osoby wymagające rozpoczęcia nowych terapii WZJG powinny zostać wykluczone z dalszego udziału w badaniu.

#### Populacja

#### Kryteria włączenia

- udokumentowana diagnoza (endoskopowa lub radiograficzna i histologiczna) WZJG na  $\geq 4$  miesiące przed włączeniem do badania; wymagano by do dokumentacji chorego dołączony był wynik biopsji potwierdzający diagnozę
- aktywne umiarkowane do ciężkiego WZJG (wynik w skali Mayo  $\geq 6$ )
- wynik oceny krwawienia z odbytu  $\geq 1$  i wynik oceny endoskopowej w skali Mayo  $\geq 2$  w ciągu 7 dni od wizyty podstawowej (wizyta 2)
- niepowodzenie lub nietolerancja (przerwanie terapii z powodu AEs w ocenie badacza) leczenia  $\geq 1$  z wymienionych: doustnymi GKS, AZA lub 6-MP, anty-TNF $\alpha$  (IFX lub ADA)
- pacjenci bez dowodów na aktywne lub utajone lub niewłaściwie leczone zakażenie *Mycobacterium tuberculosis* (TB) zdefiniowane przez:
  - ujemny wynik testu QuantiFERON TB Gold (QFT-G) lub jeśli jest on niedostępny lub jeśli nie był on przeprowadzony próby tuberkulinowej Mantoux (PPD) wykonany zgodnie z lokalnymi standardami praktyki medycznej (średnica nacieku  $\leq 5$  mm) przeprowadzony w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem (u osób ze szczepieniem Bacille Calmette Guérin [BCG] szczególnie zaleca się test QFT-G) oraz
  - brak zmian świadczących o aktywnym zakażeniu TB w RTG klatki piersiowej wykonanym w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem w ocenie wykwalifikowanego radiologa oraz
  - brak w wywiadzie nieleczzonego lub niewłaściwie leczonego ukrytego lub aktywnego zakażenia TB oraz
  - w przypadku pacjentów, którzy uprzednio byli leczeni za pomocą właściwych środków z powodu ukrytego (9 mies. terapii izoniazidem w regionach, w których zapadalność na TB wielolekooporną wynosi  $< 5\%$  lub za pomocą innego akceptowanego leczenia) lub aktywnego zakażenia TB nie jest wymagane ani badanie QFT-G, ani test PPD, a jedynie RTG klatki piersiowej, jeśli nie wykonano go w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem; dokumentacja odpowiedniego leczenia gruźlicy powinna być dostarczona przed podaniem pierwszej dawki przypisanego leczenia

**OCTAVE Induction 1** (publikacje: *Sandborn 2017, D'Haens 2016, Motoya 2018, Motoya 2018a, Feagan 2016, Panés 2018, Winthrop 2018, Lichtenstein 2017, Lichtenstein 2018*), NCT01465763; EudraCT: 2011-004578-27

#### Kryteria wykluczenia

- pacjentów, którzy są aktualnie leczeni z powodu aktywnego zakażenia TB należy wykluczyć z badania
  - pacjenci, którzy są aktualnie leczeni z powodu ukrytego zakażenia TB, mogą być włączeni do badania jedynie po potwierdzeniu aktualnych wskaźników zapadalności na gruźlicę wielolekooporną w danym regionie, po udokumentowaniu odpowiedniego schematu leczenia, oraz uzyskaniu zgody sponsora
  - wiek  $\geq 18$  lat
  - mężczyźni lub kobiety
  - do badania kwalifikowano chorych, którzy otrzymywali: doustne 5-ASA lub sulfasalazyna w stałej dawce przez  $\geq 4$  tygodnie przed rozpoczęciem badania i przez czas jego trwania, doustne kortykosteroidy (ekwiwalent prednizolonu w dawce  $\leq 25$  mg/dzień lub budezonid w dawce  $\leq 9$  mg/dzień) w stałej dawce przez  $\geq 2$  tygodnie przed rozpoczęciem badania i przez czas jego trwania, przewlekłe leczenie WZJG za pomocą antybiotyków (np. metronidazol, rifaksymina) w stałej dawce przez  $\geq 2$  tygodnie przed rozpoczęciem badania i przez czas jego trwania
  - chorzy otrzymujący niezabronione leczenie dodatkowe z jakiegokolwiek powodu powinni przyjmować stałe dawki leków – zabronione było rozpoczęcie nowego leczenia lub zmiana dawkowania w ciągu 7 dni lub 5 okresów półtrwania (zależnie od tego co jest dłuższe) przed przyjęciem pierwszej dawki przypisanego leczenia
  - zgoda na zastosowanie metod antykoncepcji o wysokiej skuteczności w trakcie trwania badania i  $\geq 4$  tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki przypisanego leczenia wyrażona przez kobiety w wieku rozrodczym (w opinii badacza biologicznie zdolne do posiadania potomstwa i aktywne seksualnie)
  - ujemny wynik testu ciążyowego u kobiet w wieku rozrodczym przed włączeniem do badania
  - zgoda oraz zdolność do wypełniania przypisanego planu wizyt kontrolnych, planu leczenia, udziału w badaniach laboratoryjnych, codziennych kontroli telefonicznych i innych procedur badawczych
  - wyrażenie zgody na udział w badaniu i potwierdzenie znajomości wszystkich aspektów związanych z badaniem przez jego uczestnika lub jego opiekuna prawnego
- 
- rozpoznanie nieokreślonego zapalenia okrężnicy, mikroskopowego zapalenia jelita grubego, niedokrwiennego zapalenia jelita grubego, zakaźnego zapalenia jelita grubego lub objawy kliniczne wskazujące chorobę Leśniowskiego-Crohna
  - WZJG, który jest ograniczony do 15 cm dystalnego odcinka odbytu
  - pacjenci wykazujący objawy kliniczne piorunującego zapalenia okrężnicy lub ostrego rozdęcia okrężnicy
  - pacjenci z potwierdzonymi gruczolakami okrężnicy lub dysplazją; osoby z polipami gruczolakowatymi w wywiadzie będą kwalifikowana, jeśli polipy zostały całkowicie usunięte, a osoby badane były wolne od polipów w czasie pierwszej wizyty.
  - u pacjentów z ryzykiem raka jelita grubego wymagano wykonania kolonoskopii; wynik kolonoskopii i raport z biopsji (jeśli pobrano próbki) musi być dostępny w dokumentacji:
    - jeśli pacjent ma  $\geq 50$  lat wymagano kolonoskopii w ciągu 10 lat od skryningu w celu wykluczenia polipów gruczolakowatych, a pacjenci, u których polipy zostały całkowicie wycięte w będą kwalifikowani;
    - jeśli pacjent ma rozległe zapalenie jelita grubego trwające  $\geq 8$  lat lub chorobę ograniczoną do lewej części okrężnicy (np. dystalnie do zgięcia śledziony) przez  $\geq 10$  lat, niezależnie od wieku, wymagano kolonoskopii w ciągu 1 roku od skryningu w celu wykluczenia dysplazji, osoby z dysplazją lub rakiem zidentyfikowanym w biopsjach zostaną wykluczone
  - pacjenci, którzy przeszli operację jako leczenie WZJG lub prawdopodobnie będą wymagali operacji w okresie badania
  - pacjenci z dodatnim wynikiem na obecność w kale patogenów enterogennych, patogennych komórek jajowych lub pasożytów lub toksyny *Clostridium difficile* w czasie skryningu
  - pacjenci z obecnymi lub odnotowanymi w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą wizytą klinicznie istotnymi zakażeniami (np. wymagającymi hospitalizacji lub antybiotyków podawanych pozajelitowo lub zakażeń oportunistycznych), jakkolwiek zakażenie wymagające leczenia przeciwbakteryjnego w ciągu 2 tygodni od pierwszej wizyty lub jakkolwiek infekcją w wywiadzie ocenianą przez badacz jako potencjalnie ulegającą zaostrzeniu przez udział w badaniu
  - pacjenci z  $\geq 1$  epizodem zakażenia *Herpes zoster* (półpaścem), rozsianym półpaścem lub rozsianą *Herpes simplex* (opryszczką pospolitą) w wywiadzie
  - pacjenci z HIV lub wirusem zapalenia wątroby typu B lub C (chorzy z ujemnym wynikiem antygeny



**OCTAVE Induction 1** (publikacje: Sandborn 2017, D'Haens 2016, Motoya 2018, Motoya 2018a, Feagan 2016, Panés 2018, Winthrop 2018, Lichtenstein 2017, Lichtenstein 2018), NCT01465763; EudraCT: 2011-004578-27

powierzchniowego HBV i jednoczesnym dodatnim wynikiem antygeny rdzenia HBV muszą być poddani dalszym badaniom na obecność antygenów powierzchniowych HBV i jeśli ich wynik będzie ujemny nie będą włączeni do badania)

- jakiegokolwiek zaburzenia limfoproliferacyjne (takich jak zaburzenia limfoproliferacyjne związane z EBV, odnotowywane u niektórych pacjentów przyjmujących inne leki immunosupresyjne), chłoniak, białaczka, zaburzenia mieloproliferacyjne, szpiczak mnogi w wywiadzie lub oznaki i objawy sugerujące obecną chorobę limfatyczną
- pacjenci z nowotworami złośliwymi (aktualnie lub w wywiadzie), z wyj. odpowiednio leczonych lub usuniętych nieprzerzutowych komórek raka podstawnokomórkowego lub raka kolczystokomórkowego skóry
- zabiegi chirurgiczne w obrębie jelit w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed pierwszą wizytą
- znaczny uraz lub poważna operacja w ciągu 4 tygodni od skryningu
- pacjenci wymagający przeprowadzenia operacji w czasie trwania badania
- pacjenci wartościami parametrów laboratoryjnych w momencie skryningu: hemoglobina < 9,0 g/dl lub hematokryty < 30%; WBC < 3,0 × 10<sup>9</sup>/l (< 3 000/mm<sup>3</sup>) lub ANC < 1,2 × 10<sup>9</sup>/l (< 1 200/mm<sup>3</sup>); trombocytopenia: liczba płytek krwi < 100 × 10<sup>9</sup>/l (< 1 00 000/mm<sup>3</sup>); eGFR ≤ 50 ml/min obliczonym w oparciu o wzór Cockcroft-Gault; bilirubina całkowita, AST lub ALT > 1,5 × GGN
- pacjenci ze stwierdzoną lub podejrzaną chorobą wątroby np. uszkodzeniem wątroby związanym ze stosowaniem MTX lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych
- pacjenci z obecną lub odnotowaną w wywiadzie ciężką, postępującą lub niekontrolowaną chorobą nerek, chorobą układu krwiotwórczego, chorobą układu trawiennego, chorobą metaboliczną (w tym niekontrolowaną hipercholesterolemią), chorobą endokrynologiczną, chorobą układu oddechowego, chorobą układu sercowo-naczyniowego lub chorobą neurologiczną
- pacjenci z dowolnymi schorzeniami, które mogą wpływać na wchłanianie leku drogą doustną, np. gastrektomia lub klinicznie znamiennej gastroenteropatii cukrzycową lub niektórymi rodzajami zabiegów bariatrycznych tj. obejście żołądka (procedury, takie jak opaska żołądka, które po prostu dzielą żołądek w oddzielne komory nie są wykluczające)
- badanie 12-odprowadzeniowe EKG, które wykazuje istotne klinicznie nieprawidłowości, które mogą wpływać na bezpieczeństwo uczestnika lub interpretację wyników badań (np. wyjściowe QTcF > 450 ms, kompletny blok lewej odnogi pęczka Hisa, blok serca przedsionkowo-komorowy 2 lub 3 stopnia, poważna bradyarytmia lub tachyarytmia)
- oddanie krwi w objętości > 500 ml w ciągu 8 tygodni przed pierwszą wizytą
- jakiegokolwiek ciężki ostre lub przewlekły stan medyczny lub psychiczny lub zaburzenia laboratoryjne, które mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu lub podaniem badanego leku lub mogą wpływać na interpretację wyników badania i w ocenie badacza wykluczają udział pacjenta w badaniu
- pacjenci z krewnym pierwszego stopnia z dziedzicznym niedoborem odporności
- pacjenci wcześniej nieleczeni z powodu WZJG
- pacjenci otrzymujący opisane leczenie w danym okresie czasu lub u których oczekuje się, że leczenie takie zostanie rozpoczęte w trakcie trwania badania: AZA/6-MP lub MTX w ciągu 2 tygodni przed pierwszą wizytą; anty-TNFα (np. IFX, ADA, certolizumab) w ciągu 8 tygodni przed pierwszą wizytą; Cy-SA, mykofenolanem lub takrolimusem w ciągu 8 tygodni przed pierwszą wizytą; IFX w ciągu 8 tygodni przed pierwszą wizytą; dożylnymi kortykosteroidami lub postaciami doodbytniczymi kortykosteroidów lub 5-ASA w ciągu 2 tygodni przed pierwszą wizytą; leki anty-adhezyjne (np. natalizumab lub leki w trakcie badań klinicznych) w ciągu ostatniego roku
- pacjenci szczepieni jakąkolwiek szczepionką żywą lub atenuowaną w ciągu 6 tygodni przed pierwszą wizytą lub zakwalifikowani do takiego szczepienia w trakcie trwania badania lub w okresie 6 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki przypisanego leczenia
- otrzymywanie zabronionego leczenia dodatkowego, w tym umiarkowanie silnych induktorów CYP3A i inhibitorów CYP3A w określonym czasie przed przyjęciem pierwszej dawki przypisanego leczenia lub jeśli oczekuje się konieczności przyjmowania takiego leczenia w czasie trwania badania
- pacjenci otrzymujący wcześniej aferezę limfocytów lub selektywną aferezę granulocytów i monocytów (np. Cellsorba®) w ciągu 1 roku przed skryningiem i w czasie badania
- wcześniejszy udział w badaniu oceniającym tofacytynib
- wcześniejszy udział w badaniu oceniającym inne leki w ciągu 3 miesięcy przed pierwszą wizytą
- kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub planujące ciążę w trakcie badania

**OCTAVE Induction 1** (publikacje: Sandborn 2017, D'Haens 2016, Motoya 2018, Motoya 2018a, Feagan 2016, Panés 2018, Winthrop 2018, Lichtenstein 2017, Lichtenstein 2018), NCT01465763; EudraCT: 2011-004578-27

- uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w wywiadzie z abstynencją < 6 miesięcy przed pierwszą wizytą
- pacjenci, którzy w ocenie badaczy lub sponsora nie są zdolni do współpracy lub do wypełniania procedur wymaganych protokołem badania
- członkowie zespołu badawczego lub ich krewni lub osoby zatrudnione przez Pfizer bezpośrednio zaangażowane w przeprowadzenie badania

Charakterystyka populacji	Wiek, średnia (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Masa ciała, średnia (SD) [kg]	BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Rasa biała, n (%)	Wynik wg skali Mayo, średnia (SD)
TOF 10 mg BID N = 476	41,3 (14,1)	277 (58,2)	72,9 (16,8)	bd.	395 (84,6)	9,0 (1,4)
PBO, N = 122	41,8 (15,3)	77 (63,1)	72,7 (16,7)	bd.	98 (83,1)	9,1 (1,4)
Charakterystyka populacji	Status palenia, n (%)			Czas trwania choroby, mediana (zakres) [lata]	Obszar objęty chorobą, n/N (%) 2	CRP, mediana (zakres) [mg/l]
	Osoby nigdy nie palące	Obecni palacze	Byli palacze			
TOF 10 mg BID N = 476	301 (63,2)	22 (4,6)	153 (32,1)	6,5 (0,3-42,5)	proctosigmoiditis: 65/475 (13,7); WZJG lewostronne: 158/475 (33,3) WZJG rozległe lub pancolitis: 252/475 (53,1)	4,4 (0,1-208,4)
PBO, N = 122	80 (65,6)	4 (3,3)	38 (31,1)	6,0 (0,5-6,2)	proctosigmoiditis: 19/122 (15,6) WZJG lewostronne: 37/122 (30,3) WZJG rozległe lub pancolitis: 66/122 (54,1)	4,7 (0,1-82,5)
Charakterystyka populacji	Leczenie stosowane wyjściowo, n (%)			Niepowodzenie leczenia, n (%)		
	MES	GKS	anty-TNFα	GKS	anty-TNFα	IM
TOF 10 mg BID N = 476	bd.	214 (45,0)	254 (53,4)	350 (73,5)	243 (51,1)	360 (75,6)
PBO, N = 122	bd.	58 (47,5)	65 (53,3)	98 (80,3)	64 (52,5)	83 (68,)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	Wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne włączonych pacjentów w obu fazach leczenia były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami.					
Grupa	Skryning / randomizacja	Chorzy poddani randomizacji	Analiza skuteczności (%)	Analiza bezpieczeństwa (%)	Przerwanie udziału w badaniu* (%)	Ukończenie badania (%)
TOF 10 mg BID	990/614	476	476 (100)	476 (100)	31 (6,5)	445 (93,5)
PBO		122	122 (100)	122 (100)	4 (3,3)	118 (96,7)

**OCTAVE Induction 1** (publikacje: *Sandborn 2017, D'Haens 2016, Motoya 2018, Motoya 2018a, Feagan 2016, Panés 2018, Winthrop 2018, Lichtenstein 2017, Lichtenstein 2018*), NCT01465763; EudraCT: 2011-004578-27

\*przyczyny przerwania udziału w badaniu: AEs, niedostateczna odpowiedź kliniczna, brak chęci dalszego udziału w badaniu, nieprzestrzeganie protokołu, zgon, inne przyczyny;

#w grupie TOF 10 w czasie trwania badania wystąpił 1 zgon z powodu rozwarstwiającego tętniaka aorty w 31 dniu trwania badania. Wystąpił u 40-letniego pacjenta z Ukrainy, który nie miał istotnych czynników ryzyka wystąpienia tego zdarzenia. Zdarzenie zostało zaklasyfikowane jako nie związane z leczeniem.

Wyniki				
Analiza skuteczności*				
Punkt końcowy	PBO, N = 122, n (%)	TOF 10, N = 476, n (%)	RB (95% CI)^	RD (95% CI)^
ocena centralna				
Odpowiedź kliniczna w 8 tyg.	40 (32,8)	285 (59,9)	<b>1,83 (1,40; 2,38)</b> p<0,0001	<b>0,27 (0,18; 0,37)</b> NNT=4 (3; 6) p<0,0001
Remisja	14 (11,5)	88 (18,5)	<b>2,16 (1,29; 3,62)</b> p=0,0035	<b>0,13 (0,06; 0,20)</b> NNT=8 (5; 16) p=0,0001
Remisja kliniczna	10 (8,2)	88 (18,5)	<b>2,26 (1,21; 4,21)</b> p=0,0105	<b>0,10 (0,04; 0,16)</b> NNT=10 (7; 24) p=0,0008
Remisja endoskopowa	2 (1,6)	32 (6,7)	4,10 (1,00; 16,88) p=0,0506	<b>0,05 (0,02; 0,08)</b> p=0,0018
Remisja objawów	7 (5,7)	56 (11,8)	2,05 (0,96; 4,38) p=0,0641	<b>0,06 (0,01; 0,11)</b> p=0,0191
Remisja głęboka	0 (0,0)	31 (6,5)	<b>16,25 (1,00; 263,61)</b> p=0,0499	<b>0,07 (0,04; 0,09)</b> NNH=16 (12; 25) p<0,0001
Wygojenie błony śluzowej	19 (15,6)	149 (31,3)	<b>2,01 (1,30; 3,10)</b> p=0,0016	<b>0,16 (0,08; 0,23)</b> NNT=7 (5; 13) p<0,0001
Punkt końcowy	PBO, N = 122 (SD)	TOF 10, N = 476 (SD)	Różnica (95% CI), p	MD (95% CI)^
Średnia zmiana wyniku całkowitego w skali Mayo	-1,8 (3,31)	-3,8 (2,18)	<b>-1,9 p.p. (-2,5; -1,4),</b> p<0,001	<b>-2,00 (-2,62; -1,38)</b> p<0,0001
Średnia zmiana wyniku częściowego w skali Mayo	-1,60 (0,42)	-3,11 (0,18)	<b>p&lt;0,001</b>	<b>-1,51 (-2,41; -0,61)</b> p=0,0010

\*w niniejszej tabeli nie przedstawiono wyników oceny lokalnej oraz wyników analizy w podgrupach.

^obliczono na podstawie dostępnych danych

#### Ocena jakości życia

Średnia zmiana wyniku całkowitego w skali IBDQ w 8 tyg. TOF 10 vs PBO:

- 28,9 (SD = 53,43) vs 15,4 (SD = 47,67)
- MD (95% CI): **13,50 (3,60; 23,40) p=0,0075**

Odsetek chorych z poprawą dla domeny IBDQ oceniającej funkcję jelit w 8 tyg. TOF 10 vs PBO:

- 179/476 (37,5%) vs 29/122 (24,1%)

**OCTAVE Induction 1** (publikacje: Sandborn 2017, D'Haens 2016, Motoya 2018, Motoya 2018a, Feagan 2016, Panés 2018, Winthrop 2018, Lichtenstein 2017, Lichtenstein 2018), NCT01465763; EudraCT: 2011-004578-27

- RB (95% CI)\*: **p<0,01, 1,56 (1,11; 2,18), p=0,0098**
- RD (95% CI)\*: **0,13 (0,05; 0,22), NNT=8 (5; 25), p=0,0051**

Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ w 8 tyg. TOF 10 vs PBO:

- 333/476 (70%) vs 67/122 (54,9%)
- RB (95% CI)\*: **1,27 (1,07; 1,51), p=0,0056**
- RD (95% CI)\*: **0,15 (0,05; 0,22), NNT=8 (5; 22), p=0,0027**

Remisja IBDQ w 8 tyg. TOF 10 vs PBO:

- 233/476 (48,9%) vs 42/122 (34,4%)
- RB (95% CI)\*: **1,42 (1,09; 1,85), p=0,0083**
- RD (95% CI)\*: **0,15 (0,05; 0,24), NNT=7 (5; 21), p=0,0029**

Średnia zmiana wyniku PCS w SF-36v2 w 8 tyg. TOF 10 vs PBO:

- 6,8 (SD = 12,80) vs 2,5 (SD = 13,53)
- MD (95% CI): **p<0,0001, 4,30 (1,56; 7,04), p=0,0021**

Średnia zmiana wyniku MCS w SF-36v2 w 8 tyg. TOF 10 vs PBO:

- 6,8 (SD = 21,33) vs 3,5 (SD = 19,65)
- MD (95% CI): **p<0,0001, 3,30 (-0,79; 7,39), p=0,1138**

\*obliczono na podstawie dostępnych danych

AEs	Analiza bezpieczeństwa	
	PBO, N = 122, n (%)	TOF 10, N = 476, n (%)
≥1 AEs	73 (59,8)	269 (56,5)
ciężkie AEs ( <i>serious</i> )	5 (4,1)	16 (3,4)
zaostrenie WZJG	5 (4,1)	11 (2,3)
zapalenie jamy nosowej i gardła	9 (7,4)	34 (7,1)
ból stawów	6 (4,9)	14 (2,9)
ból głowy	8 (6,6)	37 (7,8)
infekcje	19 (15,6)	111 (23,3)
ciężkie zakażenia ( <i>serious</i> )	0	6 (1,3)
<i>Herpes zoster</i>	1 (0,8)	3 (0,6)
perforacja jelit	0	1
nowotwór złośliwy (inny niż nieczerniakowe nowotwory skóry)	0	0
nieczerniakowe nowotwory skóry	0	1
zdarzenia sercowo-naczyniowe	0	2
AEs prowadzące do przerwania udziału w badaniu	2 (1,6)	18 (3,8)
Stężenie cholesterolu > 1,3 x GGN	11/122 (9,0)	80/471 (17,0)
LDL < 1,2x GGN	11/122 (9,0)	91/471 (19,3)
HDL < 0,8x DGN	2/122 (1,6)	6/471 (1,3)

**OCTAVE Induction 1** (publikacje: Sandborn 2017, D'Haens 2016, Motoya 2018, Motoya 2018a, Feagan 2016, Panés 2018, Winthrop 2018, Lichtenstein 2017, Lichtenstein 2018), NCT01465763; EudraCT: 2011-004578-27

triglicerydy > 1,3x GGN	1/122 (0,8)	15/471 (3,2)
Aktywność kinazy kreatynowej >2 x GGN	2/122 (1,6)	45/474 (9,5)

#### Uwagi

- komputerowo generowane kody pseudorandomizacyjne i metody permutacji blokowej zbalansowanej w obrębie każdej z warstw randomizacji (dla każdej z warstw przygotowano odrębną listę randomizacyjną), czynniki stratyfikacji: wcześniejsze leczenie anty-TNF $\alpha$ , wyjściowe stosowanie GKS i region geograficzny
- pacjentów poddano randomizacji w stosunku 4:1 do grup TOF 10 BID i PBO, początkowo 38 pacjentów włączono do grupy przyjmującej TOF w dawce 15 mg BID jednak Pfizer zdecydował przerwać ocenę skuteczności i bezpieczeństwa TOF w tej dawce
- badanie OCTAVE Induction 1 było badaniem z podwójnym zaślepieniem
- Z obserwacji w badaniach OCTAVE Induction 1 nie utracono żadnego z pacjentów, a odsetki chorych, którzy ukończyli 8-tyg. okres leczenia wyniosły odpowiednio 93,5% i 96,7% w grupach TOF 10 mg BID i PBO
- ramy trwania badania: kwiecień 2012 do maj 2016 (podano okres łącznie dla OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2 i OCTAVE Sustain
- w publikacjach przedstawiono również wyniki analizy skuteczności w podgrupach ze względu na stosowanie wcześniejszego leczenia, ocenę wyjściową w skali Mayo, region geograficzny
- ocena skuteczności przeprowadzono na poziomie oceny centralnej i lokalnej, przedstawiono wyniki osobno dla każdej z ocen.

Tabela 217. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania OCTAVE Induction 2.

**OCTAVE Induction 2** (publikacje: Sandborn 2017, D'Haens 2016, Motoya 2018, Motoya 2018a, Feagan 2016, Panés 2018, Winthrop 2018, Lichtenstein 2017, Lichtenstein 2018), NCT01458951; EudraCT: 2011-004579-35

Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie
Skala Jadad	5 (R2, B2, W1) <span style="float: right;">Klasyfikacja AOTMIT IIA</span>
Liczba ośrodków	169 w 29 krajach, w tym w Polsce <span style="float: right;">Sponsor Pfizer</span>
Okres obserwacji	8 tygodni
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że włączenie 545 chorych (przy randomizacji TOF 10 : PBO = 4 : 1) pozwoli z 90% mocą wykazać różnicę rzędu 17,5% pomiędzy grupami w uzyskaniu remisji w 8 tyg. przy poziomie istotności statystycznej na poziomie 5% (test Chi-kwadrat) i przy założeniu remisji w grupie PBO na poziomie 15%. Oszacowano, że włączenie 545 chorych (przy randomizacji TOF 10 : PBO = 4 : 1) pozwoli z 90% mocą wykazać różnicę rzędu 17,5% pomiędzy grupami w uzyskaniu wygojenia błony śluzowej w 8 tyg. przy poziomie istotności statystycznej na poziomie 5% (test Chi-kwadrat) i przy założeniu wygojenia błony śluzowej w grupie PBO na poziomie 35%.
Analiza statystyczna	<u>Analiza skuteczności</u> – przeprowadzona w populacji ITT ( <i>intention-to-treat</i> ), czyli wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Wyniki pacjentów były analizowane zgodnie z przydzielonymi grupami oraz stratyfikacją uwzględnioną podczas randomizacji. Wyniki zostały przedstawione jako liczba pacjentów, którzy osiągnęli założony punkt końcowy w stosunku do wszystkich poddanych interwencji i 95% przedziałów ufności <u>Analiza skuteczności</u> – <i>per protocol</i> , chorzy poddani randomizacji, bez poważnego naruszenia protokołu badania <u>Analiza podgrup</u> <u>Analiza bezpieczeństwa</u> – populacja mITT: chorych, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę leku

OCTAVE Induction 2 (publikacje: Sandborn 2017, D'Haens 2016, Motoya 2018, Motoya 2018a, Feagan 2016, Panés 2018, Winthrop 2018, Lichtenstein 2017, Lichtenstein 2018), NCT01458951; EudraCT: 2011-004579-35

<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Pierwszorzędowe (faza leczenia indukującego):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ remisja w 8 tyg.: wynik w skali Mayo <math>\leq 2</math> bez żadnego wyniku <math>&gt;1</math> w poszczególnych podskalach i z wynikiem = 0 w podskali krwawienia z odbytu – główny punkt końcowy</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe (faza leczenia indukującego):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wygojenie błony śluzowej w 8 tyg.: wynik <math>\leq 1</math> w podskali kolonoskopowej – główny punkt końcowy</li> <li>▪ odpowiedź kliniczna w 8 tyg.: zmniejszenie punktacji w skali Mayo (<i>Mayo Clinic Score</i>) o <math>\geq 3</math> punkty i o <math>\geq 30\%</math> wartości oraz zmniejszenie punktacji w podskali krwawienia z odbytu o <math>\geq 1</math> punkt lub punktacja w podskali krwawienia z odbytu <math>\leq 1</math></li> <li>▪ remisja endoskopowa w 8 tyg.</li> <li>▪ remisja kliniczna w 8 tyg.: wynik w skali Mayo <math>\leq 2</math> bez żadnego wyniku <math>&gt;1</math> w poszczególnych podskalach</li> <li>▪ remisja objawowa w 8 tyg.: wynik w skali Mayo <math>\leq 2</math> bez żadnego wyniku <math>&gt;1</math> w poszczególnych podskalach i z wynikiem = 0 w podskali krwawienia z odbytu i częstotliwości wypróżnień</li> <li>▪ głęboka remisja w 8 tyg.: wynik w skali Mayo <math>\leq 2</math> bez żadnego wyniku <math>&gt;1</math> w poszczególnych podskalach i z wynikiem = 0 w podskali krwawienia z odbytu i w podskali endoskopowej.</li> <li>▪ zmiana w stosunku do wartości wyjściowej częściowego wyniku w skali Mayo</li> <li>▪ zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali Mayo</li> </ul> <p><b>Ocena bezpieczeństwa:</b>  <b>Ocena jakości życia:</b> ocena w skalach IBDQ (<i>Bowel Symptoms, Systemic Symptoms, Emotional Function and Social Function</i>), PGIC (<i>The Patient Global Impression of Change</i>), PRTI (<i>Patient-Reported Treatment Impact Assessment</i>), SF-36 (<i>Short Form 36</i>), EQ-5D/VAS (<i>EuroQoL 5 Dimension</i>)</p>
-----------------------	---

#### Interwencja i komparatory

- TOF: 10 mg p.o. BID 0-8 tyg.
- PBO: podawane jak TOF

#### Dodatkowe leczenie:

##### Dozwolone:

Ogółem, w trakcie trwania wszystkich badań dozwolone były zastosowanie doustnych preparatów kwasu 5-aminoacetylosalicylowego (5-ASA), sulfasalazyny i doustnych glikokortykosteroidów, a w próbach OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 również przewlekłej antybiotykoterapii stosowanej z powodu WZJG.

##### Niedozwolone:

Niedopuszczalne było stosowanie azatiopryny, 6-merkaptopuryny, metotreksatu, mykofenolanu, takrolimusu, interferonu, leczenia anty-TNF $\alpha$ , leczenia dożylnymi kortykosteroidami lub postaciami doodbytniczymi kortykosteroidów lub preparatów kwasu 5-aminoacetylosalicylowego, podawanie induktorów i inhibitorów CYP3A, cyklosporyny A, leków anty-adhezyjnych i zastosowanie aferezy limfocytów lub selektywnej aferezy granulocytów i monocytów.

Wymagano, by dawkowanie leków stosowanych w terapii WZJG było stałe w czasie skryningu i fazy leczenia zaślepionego. Ponadto określono, że osoby wymagające rozpoczęcia nowych terapii WZJG powinny zostać wykluczone z dalszego udziału w badaniu.

#### Populacja

##### Kryteria włączenia

- udokumentowana diagnoza (endoskopowa lub radiograficzna i histologiczna) WZJG na  $\geq 4$  miesiące przed włączeniem do badania; wymagano by do dokumentacji chorego dołączony był wynik biopsji potwierdzający diagnozę
- aktywne umiarkowane do ciężkiego WZJG (wynik w skali Mayo  $\geq 6$ )
- wynik oceny krwawienia z odbytu  $\geq 1$  i wynik oceny endoskopowej w skali Mayo  $\geq 2$  w ciągu 7 dni od wizyty podstawowej (wizyta 2)
- niepowodzenie lub nietolerancja (przerwanie terapii z powodu AEs w ocenie badacza) leczenia  $\geq 1$  z wymienionych: doustnymi GKS, AZA lub 6-MP, anty-TNF $\alpha$  (IFX lub ADA)
- pacjenci bez dowodów na aktywne lub utajone lub niewłaściwie leczone zakażenie *Mycobacterium tuberculosis* (TB) zdefiniowane przez:

**OCTAVE Induction 2 (publikacje: Sandborn 2017, D'Haens 2016, Motoya 2018, Motoya 2018a, Feagan 2016, Panés 2018, Winthrop 2018, Lichtenstein 2017, Lichtenstein 2018), NCT01458951; EudraCT: 2011-004579-35**

- ujemny wynik testu QuantiFERON TB Gold (QFT-G) lub jeśli jest on niedostępny lub jeśli nie był on przeprowadzony próby tuberkulinowej Mantoux (PPD) wykonany zgodnie z lokalnymi standardami praktyki medycznej (średnica nacieku  $\leq 5$  mm) przeprowadzony w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem (u osób ze szczepieniem Bacille Calmette Guérin [BCG] szczególnie zaleca się test QFT-G) oraz
- brak zmian świadczących o aktywnym zakażeniu TB w RTG klatki piersiowej wykonanym w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem w ocenie wykwalifikowanego radiologa oraz
- brak w wywiadzie nieleczzonego lub niewłaściwego leczonego ukrytego lub aktywnego zakażenia TB oraz
- w przypadku pacjentów, którzy uprzednio byli leczeni za pomocą właściwych środków z powodu ukrytego (9 mies. terapii izoniazidem w regionach, w których zapadalność na TB wielolekooporną wynosi  $< 5\%$  lub za pomocą innego akceptowanego leczenia) lub aktywnego zakażenia TB nie jest wymagane ani badanie QFT-G, ani test PPD, a jedynie RTG klatki piersiowej, jeśli nie wykonano go w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem; dokumentacja odpowiedniego leczenia gruźlicy powinna być dostarczona przed podaniem pierwszej dawki przypisanego leczenia
- pacjentów, którzy są aktualnie leczeni z powodu aktywnego zakażenia TB należy wykluczyć z badania
- pacjenci, którzy są aktualnie leczeni z powodu ukrytego zakażenia TB, mogą być włączeni do badania jedynie po potwierdzeniu aktualnych wskaźników zapadalności na gruźlicę wielolekooporną w danym regionie, po udokumentowaniu odpowiedniego schematu leczenia, oraz uzyskaniu zgody sponsora
- wiek  $\geq 18$  lat
- mężczyźni lub kobiety
- do badania kwalifikowano chorych, którzy otrzymywali: doustne 5-ASA lub sulfasalazyna w stałej dawce przez  $\geq 4$  tygodnie przed rozpoczęciem badania i przez czas jego trwania, doustne kortykosteroidy (ekwiwalent prednizolonu w dawce  $\leq 25$  mg/dzień lub budezonid w dawce  $\leq 9$  mg/dzień) w stałej dawce przez  $\geq 2$  tygodnie przed rozpoczęciem badania i przez czas jego trwania, przewlekłe leczenie WZJG za pomocą antybiotyków (np. metronidazol, rifaksymina) w stałej dawce przez  $\geq 2$  tygodnie przed rozpoczęciem badania i przez czas jego trwania
- chorzy otrzymujący niezabronione leczenie dodatkowe z jakiegokolwiek powodu powinni przyjmować stałe dawki leków – zabronione było rozpoczynanie nowego leczenia lub zmiana dawkowania w ciągu 7 dni lub 5 okresów półtrwania (zależnie od tego co jest dłuższe) przed przyjęciem pierwszej dawki przypisanego leczenia
- zgoda na zastosowanie metod antykoncepcji o wysokiej skuteczności w trakcie trwania badania i  $\geq 4$  tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki przypisanego leczenia wyrażona przez kobiety w wieku rozrodczym (w opinii badacza biologicznie zdolne do posiadania potomstwa i aktywne seksualnie)
- ujemny wynik testu ciążyowego u kobiet w wieku rozrodczym przed włączeniem do badania
- zgoda oraz zdolność do wypełniania przypisanego planu wizyt kontrolnych, planu leczenia, udziału w badaniach laboratoryjnych, codziennych kontroli telefonicznych i innych procedur badawczych
- wyrażenie zgody na udział w badaniu i potwierdzenie znajomości wszystkich aspektów związanych z badaniem przez jego uczestnika lub jego opiekuna prawnego

#### Kryteria wykluczenia

- rozpoznanie nieokreślonego zapalenia okrężnicy, mikroskopowego zapalenia jelita grubego, niedokrwiennego zapalenia jelita grubego, zakaźnego zapalenia jelita grubego lub objawy kliniczne wskazujące chorobę Leśniowskiego-Crohna
- WZJG, który jest ograniczony do 15 cm dystalnego odcinka odbytu
- pacjenci wykazujący objawy kliniczne piorunującego zapalenia okrężnicy lub ostrego rozdęcia okrężnicy
- pacjenci z potwierdzonymi gruczolakami okrężnicy lub dysplazją; osoby z polipami gruczolakowatymi w wywiadzie będą kwalifikowana, jeśli polipy zostały całkowicie usunięte, a osoby badane były wolne od polipów w czasie pierwszej wizyty.
- u pacjentów z ryzykiem raka jelita grubego wymagano wykonania kolonoskopii; wynik kolonoskopii i raport z biopsji (jeśli pobrano próbki) musi być dostępny w dokumentacji:
  - jeśli pacjent ma  $\geq 50$  lat wymagano kolonoskopii w ciągu 10 lat od skryningu w celu wykluczenia polipów gruczolakowatych, a pacjenci, u których polipy zostały całkowicie wycięte w będą kwalifikowani;
  - jeśli pacjent ma rozległe zapalenie jelita grubego trwające  $\geq 8$  lat lub chorobę ograniczoną do lewej części okrężnicy (np. dystalnie do zgięcia śledziony) przez  $\geq 10$  lat, niezależnie od wieku, wymagano

**OCTAVE Induction 2** (publikacje: *Sandborn 2017, D'Haens 2016, Motoya 2018, Motoya 2018a, Feagan 2016, Panés 2018, Winthrop 2018, Lichtenstein 2017, Lichtenstein 2018*), NCT01458951; EudraCT: 2011-004579-35

- kolonoskopii w ciągu 1 roku od skryningu w celu wykluczenia dysplazji, osoby z dysplazją lub rakiem zidentyfikowanym w biopsjach zostaną wykluczone
- pacjenci, którzy przeszli operację jako leczenie WZJG lub prawdopodobnie będą wymagali operacji w okresie badania
  - pacjenci z dodatnim wynikiem na obecność w kale patogenów enterogennych, patogennych komórek jajowych lub pasożytów lub toksyny *Clostridium difficile* w czasie skryningu
  - pacjenci z obecnymi lub odnotowanymi w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą wizytą klinicznie istotnymi zakażeniami (np. wymagającymi hospitalizacji lub antybiotyków podawanych pozajelitowo lub zakażeń oportunistycznych), jakkolwiek zakażenie wymagające leczenia przeciwbakteryjnego w ciągu 2 tygodni od pierwszej wizyty lub jakkolwiek infekcją w wywiadzie ocenianą przez badacz jako potencjalnie ulegającą zaostrzeniu przez udział w badaniu
  - pacjenci z  $\geq 1$  epizodem zakażenia *Herpes zoster* (półpaścem), rozsiałym półpaścem lub rozsianą *Herpes simplex* (opryszczką pospolitą) w wywiadzie
  - pacjenci z HIV lub wirusem zapalenia wątroby typu B lub C (chorzy z ujemnym wynikiem antygeny powierzchniowego HBV i jednocześnie dodatnim wynikiem antygeny rdzenia HBV muszą być poddani dalszym badaniom na obecność antygenów powierzchniowych HBV i jeśli ich wynik będzie ujemny nie będą włączeni do badania)
  - jakiegokolwiek zaburzenia limfoproliferacyjne (takich jak zaburzenia limfoproliferacyjne związane z EBV, odnotowywane u niektórych pacjentów przyjmujących inne leki immunosupresyjne), chłoniak, białaczka, zaburzenia mieloproliferacyjne, szpiczak mnogi w wywiadzie lub oznaki i objawy sugerujące obecną chorobę limfatyczną
  - pacjenci z nowotworami złośliwymi (aktualnie lub w wywiadzie), z wyj. odpowiednio leczonych lub usuniętych nieprzerzutowych komórek raka podstawnokomórkowego lub raka kolczystokomórkowego skóry
  - zabiegi chirurgiczne w obrębie jelit w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed pierwszą wizytą
  - znaczny uraz lub poważna operacja w ciągu 4 tygodni od skryningu
  - pacjenci wymagający przeprowadzenia operacji w czasie trwania badania
  - pacjenci wartościami parametrów laboratoryjnych w momencie skryningu: hemoglobina  $< 9,0$  g/dl lub hematokryty  $< 30\%$ ; WBC  $< 3,0 \times 10^9/l$  ( $< 3\ 000/mm^3$ ) lub ANC  $< 1,2 \times 10^9/l$  ( $< 1\ 200/mm^3$ ); trombocytopenia: liczba płytek krwi  $< 100 \times 10^9/l$  ( $< 1\ 00\ 000/mm^3$ ); eGFR  $\leq 50$  ml/min obliczonym w oparciu o wzór Cockcroft-Gault; bilirubina całkowita, AST lub ALT  $> 1,5 \times$  GGN
  - pacjenci ze stwierdzoną lub podejrzaną chorobą wątroby np. uszkodzeniem wątroby związanym ze stosowaniem MTX lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych
  - pacjenci z obecną lub odnotowaną w wywiadzie ciężką, postępującą lub niekontrolowaną chorobą nerek, chorobą układu krwiotwórczego, chorobą układu trawiennego, chorobą metaboliczną (w tym niekontrolowaną hipercholesterolemią), chorobą endokrynologiczną, chorobą układu oddechowego, chorobą układu sercowo-naczyniowego lub chorobą neurologiczną
  - pacjenci z dowolnymi schorzeniami, które mogą wpływać na wchłanianie leku drogą doustną, np. gastrektomia lub klinicznie zmienną gastroenteropatią cukrzycową lub niektórymi rodzajami zabiegów bariatrycznych tj. obejście żołądka (procedury, takie jak opaska żołądka, które po prostu dzielą żołądek w oddzielne komory nie są wykluczające)
  - badanie 12-odprowadzeniowe EKG, które wykazuje istotne klinicznie nieprawidłowości, które mogą wpływać na bezpieczeństwo uczestnika lub interpretację wyników badań (np. wyjściowe QTcF  $> 450$  ms, kompletny blok lewej odnogi pęczka Hisa, blok serca przedsionkowo-komorowy 2 lub 3 stopnia, poważna bradyarytmia lub tachyarytmia)
  - oddanie krwi w objętości  $> 500$  ml w ciągu 8 tygodni przed pierwszą wizytą
  - jakiegokolwiek ciężki ostry lub przewlekły stan medyczny lub psychiczny lub zaburzenia laboratoryjne, które mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu lub podaniem badanego leku lub mogą wpływać na interpretację wyników badania i w ocenie badacza wykluczają udział pacjenta w badaniu
  - pacjenci z krewnym pierwszego stopnia z dziedzicznym niedoborem odporności
  - pacjenci wcześniej nieleczeni z powodu WZJG
  - pacjenci otrzymujący opisane leczenie w danym okresie czasu lub u których oczekuje się, że leczenie takie zostanie rozpoczęte w trakcie trwania badania: AZA/6-MP lub MTX w ciągu 2 tygodni przed pierwszą wizytą; anty-TNF $\alpha$  (np. IFX, ADA, certolizumab) w ciągu 8 tygodni przed pierwszą wizytą; Cy-SA, mykofenolanem lub takrolimusem w ciągu 8 tygodni przed pierwszą wizytą; IFX w ciągu 8 tygodni



**OCTAVE Induction 2** (publikacje: *Sandborn 2017, D'Haens 2016, Motoya 2018, Motoya 2018a, Feagan 2016, Panés 2018, Winthrop 2018, Lichtenstein 2017, Lichtenstein 2018*), NCT01458951; EudraCT: 2011-004579-35

przed pierwszą wizytą; dożylnymi kortykosteroidami lub postaciami doodbytniczymi kortykosteroidów lub 5-ASA w ciągu 2 tygodni przed pierwszą wizytą; leki anty-adhezyjne (np. natalizumab lub leki w trakcie badań klinicznych) w ciągu ostatniego roku

- pacjenci szczepieni jakąkolwiek szczepionką żywą lub atenuowaną w ciągu 6 tygodni przed pierwszą wizytą lub zakwalifikowani do takiego szczepienia w trakcie trwania badania lub w okresie 6 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki przypisanego leczenia
- otrzymywanie zabronionego leczenia dodatkowego, w tym umiarkowanie silnych induktorów CYP3A i inhibitorów CYP3A w określonym czasie przed przyjęciem pierwszej dawki przypisanego leczenia lub jeśli oczekuje się konieczności przyjmowania takiego leczenia w czasie trwania badania
- pacjenci otrzymujący wcześniej aferozę limfocytów lub selektywną aferozę granulocytów i monocytów (np. Cellsorba®) w ciągu 1 roku przed skryningiem i w czasie badania
- wcześniejszy udział w badaniu oceniającym tofacytynib
- wcześniejszy udział w badaniu oceniającym inne leki w ciągu 3 miesięcy przed pierwszą wizytą
- kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub planujące ciążę w trakcie badania
- uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w wywiadzie z abstynencją < 6 miesięcy przed pierwszą wizytą
- pacjenci, którzy w ocenie badacza lub sponsora nie są zdolni do współpracy lub do wypełniania procedur wymaganych protokołem badania
- członkowie zespołu badawczego lub ich krewni lub osoby zatrudnione przez Pfizer bezpośrednio zaangażowane w przeprowadzenie badania

Charakterystyka populacji	Wiek, średnia (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Masa ciała, średnia (SD) [kg]	BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Rasa biała, n (%)	Wynik wg skali Mayo, średnia (SD)
TOF 10 mg BID N = 476	41,1 (13,5)	259 (60,4)	74,4 (16,8)	bd.	331 (80,3)	9,0 (1,5)
PBO N = 122	40,4 (13,2)	55 (49,1)	73,2 (16,2)	bd.	88 (83,0)	8,9 (1,5)
Charakterystyka populacji	Status palenia, n/N (%)			Czas trwania choroby, mediana (zakres) [lata]	Obszar objęty chorobą, n/N (%)	CRP, mediana (zakres) [mg/l]
	Osoby nigdy nie palące	Obecni palacze	Byli palacze			
TOF 10 mg BID N = 476	268 (62,5)	25 (5,8)	136 (31,7)	6,0 (0,4-39,4)	proctosigmoiditis: 67/428 (15,7) WZJG lewostronne: 149/428 (34,8) WZJG rozległe lub pancolitis: 211/428 (49,)	4,6 (0,2-156,0)
PBO N = 122	81 (72,3)	5 (4,5)	26 (23,2)	6,2 (0,4-27,9)	proctosigmoiditis: 16/111 (14,4) WZJG lewostronne: 39/111 (35,1) WZJG rozległe lub pancolitis: 56/111 (50,5)	5,0 (0,2-205,1)

*OCTAVE Induction 2 (publikacje: Sandborn 2017, D'Haens 2016, Motoya 2018, Motoya 2018a, Feagan 2016, Panés 2018, Winthrop 2018, Lichtenstein 2017, Lichtenstein 2018), NCT01458951; EudraCT: 2011-004579-35*

Charakterystyka populacji	Leczenie stosowane wyjściowo, n (%)			Niepowodzenie leczenia, n (%)		
	MES	GKS <sup>1</sup>	MES	GKS <sup>1</sup>	MES	GKS <sup>1</sup>
TOF 10 mg BID N = 476	bd.	198 (46,2)	234 (54,5)	303 (70,6)	222 (51,7)	301 (70,2)
PBO N = 122	bd.	55 (49,1)	65 (58,0)	83 (74,1)	60 (53,6)	75 (67,0)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	Wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne włączonych pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami.					
Przeływ chorych						
Grupa	Skryning/ randomizacja	Chorzy poddani randomizacji	Analiza skuteczności (%)	Analiza bezpieczeństwa (%)	Przerwanie udziału w bada- niu (%)	Ukończenie badania (%)
TOF 10 mg BID	914/547	429 (100)	429 (100)	429 (100)	32 (7,5)	397 (92,5)
PBO		112 (100)	112 (100)	112 (100)	15 (13,4)	97 (86,6)

\*przyczyny przerwania udziału w badaniu: AEs, niedostateczna odpowiedź kliniczna, brak chęci dalszego udziału w badaniu, nieprzestrzeganie protokołu, inne przyczyny.

### Wyniki

#### Analiza skuteczności\*

Punkt końcowy	PBO N = 112 (%)	TOF 10 N = 429 (%)	RB (95% CI) <sup>^</sup>	RD (95% CI) <sup>^</sup>
ocena centralna				
Odpowiedź kliniczna w 8 tyg.	32 (28,6)	236 (55,0)	<b>1,93 (1,42; 2,61)</b> p<0,0001	<b>0,26 (0,17; 0,36)</b> NNT=4 (3; 6) p<0,0001
Remisja	4 (3,6)	71 (16,6)	<b>4,63 (1,73; 12,42)</b> p=0,0023	<b>0,13 (0,08; 0,18)</b> NNT=8 (6; 13) p<0,0001
Remisja kliniczna	4 (3,6)	72 (16,8)	<b>4,70 (1,75; 12,59)</b> p=0,0021	<b>0,13 (0,08; 0,18)</b> NNT=8 (6; 13) p<0,0001
Remisja endoskopowa	2 (1,8)	30 (7,0)	3,92 (0,95; 16,14) p=0,0589	<b>0,05 (0,02; 0,09)</b> p=0,0030
Remisja objawów	3 (2,7)	46 (10,7)	<b>4,00 (1,27; 12,63)</b> p=0,0180	<b>0,08 (0,04; 0,12)</b> NNT=13 (9; 26) p=0,0002
Remisja głęboka	2 (1,8)	22 (5,1)	2,87 (0,69; 12,03) p=0,1489	<b>0,03 (0,00; 0,07)</b> p=0,0419
Wygojenie błony śluzowej	13 (11,6)	122 (28,4)	<b>2,45 (1,44; 4,17)</b> p=0,0010	<b>0,17 (0,10; 0,24)</b> NNT=6 (5; 11) p<0,0001

*OCTAVE Induction 2* (publikacje: Sandborn 2017, D'Haens 2016, Motoya 2018, Motoya 2018a, Feagan 2016, Panés 2018, Winthrop 2018, Lichtenstein 2017, Lichtenstein 2018), NCT01458951; EudraCT: 2011-004579-35

Punkt końcowy	PBO N = 112 (SD)	TOF 10 N = 429 (SD)	Różnica (95% CI), p	MD (95% CI)^
Średnia zmiana wyniku całkowitego w skali Mayo	-2,1 (3,17)	-3,7 (2,07)	-1,6 p.p. (-2,2; -1,0), p<0,001	-1,60 (-2,22; -0,98) p<0,0001
Średnia zmiana wyniku częściowego w skali Mayo	-1,65 (0,42)	-2,91 (0,18)	p<0,001	-1,26 (-2,15; -0,37) p=0,0058

\*w niniejszej tabeli nie przedstawiono wyników oceny lokalnej oraz wyników analizy w podgrupach

^obliczono na podstawie dostępnych danych

#### Ocena jakości życia

Średnia zmiana wyniku całkowitego w skali IBDQ w 8 tyg. TOF 10 vs PBO:

- 31,5/429 (46,66%) vs 17,2/112 (44,08%)
- MD (95% CI): **14,30 (4,49; 24,11)**, p=0,0043

Odsetek chorych z poprawą dla domeny IBDQ oceniającej funkcję jelit w 8 tyg. TOF 10 vs PBO:

- 189/429 (44,1%) vs 32/112 (28,6%)
- RB (95% CI): **p<0,01, 1,54 (1,13; 2,11)**, p=0,0064\*
- RD (95% CI): **0,16 (0,06; 0,25)**, NNT=7 (4; 17), p=0,0015\*

Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ w 8 tyg. TOF 10 vs PBO:

- 315/429 (73,4) vs 56/112 (50,0%)
- RB (95% CI): **1,47 (1,21; 1,78)**, p=0,0001\*
- RD (95% CI): **0,23 (0,13; 0,34)**, NNT=5 (3; 8), p<0,0001\*

Remisja IBDQ w 8 tyg. TOF 10 vs PBO:

- 212/429 (49,4%) vs 29/112 (25,9%)
- RB (95% CI): **1,91 (1,38; 2,65)**, p=0,0001\*
- RD (95% CI): **0,24 (0,14; 0,33)**, NNT=5 (4; 8), p < 0,0001\*

Średnia zmiana wyniku PCS w SF-36v2 w 8 tyg. TOF 10 vs PBO:

- 6,8 (SD = 12,12) vs 4,6 (SD = 11,64)
- MD (95% CI): **p<0,01, 2,20 (-0,39; 4,79)**, p=0,0965

Średnia zmiana wyniku MCS w SF-36v2 w 8 tyg. TOF 10 vs PBO:

- 7,6 (SD = 21,00) vs 4,4 (SD = 18,06)
- MD (95% CI): **p<0,01, 3,20 (-0,93; 7,33)**, p=0,1288

\*obliczono na podstawie dostępnych danych

#### Analiza bezpieczeństwa

AEs	PBO, N = 112 (%)	TOF 10, N = 429 (%)
≥1 AEs	59 (52,7)	232 (54,1)
ciężkie AEs ( <i>serious</i> )	9 (8,0)	18 (4,2)
zaostrzenie WZJG	6 (5,4)	13 (3,0)
zapalenie jamy nosowej i gardła	4 (3,6)	21 (4,9)
ból stawów	6 (5,4)	11 (2,6)

*OCTAVE Induction 2* (publikacje: Sandborn 2017, D'Haens 2016, Motoya 2018, Motoya 2018a, Feagan 2016, Panés 2018, Winthrop 2018, Lichtenstein 2017, Lichtenstein 2018), NCT01458951; EudraCT: 2011-004579-35

ból głowy	9 (8,0)	33 (7,7)
infekcje	17 (15,2)	78 (18,2)
ciężkie zakażenia ( <i>serious</i> )	0	1 (0,2)
<i>Herpes zoster</i>	0	2 (0,5)
perforacja jelit	1	0
nowotwór złośliwy (inny niż nieczerniakowe nowotwory skóry)	0	0
nieczerniakowe nowotwory skóry	0	1
zdarzenia sercowo-naczyniowe	0	2
AEs prowadzące do przerwania udziału w badaniu	8 (7,1)	17 (4,0)
Stężenie cholesterolu > 1,3 x GGN	6/111 (5,4)	73/424 (17,2)
LDL < 1,2x GGN	12/111 (10,8)	92/424 (21,7)
HDL < 0,8x DGN	1/111 (0,9)	7/424 (1,7)
triglicerydy > 1,3x GGN	2/111 (1,8)	12/424 (2,8)
Aktywność kinazy kreatynowej >2 x GGN	10/112 (8,9)	40/425 (9,4)

#### Uwagi

- komputerowo generowane kody pseudorandomizacyjne i metody permutacji blokowej zbalansowanej w obrębie każdej z warstw randomizacji (dla każdej z warstw przygotowano odrębną listę randomizacyjną), czynniki stratyfikacji: wcześniejsze leczenie anty-TNF $\alpha$ , wyjściowe stosowanie GKS i region geograficzny
- pacjentów poddano randomizacji w stosunku 4:1 do grup TOF 10 BID i PBO, początkowo 18 pacjentów włączono do grupy przyjmującej TOF w dawce 15 mg BID jednak Pfizer zdecydował przerwać ocenę skuteczności i bezpieczeństwa TOF w tej dawce.
- 6 pacjentów włączono do grupy TOF 5 mg BID (ramię nieuwzględnione w niniejszych analizach), 429 chorych do grupy TOF 10 mg BID i 112 do grupy PBO.
- badanie *OCTAVE Induction 2* było badaniem z podwójnym zaślepieniem.
- Z obserwacji w badaniach *OCTAVE Induction 2* nie utracono żadnego z pacjentów, a odsetki chorych, którzy ukończyli 8-tyg. okres leczenia wyniosły odpowiednio 92,5% i 86,6 w grupach TOF 10 mg BID i PBO.
- ramy trwania badania: kwiecień 2012 do maj 2016 (podano okres łącznie dla *OCTAVE Induction 1*, *OCTAVE Induction 2* i *OCTAVE Sustain*).
- w publikacjach przedstawiono również wyniki analizy skuteczności w podgrupach ze względu na stosowanie wcześniejszego leczenia, ocenę wyjściową w skali Mayo, region geograficzny.
- ocena skuteczności przeprowadzono na poziomie oceny centralnej i lokalnej, przedstawiono wyniki osobno dla każdej z ocen.

Tabela 218. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *OCTAVE Sustain*.

*OCTAVE Sustain* (publikacje: Sandborn 2017, Feagan 2017b, Motoya 2018, Motoya 2018a, Panés 2018, Pfizer 2017, Winthrop 2018, Lichtenstein 2017, Lichtenstein 2018), NCT01458574; EudraCT: 2011-004580-79

#### Metodyka

**Rodzaj badania** prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym

*OCTAVE Sustain* (publikacje: Sandborn 2017, Feagan 2017b, Motoya 2018, Motoya 2018a, Panés 2018, Pfizer 2017, Winthrop 2018, Lichtenstein 2017, Lichtenstein 2018), NCT01458574; EudraCT: 2011-004580-79

<b>Zaślepienie</b>	Podwójne zaślepienie		
<b>Skala Jadad</b>	5 (R2, B2, W1)	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	297 w 31 krajach, w tym w Polsce	<b>Sponsor</b>	Pfizer
<b>Okres obserwacji</b>	52 tygodnie		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	Zakładając, że 65% pacjentów leczonych tofacytynibem i 40% chorych otrzymujących placebo w próbach <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> uzyska odpowiedź kliniczną na leczenie w 8 tygodniu oszacowano, że 654 pacjentów będzie mogło kontynuować terapię tofacytynibem w ramach leczenia podtrzymującego. Przyjmując, że odpowiednio 32,5% i 15% chorych uzyska remisję w 8 tygodniu leczenia indukującego tofacytynibem oraz placebo 315 osób będzie w remisji w momencie rozpoczęcia próby <i>OCTAVE Sustain</i> . Poddanie randomizacji 654 osób (218 do każdego z ramion) pozwoli na wykrycie z 90% mocą statystyczną różnic na poziomie 17,5% pomiędzy ramionami interwencji i kontroli dla pierwszorzędowego punktu końcowego (odsetek pacjentów uzyskujących remisję w 52 tygodniu) za pomocą testu Chi2 z poziomem istotności 5% i odsetkiem w ramieniu kontroli na poziomie 30%.		
<b>Analiza statystyczna</b>	<p><u>Analiza skuteczności</u> – przeprowadzona w populacji ITT (<i>intention-to-treat</i>), czyli wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Wyniki pacjentów były analizowane zgodnie z przydzielonymi grupami oraz stratyfikacją uwzględnioną podczas randomizacji. Wyniki zostały przedstawione jako liczba pacjentów, którzy osiągnęli założony punkt końcowy w stosunku do wszystkich poddanych interwencji i 95% przedziałów ufności</p> <p><u>Analiza skuteczności</u> – <i>per protocol</i>, chorzy poddani randomizacji, bez poważnego naruszenia protokołu badania</p> <p><u>Analiza podgrup</u></p> <p><u>Analiza bezpieczeństwa</u> – populacja mITT: chorych, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę leku</p>		
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Pierwszorzędowe (faza leczenia indukującego):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>remisja w 52 tyg.: wynik w skali Mayo <math>\leq 2</math> bez żadnego wyniku <math>&gt;1</math> w poszczególnych podskalach i z wynikiem = 0 w podskali krwawienia z odbytu</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe (faza leczenia indukującego):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wygojenie błony śluzowej w 52 tyg.: wynik <math>\leq 1</math> w podskali kolonoskopowej</li> <li>remisja trwała niezależna od GKS – brak stosowania GKS oraz stan remisji na początku próby <i>OCTAVE Sustain</i> oraz w 24tyg. i 52 tyg. trwania badania.</li> <li>stosunek pacjentów z remisją w 24 tyg. do pacjentów z trwałą remisją</li> <li>stosunek pacjentów z wygojeniem błony śluzowej w 24 tyg., 52 tyg. oraz z trwałym wygojeniem błony śluzowej (na początku próby <i>Octave Sustain</i> i zarówno w 24 tyg. i 52 tyg. trwania badania)</li> <li>stosunek pacjentów z wygojeniem błony śluzowej w 24 tyg., w 52 tyg. oraz z trwałym wygojeniem błony śluzowej w grupie pacjentów z wyjściowym wygojeniem błony śluzowej</li> <li>stosunek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w 24 tyg., 52 tyg. oraz z trwałą odpowiedzią kliniczną (na początku próby <i>Octave Sustain</i> i zarówno w 24 tyg. i 52 tyg. trwania badania); odpowiedź kliniczna zdefiniowana jako: zmniejszenie punktacji w skali Mayo (<i>Mayo Clinic Score</i>) o <math>\geq 3</math> punkty i o <math>\geq 30\%</math> wartości oraz zmniejszenie punktacji w podskali krwawienia z odbytu o <math>\geq 1</math> punkt lub punktacja w podskali krwawienia z odbytu <math>\leq 1</math></li> <li>stosunek pacjentów z remisją kliniczną w 24 tyg., 52 tyg. oraz z trwałą remisją kliniczną (na początku próby <i>Octave Sustain</i> i zarówno w 24 tyg. i 52 tyg. trwania badania)</li> <li>stosunek pacjentów z remisją głęboką w 24 tyg., 52 tyg. oraz z trwałą głęboką remisją (na początku próby <i>Octave Sustain</i> i zarówno w 24 tyg. i 52 tyg. trwania badania); remisja głęboka jest zdefiniowana jako: wynik w skali Mayo <math>\leq 2</math> bez żadnego wyniku <math>&gt;1</math> w poszczególnych podskalach i z wynikiem = 0 w podskali krwawienia z odbytu i w podskali endoskopowej.</li> <li>stosunek pacjentów z remisją objawów w 24 tyg., 52 tyg. oraz z trwałą objawową remisją (na początku próby <i>Octave Sustain</i> i zarówno w 24 tyg. i 52 tyg. trwania badania); remisja objawów zdefiniowana jest jako: wynik w skali Mayo <math>\leq 2</math> bez żadnego wyniku <math>&gt;1</math> w poszczególnych podskalach i z</li> </ul>		

*OCTAVE Sustain* (publikacje: Sandborn 2017, Feagan 2017b, Motoya 2018, Motoya 2018a, Panés 2018, Pfizer 2017, Winthrop 2018, Lichtenstein 2017, Lichtenstein 2018), NCT01458574; EudraCT: 2011-004580-79

wynikiem = 0 w podskali krwawienia z odbytu i częstotliwości wypróżnień

- stosunek pacjentów z remisją endoskopową w 24 tyg., 52 tyg. oraz z trwałą remisją endoskopową (na początku próby *Octave Sustain* i zarówno w 24 tyg. i 52 tyg. trwania badania); remisja endoskopowa zdefiniowana jest jako: wynik w podskali endoskopowej = 0
- Całkowity wynik w skali Mayo w czasie trwania badania

**Ocena bezpieczeństwa**

**Ocena jakości życia**

#### Interwencja i komparatory

- **TOF:** 10 mg p.o. BID
- **TOF:** 5 mg p.o. BID
- **PBO:** podawane jak TOF

**Dodatkowe leczenie:**

**Dozwolone:**

W trakcie trwania badania *OCTAVE Sustain* dozwolone było stosowanie doustnych preparatów kwasu 5-aminoacetylosalicylowego, sulfalazyny, przewlekłej antybiotykoaterapii stosowanej z powodu WZJG.

**Niedozwolone:**

Niedopuszczalne było stosowanie azatiopryny, 6-merkaptopuryny, metotreksatu, cyklosporyny A, mykofenolanu, takrolimusu, interferonu, leczenia anty-TNF $\alpha$ , leczenia dożylnymi kortykosteroidami lub postaciami doodbytniczymi kortykosteroidów lub preparatów kwasu 5-aminoacetylosalicylowego, podawanie induktorów i inhibitorów CYP3A, leków anty-adhezyjnych i zastosowanie aferezy limfocytów lub selektywnej aferezy granulocytów i monocytów.

Wymagano, by dawkowanie leków stosowanych w terapii WZJG było stale w czasie skryningu i fazy leczenia zaślepionego – wyjątek stanowiły doustne GKS, dla których dopuszczane było zmniejszenie dawki zgodnie z opisanym w protokole schematem. Ponadto określono, że osoby wymagające rozpoczęcia nowych terapii WZJG powinny zostać wykluczone z dalszego udziału w badaniu.

#### Populacja

##### Kryteria włączenia

- pacjenci, którzy spełnili kryteria włączenia i ukończyli 8-tygodniowy okres leczenia indukującego w ramach badania *OCTAVE Induction 1* lub *OCTAVE Induction 2*
- pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną 1 w ramach badania *OCTAVE Induction 1* lub *OCTAVE Induction 2*
- ujemny wynik testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym przed włączeniem do badania
- zgoda na zastosowanie metod antykoncepcji o wysokiej skuteczności w trakcie trwania badania i  $\geq 4$  tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki przypisanego leczenia wyrażona przez kobiety w wieku rozrodczym (w opinii badacza biologicznie zdolne do posiadania potomstwa i aktywne seksualnie)
- zgoda oraz zdolność do wypełniania przypisanego planu wizyt kontrolnych, planu leczenia, udziału w badaniach laboratoryjnych i innych procedur badawczych
- wyrażenie zgody na udział w badaniu i potwierdzenie znajomości wszystkich aspektów związanych z badaniem przez jego uczestnika lub jego opiekuna prawnego

##### Kryteria wykluczenia

- rozpoznanie nieokreślonego zapalenia okrężnicy, mikroskopowego zapalenia jelita grubego, niedokrwienne zapalenia jelita grubego, zakaźnego zapalenia jelita grubego lub objawy kliniczne wskazujące chorobę Leśniowskiego-Crohna
- pacjenci, którzy przeszli operację jako leczenie WZJG lub prawdopodobnie będą wymagali operacji w okresie badania
- badanie 12-odprowadzeniowe EKG, które wykazuje istotne klinicznie nieprawidłowości, które mogą wpływać na bezpieczeństwo uczestnika lub interpretację wyników badań (np. wyjściowe QTcF > 450 ms, kompletny blok lewej odnogi pęczka Hisa, blok serca przedsionkowo-komorowy 2 lub 3 stopnia, poważna bradyarytmia lub tachyarytmia)
- jakiegokolwiek ciężki ostry lub przewlekły stan medyczny lub psychiczny lub zaburzenia laboratoryjne, które mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu lub podaniem badanego leku lub mogą wpływać na interpretację wyników badania i w ocenie badacza wykluczają udział pacjenta w badaniu

*OCTAVE Sustain* (publikacje: Sandborn 2017, Feagan 2017b, Motoya 2018, Motoya 2018a, Panés 2018, Pfizer 2017, Winthrop 2018, Lichtenstein 2017, Lichtenstein 2018), NCT01458574; EudraCT: 2011-004580-79

- pacjenci, u których oczekuje się, że będą wymagali podawania zabronionego leczenia dodatkowego, w tym umiarkowanie silnych induktorów CYP3A i inhibitorów CYP3A w czasie trwania badania
- pacjenci, u których oczekuje się, że będą szczepieni jakąkolwiek szczepionką żywą lub atenuowaną w czasie trwania badania lub w okresie 6 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki przypisanego leczenia
- wcześniejszy udział lub zamiar udziału w badaniu oceniającym tofacytynib
- pacjenci z poważnym naruszeniem protokołu badań *OCTAVE Induction 1* lub *OCTAVE Induction 2* (kryteria zdefiniowane przez sponsora badania)
- kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub planujące ciążę w trakcie badania
- pacjenci, którzy w ocenie badacza lub sponsora nie są zdolni do współpracy lub do wypełniania procedur wymaganych protokołem badania
- członkowie zespołu badawczego lub ich krewni lub osoby zatrudnione przez Pfizer bezpośrednio zaangażowane w przeprowadzenie badania

Charakterystyka populacji	Wiek, średnia (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Masa ciała, średnia (SD) [kg]	BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Rasa biała, n (%)	Wynik wg skali Mayo, średnia (SD)
TOF 5 mg BID N = 198	41,9 (13,7)	103 (52,0)	74,6 (15,1)	bd.	164 (84,5)	3,3 (1,8)
TOF 10 mg BID N = 197	42,9 (14,4)	110 (55,8)	73,4 (17,8)	bd.	153 (81,8)	3,4 (1,8)
PBO N = 198	43,4 (14,0)	116 (58,6)	76,2 (16,7)	bd.	155 (80,3)	3,3 (1,8)
Charakterystyka populacji	Status palenia, n/N (%)			Czas trwania choroby, mediana (zakres) [lata]	Obszar objęty chorobą, n/N (%)	CRP, mediana (zakres) [mg/l]
	Osoby nigdy nie palące	Obecni palacze	Byli palacze			
TOF 5 mg BID N = 198	142 (71,7)*	7 (3,5)*	49 (24,7)*	6,5 (0,6-40,3)	proctosigmoiditis: 28/196 (14,3) WZIG lewostronne: 66/196 (33,7) WZIG rozległe lub pancolitis: 102/196 (52,0)	0,7 (0,1-33,7)
TOF 10 mg BID N = 197	128 (65,0)*	6 (3,0)*	63 (32,0)*	6,8 (0,6-35,7)	proctosigmoiditis: 33/196 (16,8) WZIG lewostronne: 60/196 (30,6) WZIG rozległe lub pancolitis: 103/196 (52,6)	0,9 (0,1-74,3)
PBO N = 198	113 (57,1)*	12 (6,1)*	73 (36,9)*	7,2 (0,6-42,7)	proctosigmoiditis: 21/198 (10,6) WZIG lewostronne: 68/198 (34,3) WZIG rozległe lub pancolitis: 108/198 (54,4)	1,0 (0,1-45,0)
Charakterystyka populacji	Leczenie stosowane wyjściowo, n (%)			Niepowodzenie leczenia, n (%)		
	MES	GKS1	MES	GKS1	MES	GKS1
TOF 5 mg BID	bd.	101 (51,0)	90 (45,5)	145 (73,2)	83 (41,9)	143 (72,2)

OCTAVE Sustain (publikacje: Sandborn 2017, Feagan 2017b, Motoya 2018, Motoya 2018a, Panés 2018, Pfizer 2017, Winthrop 2018, Lichtenstein 2017, Lichtenstein 2018), NCT01458574; EudraCT: 2011-004580-79

N = 198						
TOF 10 mg BID N = 197	bd.	87 (44,2)	101 (51,3)	149 (75,6)	93 (47,2)	141 (71,6)
PBO N = 198	bd.	100 (50,5)	92 (46,5)	151 (76,3)	89 (44,9)	129 (65,2)

\*różnice istotne statystycznie (p = 0,03)

**Wyjściowe różnice między grupami** Wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne włączonych pacjentów w obu fazach leczenia były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami.

Grupa	Randomizacja	Chorzy poddani randomizacji	Analiza skuteczności (%)	Analiza bezpieczeństwa (%)	Przerwanie udziału w badaniu* (%)	Ukończenie badania (%)
TOF 5 mg BID#		198	198 (100)	198 (100)	87 (43,9)	111 (56,1)
TOF 10 mg BID^	592	196	196 (100)	196 (100)	70 (35,7)	126 (64,3)
PBO\$		198	198 (100)	198 (100)	145 (73,2)	53 (26,8)

#randomizacji do grupy TOF 5 mg BID poddano n=22 chorych otrzymujących PBO w leczeniu indukującym, n=170 chorych otrzymujących TOF 10 mg BID w leczeniu indukującym i n=6 chorych otrzymujących TOF 15 mg BID w leczeniu indukującym;

^randomizacji do grupy TOF 10 mg BID poddano n=23 otrzymujących PBO w leczeniu indukującym, n=167 chorych otrzymujących TOF 10 mg BID w leczeniu indukującym i n=6 chorych otrzymujących TOF 15 mg BID w leczeniu indukującym;

\$randomizacji do grupy PBO poddano n=24 chorych otrzymujących PBO w leczeniu indukującym, n=167 chorych otrzymujących TOF 10 mg BID w leczeniu indukującym i n=7 chorych otrzymujących TOF 15 mg BID w leczeniu indukującym.

\*przyczyny przerwania udziału w badaniu: AEs, niedostateczna odpowiedź kliniczna, brak chęci dalszego udziału w badaniu, nieprzestrzeganie protokołu, zgon, inne przyczyny.

## Wyniki

### Analiza skuteczności^

Punkt końcowy	TOF 5 N = 198 (%)	TOF 10 N = 197 (%)	PBO N = 198 (%)	TOF 5 vs PBO		TOF 10 vs PBO	
				RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Remisja w 52 tyg.	68 (34,3)	80 (40,6)	22 (11,1)	3,09 (1,99; 4,79) p<0,0001	0,23 (0,15; 0,31) NNT=5 (4; 7) p<0,0001	3,65 (2,38; 5,61) p<0,0001	0,29 (0,21; 0,38) NNT=4 (3; 5) p<0,0001
Remisja w 24 tyg.	67 (33,8)	70 (35,5)	22 (11,1)	3,05 (1,96; 4,73) p<0,0001	0,23 (0,15; 0,31) NNT=5 (4; 7) p<0,0001	3,20 (2,07; 4,95) p<0,0001	0,24 (0,16; 0,32) NNT=5 (4; 7) p<0,0001
Remisja trwała	44 (22,2)	50 (25,4)	10 (5,1)	4,40 (2,28; 8,49) p < 0,0001	0,17 (0,11; 0,24) NNT = 6 (5; 10) p < 0,0001	5,03 (2,62; 9,62) p < 0,0001	0,20 (0,14; 0,27) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001
Remisja kliniczna w 52 tyg.	68 (34,3)	81 (41,1)	22 (11,1)	3,09 (1,99; 4,79) p < 0,0001	0,23 (0,15; 0,31) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001	3,70 (2,41; 5,68) p < 0,0001	0,30 (0,22; 0,38) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001
Remisja kliniczna w 24 tyg.	68 (34,3)	70 (35,5)	22 (11,1)	3,09 (1,99; 4,79) p < 0,0001	0,23 (0,15; 0,31) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001	3,20 (2,07; 4,95) p < 0,0001	0,24 (0,16; 0,32) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
Remisja	44 (22,2)	51 (25,9)	10 (5,1)	4,40 (2,28; 8,49)	0,17 (0,11; 0,24)	5,13 (2,68; 9,80)	0,21 (0,14; 0,28)



*OCTAVE Sustain* (publikacje: Sandborn 2017, Feagan 2017b, Motoya 2018, Motoya 2018a, Panés 2018, Pfizer 2017, Winthrop 2018, Lichtenstein 2017, Lichtenstein 2018), NCT01458574; EudraCT: 2011-004580-79

kliniczna trwała				$p < 0,0001$	NNT = 6 (5; 10) $p < 0,0001$	$p < 0,0001$	NNT = 5 (4; 8) $p < 0,0001$
Remisja endoskopowa w 52 tyg.	29 (14,6)	33 (16,8)	8 (4,0)	3,63 (1,70; 7,73) $p = 0,0009$	0,11 (0,05; 0,16) NNT = 10 (7; 21) $p = 0,0002$	4,15 (1,96; 8,75) $p = 0,0002$	0,13 (0,07; 0,19) NNT = 8 (6; 15) $p < 0,0001$
Remisja endoskopowa w 24 tyg.	32 (16,2)	24 (12,2)	8 (4,0)	4,00 (1,89; 8,46) $p = 0,0003$	0,12 (0,06; 0,18) NNT = 9 (6; 16) $p < 0,0001$	3,02 (1,39; 6,55) $p = 0,0053$	0,08 (0,03; 0,13) NNT = 13 (8; 36) $p = 0,0027$
Remisja endoskopowa trwała	12 (6,1)	10 (5,1)	1 (0,5)	12,00 (1,58; 91,41) $p = 0,0165$	0,06 (0,02; 0,09) NNT = 18 (12; 48) $p = 0,0017$	10,05 (1,30; 77,77) $p = 0,0271$	0,05 (0,01; 0,08) NNT = 22 (13; 75) $p = 0,0054$
Remisja objawów w 52 tyg.	45 (22,7)	53 (26,9)	14 (7,1)	3,21 (1,82; 5,66) $p < 0,0001$	0,16 (0,09; 0,22) NNT = 7 (5; 12) $p < 0,0001$	3,80 (2,18; 6,63) $p < 0,0001$	0,20 (0,13; 0,27) NNT = 6 (4; 8) $p < 0,0001$
Remisja objawów w 24 tyg.	47 (23,7)	43 (21,8)	13 (6,6)	3,62 (2,02; 6,47) $p < 0,0001$	0,17 (0,10; 0,24) NNT = 6 (5; 10) $p < 0,0001$	3,32 (1,85; 5,99) $p < 0,0001$	0,15 (0,09; 0,22) NNT = 7 (5; 12) $p < 0,0001$
Remisja objawów trwała	27 (13,6)	31 (15,7)	5 (2,5)	5,40 (2,12; 13,74) $p = 0,0004$	0,11 (0,06; 0,16) NNT = 9 (7; 18) $p < 0,0001$	6,23 (2,47; 15,70) $p = 0,0001$	0,13 (0,08; 0,19) NNT = 8 (6; 14) $p < 0,0001$
Remisja głęboka w 52 tyg.	29 (14,6)	30 (15,2)	8 (4,0)	3,63 (1,70; 7,73) $p = 0,0009$	0,11 (0,05; 0,16) NNT = 10 (7; 21) $p = 0,0002$	3,77 (1,77; 8,02) $p = 0,0006$	0,11 (0,05; 0,17) NNT = 9 (6; 19) $p = 0,0001$
Remisja głęboka w 24 tyg.	28 (14,1)	21 (10,7)	8 (4,0)	3,50 (1,64; 7,49) $p = 0,0012$	0,10 (0,05; 0,16) NNT = 10 (7; 23) $p = 0,0004$	2,64 (1,20; 5,81) $p = 0,0161$	0,07 (0,02; 0,12) NNT = 16 (9; 67) $p = 0,0111$
Remisja głęboka trwała	12 (6,1)	7 (3,6)	1 (0,5)	12,00 (1,58; 91,41) $p = 0,0165$	0,06 (0,02; 0,09) NNT = 18 (12; 48) $p = 0,0017$	7,04 (0,87; 56,65) $p = 0,0668$	0,03 (0,00; 0,06) $p = 0,0309$
Remisja bez GKS u chorych leczonych wyjściowo GKS w 52 tyg.	28/101 (27,7)	24/87 (27,6)	11/101 (10,9)	2,55 (1,34; 4,83) $p = 0,0043$	0,17 (0,06; 0,27) NNT = 6 (4; 17) $p = 0,0019$	2,53 (1,32; 4,87) $p = 0,0053$	0,17 (0,06; 0,28) NNT = 6 (4; 19) $p = 0,0034$
Remisja bez GKS u chorych leczonych wyjściowo GKS w 24 tyg.	24/101 (23,8)	21/81 (24,1)	11/101 (10,9)	2,18 (1,13; 4,21) $p = 0,0202$	0,13 (0,03; 0,23) NNT = 8 (5; 39) $p = 0,0142$	2,22 (1,13; 4,33) $p = 0,0201$	0,13 (0,02; 0,24) NNT = 8 (5; 42) $p = 0,0167$
Remisja bez GKS trwała u chorych leczonych wyjściowo	13/101 (12,9)	14/87 (16,1)	5/101 (5,0)	9,30 (2,98; 28,99) $p = 0,0001$	0,42 (0,28; 0,57) NNT = 3 (2; 4) $p < 0,0001$	3,25 (1,22; 8,66) $p = 0,0184$	0,11 (0,02; 0,20) NNT = 9 (6; 43) $p = 0,0131$

*OCTAVE Sustain* (publikacje: Sandborn 2017, Feagan 2017b, Motoya 2018, Motoya 2018a, Panés 2018, Pfizer 2017, Winthrop 2018, Lichtenstein 2017, Lichtenstein 2018), NCT01458574; EudraCT: 2011-004580-79

GKS.								
Wygojenie śluzówki w 52 tyg.	74 (37,4)	90 (45,7)	26 (13,1)	2,85 (1,91; 4,25) p < 0,0001	0,24 (0,16; 0,32) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001	3,48 (2,36; 5,13) p < 0,0001	0,33 (0,24; 0,41) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001	
Wygojenie śluzówki w 24 tyg.	87 (43,9)	91 (46,2)	34 (17,2)	2,56 (1,81; 3,61) p < 0,0001	0,27 (0,18; 0,35) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001	2,69 (1,91; 3,78) p < 0,0001	0,29 (0,20; 0,38) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001	
Trwałe wygo- jenie śluzów- ki	55 (27,8)	65 (33,0)	13 (6,6)	4,23 (2,39; 7,49) p < 0,0001	0,21 (0,14; 0,28) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001	5,03 (2,87; 8,81) p < 0,0001	0,26 (0,19; 0,34) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001	
Odpowiedź kliniczna w 52 tyg.	102 (51,5)	122 (61,9)	40 (20,2)	2,55 (1,87; 3,47) p < 0,0001	0,31 (0,22; 0,40) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001	3,07 (2,28; 4,13) p < 0,0001	0,42 (0,33; 0,51) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001	
Odpowiedź kliniczna w 24 tyg.	126 (63,6)	139 (70,6)	66 (33,3)	1,91 (1,53; 2,39) p < 0,0001	0,30 (0,21; 0,40) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001	2,12 (1,70; 2,63) p < 0,0001	0,37 (0,28; 0,46) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001	
Trwała od- powiedź kliniczna	97 (49,0)	117 (59,4)	38 (19,2)	2,55 (1,86; 3,51) p < 0,0001	0,30 (0,21; 0,39) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001	3,09 (2,27; 4,21) p < 0,0001	0,40 (0,31; 0,49) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001	
Punkt końcowy	średnia zmiana (SD) <sup>1</sup> <sub>2</sub>	średnia zmiana (SD) <sup>1</sup> <sub>2</sub>	średnia zmiana (SD) <sup>1</sup> <sub>2</sub>	TOF 5 mg BID vs PBO MD (95% CI)*, p		TOF 10 mg BID vs PBO MD (95% CI), p		
Zmiana wyniku całkowitego w skali Mayo w 52 tyg.	0,4 (4,22)	-0,4 (4,21)	2,9 (5,63)	-2,6 (-3,4; -1,7), p < 0,001	-2,50 (-3,48; -1,52)* p < 0,0001*	-3,3 (-4,1; -2,5), p < 0,001	-3,30 (-4,28; -2,32)* p < 0,0001*	
Zmiana wyniku całkowitego w skali Mayo w 24 tyg.	0,3 (4,22)	0,0 (4,21)	2,9 (4,22)	-2,6 (-3,2; -1,9), p < 0,001	-2,60 (-3,43; -1,77)* p < 0,0001*	-2,8 (-3,5; -2,2), p < 0,001	-2,90 (-3,73; -2,07)* p < 0,0001*	
Zmiana wyniku częściowego w skali Mayo w 52 tyg.	0,20 (2,62)	0,00 (2,72)	1,70 (6,00)	p < 0,001	-1,50 (-2,41; -0,59) p = 0,0013	p < 0,001	-1,70 (-2,62; -0,78) p = 0,0003	
Zmiana wyniku częściowego w skali Mayo w 24 tyg.	0,03 (2,73)	-0,19 (2,94)	1,41 (5,79)	p < 0,001	-1,38 (-2,27; -0,49) p = 0,0024	p < 0,001	-1,60 (-2,51; -0,70) p = 0,0005	

<sup>^</sup>w niniejszej tabeli nie przedstawiono wyników oceny lokalnej oraz wyników analizy w podgrupach.

\*obliczono na podstawie dostępnych danych

1 wartości SD przeliczono z wartości SE

2 dane odczytano z wykresu

*OCTAVE Sustain (publikacje: Sandborn 2017, Feagan 2017b, Motoya 2018, Motoya 2018a, Panés 2018, Pfizer 2017, Winthrop 2018, Lichtenstein 2017, Lichtenstein 2018), NCT01458574; EudraCT: 2011-004580-79*

#### Ocena jakości życia

Średnia zmiana wyniku całkowitego w skali IBDQ w 52 tyg. TOF 10 vs PBO:

- 0,6 (SD = 49,12) vs -20,2 (SD = 41,73)
- MD (95% CI): **p < 0,0001, 20,80 (6,77; 34,83), p = 0,0037**

Średnia zmiana wyniku całkowitego w skali IBDQ w 52 tyg. TOF 5 vs PBO:

- -1,3 (SD = 50,32) vs -20,2 (SD = 41,73)
- MD (95% CI) **p < 0,0001, 18,90 (4,38; 33,42), p = 0,0107**

Remisja IBDQ w 24 tyg. TOF 10 vs PBO:

- 122/197 (61,9%) vs 56/198 (28,3%)
- RB (95% CI)\*: **2,19 (1,71; 2,80), p < 0,0001**
- RD (95% CI)\*: **0,34 (0,24; 0,43), NNT = 3 (3; 5), p < 0,0001**

Remisja IBDQ w 24 tyg. TOF 5 vs PBO:

- 113/198 (57,1%) vs 56/198 (28,3%)
- RB (95% CI)\*: **2,02 (1,57; 2,60), p < 0,0001**
- RD (95% CI)\*: **0,29 (0,19; 0,38), NNT = 4 (3; 6), p < 0,0001**

Remisja IBDQ w 52 tyg. TOF 10 vs PBO:

- 113/197 (57,4%) vs 40/198 (20,2%)
- RB (95% CI)\*: **2,84 (2,10; 3,84), p < 0,0001**
- RD (95% CI)\*: **0,37 (0,28; 0,46), NNT = 3 (3; 4), p < 0,0001**

Remisja IBDQ w 52 tyg. TOF 5 vs PBO:

- 95/198 (48,0%) vs 40/198 (20,2%)
- RB (95% CI)\*: **2,38 (1,74; 3,25), p < 0,0001**
- RD (95% CI)\*: **0,28 (0,19; 0,37), NNT = 4 (3; 6), p < 0,0001**

Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ w 52 tyg. TOF 10 vs PBO:

- 117/197 (59,4%) vs 43/198 (21,7%)
- RB (95% CI)\*: **2,73 (2,05; 3,65), p < 0,0001**
- RD (95% CI)\*: **0,38 (0,29; 0,47), NNT = 3 (3; 4), p < 0,0001**

Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ w 52 tyg. TOF 5 vs PBO:

- 102/198 (51,5%) vs 43/198 (21,7%)
- RB (95% CI)\*: **2,37 (1,76; 3,19), p < 0,0001**
- RD (95% CI)\*: **0,30 (0,21; 0,39), NNT = 4 (3; 5), p < 0,0001**

Średnia zmiana wyniku PCS w SF-36v2 w 52 tyg. TOF 10 vs PBO:

- 0,3 (SD = 16,49<sup>^</sup>) vs -5,2 (SD = -15,62<sup>^</sup>)
- MD (95% CI): **p < 0,0001, 5,50 (0,96; 10,04), p = 0,0176**

Średnia zmiana wyniku PCS w SF-36v2 w 52 tyg. TOF 5 vs PBO:

- 0,0 (SD = -19,01<sup>^</sup>) vs -5,2 (SD = -15,62<sup>^</sup>)
- MD (95% CI)\*: **p < 0,0001, 5,20 (0,30; 10,10), p = 0,0373**

Średnia zmiana wyniku MCS w SF-36v2 w 52 tyg. TOF 10 vs PBO:

- 0,1 (SD = 23,85<sup>^</sup>) vs -6,7 (SD = -20,20<sup>^</sup>)
- MD (95% CI): **p < 0,0001, 6,80 (0,67; 12,93), p = 0,0297**

Średnia zmiana wyniku MCS w SF-36v2 w 52 tyg. TOF 5 vs PBO:

- -1,0 (SD = 22,53<sup>^</sup>) vs -6,7 (SD = -20,20<sup>^</sup>)
- MD (95% CI)\*: **p < 0,0001, 5,70 (-0,40; 11,80), p = 0,0669**

*OCTAVE Sustain* (publikacje: Sandborn 2017, Feagan 2017b, Motoya 2018, Motoya 2018a, Panés 2018, Pfizer 2017, Winthrop 2018, Lichtenstein 2017, Lichtenstein 2018), NCT01458574; EudraCT: 2011-004580-79

\*obliczono na podstawie dostępnych danych

^wartości SD przeliczono z SE

Analiza bezpieczeństwa			
AEs	PBO, N = 198, n (%)	TOF 5, N = 198, n (%)	TOF 10, N = 196, n (%)
≥1 AEs	149 (75,3)	143 (72,2)	156 (79,6)
ciężkie AEs ( <i>serious</i> )	13 (6,6)	10 (5,1)	11 (5,6)
zaostrenie WZJG	71 (35,9)	36 (18,2)	29 (14,8)
zapalenie jamy nosowej i gardła	11 (5,6)	19 (9,6)	27 (13,8)
ból stawów	19 (9,6)	17 (8,6)	17 (8,7)
ból głowy	12 (6,1)	17 (8,6)	6 (3,1)
infekcje	48 (24,2)	71 (35,9)	78 (39,8)
ciężkie zakażenia ( <i>serious</i> )	2 (1,0)	2 (1,0)	1 (0,5)
<i>Herpes zoster</i>	1 (0,5)	3 (1,5)	10 (5,1)
perforacja jelit	0	0	0
nowotwór złośliwy (inny niż nieczerniakowe nowotwory skóry)	1	0	0
nieczerniakowe nowotwory skóry	1	0	3
zdarzenia sercowo-naczyniowe	0	1	1
AEs prowadzące do przerwania udziału w badaniu	37 (18,7)	18 (9,1)	19 (9,7)
Stężenie cholesterolu > 1,3x GGN	16/198 (8,1)	54/198 (27,3)	44/195 (22,6)
LDL < 1,2x GGN	37/198 (18,7)	62/198 (31,3)	55/195 (28,2)
HDL < 0,8x DGN	12/198 (6,1)	9/198 (4,5)	3/195 (1,5)
triglicerydy > 1,3x GGN	7/198 (3,5)	9/198 (4,5)	15/195 (7,7)
Aktywność kinazy kreatynowej > 2x GGN	14/198 (7,1)	37/198 (18,7)	54/195 (27,7)

#### Uwagi

- sposób randomizacji: komputerowo generowane kody pseudorandomizacyjne i metody permutacji blokowej zbalansowanej w obrębie każdej z warstw randomizacji (dla każdej z warstw przygotowano odrębną listę randomizacyjną)
- obecne były czynniki stratyfikacji: wcześniejsze leczenie otrzymane w badaniach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* oraz uzyskanie odpowiedzi na leczenie w tych próbach
- pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1:1 do grup TOF 5 mg BID, TOF 10 mg BID, PBO.
- badanie *OCTAVE Sustain* było badaniem z podwójnym zaślepieniem
- Z obserwacji w badaniach *OCTAVE Induction 1* nie utracono żadnego z pacjentów, a odsetki chorych, którzy ukończyli 8-tyg. okres leczenia wyniosły odpowiednio 93,5% i 96,7% w grupach TOF 10 mg BID i PBO
- W próbie *OCTAVE Sustain* utrata z obserwacji dotyczyła średnio 1% chorych ze wszystkich grup (odpowiednio: 1,5%, 1,0% i 0,5% w ramionach TOF 5 mg, TOF 10 mg BID i PBO), a odsetki chorych, którzy ukończyli 52-tyg. okres leczenia wyniosły odpowiednio 56,1% dla TOF 5 mg, 64,3% w grupie TOF 10 mg BID i 26,8% w ramieniu PBO
- ramy trwania badania: kwiecień 2012 do maj 2016 (podano okres łącznie dla *OCTAVE Induction 1*, *OCTAVE Induction 2* i

**OCTAVE Sustain** (publikacje: Sandborn 2017, Feagan 2017b, Motoya 2018, Motoya 2018a, Panés 2018, Pfizer 2017, Winthrop 2018, Lichtenstein 2017, Lichtenstein 2018), NCT01458574; EudraCT: 2011-004580-79

*OCTAVE Sustain.*

- w publikacjach przedstawiono również wyniki analizy skuteczności w podgrupach ze względu na leczenie przypisane w leczeniu indukującym, wyjściowe spełnienie warunków dla poszczególnych punktów końcowych, wyjściowe leczenie GKS oraz wyniki w podgrupie chorych z Azji Wschodniej
- ocenę skuteczności przeprowadzono na poziomie oceny centralnej i lokalnej, przedstawiono wyniki osobno dla każdej z ocen.

**Tabela 219. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania OCTAVE Open.**

**OCTAVE Open** (publikacje: Sands 2018, Panés 2018a, Lichtenstein 2018, Lichtenstein 2017a, Lichtenstein 2017, Feagan 2018, Colombel 2017, Winthrop 2018, Mahadevan 2018), NCT01470612

Metodyka	
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie III fazy bez randomizacji, w układzie równoległym
<b>Zaślepienie</b>	Brak zaślepienia
<b>Skala Jadad</b>	5 (RO, BO, W1) <b>Klasyfikacja AOTMIT</b> IIC
<b>Liczba ośrodków</b>	309 ośrodkach w 31 krajach (w tym 11 w Polsce) <b>Sponsor</b> Pfizer
<b>Okres obserwacji</b>	24 miesiące (najnowsze dostępne dane pochodzą z 24 miesięcznej obserwacji)
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	Pacjentów włączano do badania na postawie wcześniejszej odpowiedzi na leczenie w poprzednich badaniach. Wielkość grupy nie podlegała w tym wypadku oszacowaniu.
<b>Analiza statystyczna</b>	<u>Analiza skuteczności</u> – w grupach odpowiednich do stosowanego leczenia. <u>Analiza bezpieczeństwa</u>
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Odpowiedź kliniczna</li> <li>▪ Wygojenie błony śluzowej</li> <li>▪ Remisja</li> <li>▪ Ocena bezpieczeństwa</li> </ul>
Interwencja i komparatory	
TOF 5 mg BID w postaci tabletek, podawanych bez zaślepienia	
TOF 10 mg BID w postaci tabletek, podawanych bez zaślepienia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pacjenci, którzy nie osiągnęli odpowiedzi na leczenie w trakcie badania OCTAVE Induction 1 lub OCTAVE Induction 2 w trakcie leczenia tofacytynibem lub placebo włączani byli do grupy otrzymującej TOF 10 mg BID,</li> <li>▪ pacjenci otrzymujący TOF 10 mg BID w leczeniu indukującym w trakcie badania OCTAVE Induction 1 lub OCTAVE Induction 2, którzy osiągnęli odpowiedź kliniczną, a następnie w badaniu OCTAVE Sustain otrzymywali TOF 5 mg BID lub PBO i doświadczyli niepowodzenia leczenia włączani byli do grupy otrzymującej TOF 10 mg BID,</li> <li>▪ pacjenci, którzy osiągnęli remisję w 52 tyg. badania OCTAVE Sustain w trakcie leczenia tofacytynibem włączani byli do grupy otrzymującej TOF 5 mg BID</li> </ul>	
Populacja	
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak odpowiedzi klinicznej w trakcie leczenia indukującego w próbach <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> lub</li> <li>▪ ukończenie leczenia podtrzymującego lub wczesne wykluczenie z badania <i>OCTAVE Sustain</i> z powodu niepowodzenia terapii</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ objawy nieokreślonego zapalenia okrężnicy, mikroskopowego zapalenia okrężnicy, niedokrwiennego zapalenia okrężnicy, zakaźnego zapalenia okrężnicy lub objawy kliniczne sugerujące chorobę Leśniowskiego-Crohna</li> <li>▪ osoby, które przeszły operację z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub w opinii badacza,</li> </ul>

OCTAVE Open (publikacje: Sands 2018, Panés 2018a, Lichtenstein 2018, Lichtenstein 2017a, Lichtenstein 2017, Feagan 2018, Colombel 2017, Winthrop 2018, Mahadevan 2018), NCT01470612

prawdopodobnie wymagałyby operacji na podczasy trwania badania

Charakterystyka populacji	Wiek, średnia (SD) [lata]	Liczba mężczyzn ()	Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	Niepowodzenie leczenia anty-TNFα, n ()	Wyjściowe stosowanie GKS, n ()	Wynik wg skali Mayo, średnia (SD)	Obszar objęty chorobą, n ()
TOF 5 mg BID N = 144 pacjenci z remisją w trakcie badania OCTAVE Sustain	45,0 (bd.)	76 (52,8)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
TOF 10 mg BID N = 492 pacjenci z wyjściowym z brakiem odpowiedzi na TOF 10 mg BID w leczeniu indukującym	39,5 (13,6)	261 (60,8)	7,6 (6,5)	261 (60,8)	179 (41,7)	8,6 (1,6)	proctosigmoiditis: 64 (14,9) WZIG lewostronnie: 150 (35,0) WZIG rozległe lub pancolitis: 215 (50,1)

**Wyjściowe różnice między grupami** Wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne włączonych pacjentów jest trudna do oceny ze względu na niepełną dostępność danych. Na podstawie dostępnych danych należy sądzić, że do grup otrzymujących TOF 5 mg BID i TOF 10 mg BID włączono podobne odsetki mężczyzn (52,8% vs 60,8%), a chorzy byli w zbliżonym wieku (45 vs 39,5 lat).

Grupa	Liczba włączonych osób	Przydział do grup	Analiza skuteczności (%)	Analiza bezpieczeństwa (%)	Przerwanie udziału w badaniu (%)
TOF 5 mg BID	914	156	156 (100)	156 (100)	381/914 (41,7)
TOF 10 mg BID		758	758 (100)	758 (100)	

### Wyniki

Badanie	Punkt odcięcia	TOF 5 mg BID		TOF 10 mg BID	
		N	n (%)	N	n (%)
<b>Odpowiedź kliniczna</b>					
leczenie indukujące: TOF 10 mg BID, bez odpowiedzi klinicznej					
analiza podstawowa					
OCTAVE Open (Feagan 2018)	2 miesiące	nd.	nd.	258	155 (60,1)
	12 miesięcy	nd.	nd.	134	121 (90,3)
analiza wrażliwości					
OCTAVE Open (Feagan 2018)	2 miesiące	nd.	nd.	293	155 (52,9)
	12 miesięcy	nd.	nd.	289	121 (41,9)
leczenie indukujące: TOF 10 mg BID, odpowiedź kliniczna → leczenie podtrzymujące: TOF 5 mg BID, niepowodzenie leczenia					
OCTAVE Open	wyjściowo	nd.	nd.	58	3 (5,2)

*OCTAVE Open* (publikacje: *Sands 2018, Panés 2018a, Lichtenstein 2018, Lichtenstein 2017a, Lichtenstein 2017, Feagan 2018, Colombel 2017, Winthrop 2018, Mahadevan 2018*), NCT01470612

<i>(Sands 2018)</i>	2 miesiące	nd.	nd.	58	34 (58,6)
	12 miesięcy	nd.	nd.	48	33 (68,8)
leczenie indukujące: TOF 10 mg BID, odpowiedź kliniczna → leczenie podtrzymujące: PBO BID, niepowodzenie leczenia					
	wyjściowo	nd.	nd.	101	5 (5,0)
<i>OCTAVE Open (Panés 2018a)</i>	2 miesiące	nd.	nd.	99	75 (75,8)
	12 miesięcy	nd.	nd.	83	56 (67,5)
<b>Wygojenie śluzówki</b>					
populacja ogólna badania <i>OCTAVE Open</i>					
	wyjściowo				
<i>OCTAVE Open (Lichtenstein 2017a)</i>	2 miesiące	150	130 (90,0)	679	272 (40,1)
	12 miesięcy	73	67 (91,8)	391	285 (72,9)
	24 miesiące	8	8 (100,0)	141	112 (79,4)
leczenie indukujące: TOF 10 mg BID, bez odpowiedzi klinicznej					
analiza podstawowa					
<i>OCTAVE Open (Feagan 2018)</i>	2 miesiące	nd.	nd.	265	68 (25,7)
	12 miesięcy	nd.	nd.	140	93 (66,4)
analiza wrażliwości					
<i>OCTAVE Open (Feagan 2018)</i>	2 miesiące	nd.	nd.	294	68 (23,1)
	12 miesięcy	nd.	nd.	294	93 (31,6)
leczenie indukujące: TOF 10 mg BID, odpowiedź kliniczna → leczenie podtrzymujące: TOF 5 mg BID, niepowodzenie leczenia					
	wyjściowo	nd.	nd.	58	3 (5,2)
<i>OCTAVE Open (Sands 2018)</i>	2 miesiące	nd.	nd.	58	24 (41,4)
	12 miesięcy	nd.	nd.	48	29 (60,4)
leczenie indukujące: TOF 10 mg BID, odpowiedź kliniczna → leczenie podtrzymujące: PBO BID, niepowodzenie leczenia					
	wyjściowo	nd.	nd.	101	3 (3,0)
<i>OCTAVE Open (Panés 2018a)</i>	2 miesiące	nd.	nd.	101	56 (55,4)
	12 miesięcy	nd.	nd.	84	45 (53,6)
leczenie indukujące: odpowiedź kliniczna → leczenie podtrzymujące: TOF 5 mg BID/TOF 10 mg BID, remisja					
	wyjściowo	144	141 (97,9)	nd.	nd.
<i>OCTAVE Open (Colombel 2017)</i>	2 miesiące	138	125 (90,6)	nd.	nd.
	12 miesięcy	65	59 (90,8)	nd.	nd.
<b>Remisja</b>					
populacja ogólna badania <i>OCTAVE Open</i>					
<i>OCTAVE Open (Lich-</i>	2 miesiące	146	119 (81,5)	665	183 (27,5)

*OCTAVE Open* (publikacje: *Sands 2018, Panés 2018a, Lichtenstein 2018, Lichtenstein 2017a, Lichtenstein 2017, Feagan 2018, Colombel 2017, Winthrop 2018, Mahadevan 2018*), NCT01470612

<i>tenstein 2017a</i> )	12 miesięcy	72	59 (81,9)	382	235 (61,5)
	24 miesiące	8	7 (87,5)	134	93 (69,4)
leczenie indukujące: TOF 10 mg BID, bez odpowiedzi klinicznej					
analiza podstawowa					
<i>OCTAVE Open (Feagan 2018)</i>	2 miesiące	nd.	nd.	260	42 (16,2)
	12 miesięcy	nd.	nd.	134	72 (53,7)
analiza wrażliwości					
<i>OCTAVE Open (Feagan 2018)</i>	2 miesiące	nd.	nd.	293	42 (14,3)
	12 miesięcy	nd.	nd.	289	72 (24,9)
leczenie indukujące: TOF 10 mg BID, odpowiedź kliniczna → leczenie podtrzymujące: TOF 5 mg BID, niepowodzenie leczenia					
<i>OCTAVE Open (Sands 2018)</i>	wyjściowo	nd.	nd.	58	0 (0,0)
	2 miesiące	nd.	nd.	58	20 (34,5)
	12 miesięcy	nd.	nd.	48	25 (52,1)
leczenie indukujące: TOF 10 mg BID, odpowiedź kliniczna → leczenie podtrzymujące: PBO BID, niepowodzenie leczenia					
<i>OCTAVE Open (Panés 2018a)</i>	wyjściowo	nd.	nd.	101	0 (0,0)
	2 miesiące	nd.	nd.	99	40 (40,4)
	12 miesięcy	nd.	nd.	83	36 (43,4)
leczenie indukujące: odpowiedź kliniczna → leczenie podtrzymujące: TOF 5 mg BID/TOF 10 mg BID, remisja					
chorzy otrzymujący w leczeniu podtrzymującym TOF 5 mg BID/TOF 10 mg BID					
<i>OCTAVE Open (Colombel 2017)</i>	wyjściowo	144	141 (97,9)	nd.	nd.
	2 miesiące	135	113 (83,7)	nd.	nd.
	12 miesięcy	64	54 (84,4)	nd.	nd.
chorzy otrzymujący w leczeniu podtrzymującym TOF 5 mg BID					
<i>OCTAVE Open (Colombel 2017)</i>	wyjściowo	582	56 (96,6)	nd.	nd.
	2 miesiące	582	51* (88,2)	nd.	nd.
	12 miesięcy	582	50* (85,7)	nd.	nd.
chorzy otrzymujący w leczeniu podtrzymującym TOF 10 mg BID					
<i>OCTAVE Open (Colombel 2017)</i>	wyjściowo	692	68* (98,6)	nd.	nd.
	2 miesiące	692	57* (82,1)	nd.	nd.
	12 miesięcy	692	57* (82,8)	nd.	nd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

- 1 wyniki analizy wrażliwości z imputacją danych dla chorych bez odpowiedzi klinicznej (jako pacjentów nieuzyskujących odpowiedzi klinicznej traktowano osoby wykluczone z badania od momentu wykluczenia do ostatniej wizyty kontrolnej);
- 2 wyjściowe liczby chorych włączonych do badania OCTAVE Open w ramach ocenianej podgrupy.

Ocena jakości życia



*OCTAVE Open* (publikacje: *Sands 2018, Panés 2018a, Lichtenstein 2018, Lichtenstein 2017a, Lichtenstein 2017, Feagan 2018, Colombel 2017, Winthrop 2018, Mahadevan 2018*), NCT01470612

W dostępnych publikacjach i abstraktach brak danych dotyczących oceny jakości życia.

Analiza bezpieczeństwa ( <i>Lichtenstein 2017a</i> )			
AEs	TOF 5 mg BID	TOF 10 mg BID	TOF 5 mg BID + TOF 10 mg BID
AEs prowadzące do przerwania udziału w badaniu	4 (2,6)	19 (2,5)	23 (2,5)
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności	7 (4,5)	276 (36,4)	283 (31,0)
TEAEs			
AEs	101 (64,7)	562 (74,1)	663 (72,5)
SEAs	11 (7,1)	84 (11,1)	95 (10,4)
Poważne AEs (ang. <i>severe</i> )	7 (4,5)	64 (8,4)	71 (7,8)
Zakażenia	62 (39,7)	317 (41,8)	379 (41,5)
zaburzenia żołądkowo-jelitowe	38 (24,4)	270 (35,6)	308 (33,7)
Ciężkie zakażenia (ang. <i>serious</i> )	4 (2,6) <sup>z</sup>	14 (1,8) <sup>x</sup>	18 (2,0)
Nowotwory z wyłączeniem nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry	0 (0)	9 (1,2)	9 (1,0)
Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry	1 (0,6)	6 (0,8)	7 (0,8)

Dwoma najczęstszymi klasami TEAS występującymi w obu grupach stosujących TOF były zakażenia i zarażenia oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

#### Uwagi

- Należy podkreślić, że w przypadku badania OCTAVE Open nie przedstawiono metodyki lub wyników w postaci publikacji pełnotekstowej, a jedynie w postaci abstraktów doniesień konferencyjnych.

Tabela 220. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *GEMINI I*.

*GEMINI I* (publikacje: *Feagan 2013, Feagan 2016, Feagan 2017a, Lam 2014*), NCT00783718; EudraCT: 2008-002782-32

Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie
Skala Jadad	5 (R2, B2, W1) <span style="float: right;">Klasyfikacja AOTMIT IIA</span>
Liczba ośrodków	211 ośrodków w 34 krajach (w tym w Polsce) <span style="float: right;">Sponsor Millennium Pharmaceuticals</span>
Okres obserwacji	– Faza leczenia indukującego: ocena w 6 tyg. – Faza leczenia podtrzymującego: ocena w 52 tyg. – mediana czasu ekspozycji na VDZ: 18,8 miesiąca (średnia 20,9, zakres 4-67) (do lutego 2013)
Oszacowanie	Faza leczenia indukującego:

GEMINI I (publikacje: *Feagan 2013, Feagan 2016, Feagan 2017a, Lam 2014*), NCT00783718; EudraCT: 2008-002782-32

<b>wielkości próby</b>	<p>Założono odpowiedź 35% w grupie placebo i 53% w grupie VDZ. W celu wykazania różnicy między grupą PBO, a grupą VDZ przy poziomie istotności testu równym 5%, z szacowaną mocą statystyczną 93% dla pierwszorzędowych punktów końcowych i 89-90% dla drugorzędowych punktów końcowych wielkość próby oszacowano na 375 pacjentów.</p> <p><b>Faza leczenia podtrzymującego:</b> W celu wykazania różnicy między grupą PBO, a grupą VDZ przy poziomie istotności testu równym 5%, z szacowaną mocą statystyczną 90% dla pierwszorzędowych punktów końcowych i 70-98% dla drugorzędowych punktów końcowych wielkość próby oszacowano na 372. Przy założeniu 55% odpowiedzi na VDZ w fazie leczenia indukującego 372 pacjentów powinno uzyskać odpowiedź na terapię i zostać włączonych do fazy leczenia podtrzymującego.</p>
<b>Analiza statystyczna</b>	<p><u>Analiza skuteczności</u> – przeprowadzona w populacji ITT (<i>intention-to-treat</i>), czyli wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Wyniki pacjentów były analizowane zgodnie z przydzielonymi grupami oraz stratyfikacją uwzględnioną podczas randomizacji. Wyniki zostały przedstawione jako liczba pacjentów, którzy osiągnęli założony punkt końcowy w stosunku do wszystkich poddanych interwencji i 95% przedziałów ufności.</p> <p><u>Analiza bezpieczeństwa</u> – populacja chorych, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę leku</p>
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Pierwszorzędowe (faza leczenia indukującego):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ odpowiedź kliniczna w 6 tyg.: zmniejszenie punktacji w skali Mayo (<i>Mayo Clinic Score</i>) o <math>\geq 3</math> punkty i o <math>\geq 30\%</math> wartości wyjściowej (lub zmniejszenie punktacji w skali Mayo <math>\geq 2</math> punkty i o <math>\geq 25\%</math> wartości wyjściowej u pacjentów, u których nie wykonano wyjściowo kolonoskopii) oraz zmniejszenie punktacji w podskali krwawienia z odbytu o <math>\geq 1</math> punkt lub punktacja w podskali krwawienia z odbytu <math>\leq 1</math></li> </ul> <p><b>Drugorzędowe (faza leczenia indukującego):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ remisja kliniczna w 6 tyg.: wynik w skali Mayo <math>\leq 2</math> bez żadnego wyniku <math>&gt;1</math> w poszczególnych podskalach</li> <li>▪ wygojenie błony śluzowej w 6 tyg.: wynik <math>\leq 1</math> w podskali kolonoskopowej</li> </ul> <p><b>Pierwszorzędowe (faza leczenia podtrzymującego)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ remisja kliniczna w 52 tyg.: (definicja powyżej)</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe (faza leczenia podtrzymującego):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ trwała odpowiedź kliniczna: odpowiedź kliniczna (definicja powyżej) w 6 i 52 tyg</li> <li>▪ trwała remisja kliniczna: remisja kliniczna (definicja powyżej) w 6 i 52 tyg</li> <li>▪ wygojenie błony śluzowej w 52 tyg. (definicja powyżej)</li> <li>▪ remisja kliniczna bez GKS w 52 tyg. (u pacjentów stosujących wcześniej GKS)</li> <li>▪ jakość życia związana ze zdrowiem (<i>Health related quality of life</i>) oceniana kwestionariuszem IBDQ</li> <li>▪ ocena bezpieczeństwa</li> </ul>

### Interwencja i komparatory

#### Faza leczenia indukującego:

- **VDZ:** 300 mg i.v. w 1 i 15 dniu (kohorta 1)
- **PBO:** podawane jak VDZ

Dodatkowo (celem włączenia odpowiedniej liczby chorych wymaganych do fazy leczenia podtrzymującego) do badania włączono chorych w ramach kohorty 2, którzy otrzymywali VDZ w schemacie jak kohorta 1. Chorzy z obydwu kohort (1 i 2), którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w 6 tyg. byli włączeni do fazy leczenia podtrzymującego i poddani ponownej randomizacji do trzech grup leczenia. Chorzy bez odpowiedzi na VDZ w 6 tyg. kontynuowali stosowanie VDZ co 4 tyg. do 52 tyg. Chorzy z grupy PBO kontynuowali placebo.

#### Faza leczenia podtrzymującego:

- **VDZ e8w:** 300 mg i.v. co 8 tyg. + PBO co 8 tyg. (naprzemiennie z VDZ, tak aby uzyskać schemat wlewo co 4 tyg.);
- **VDZ e4w:** 300 mg i.v. co 4 tyg.
- **PBO:** podawana jak VDZ co 4 tyg.

#### Dodatkowe leczenie:

- **Dozwolone:** kontynuacja mesalazyny, prednizon (do 30 mg/dziennie lub ekwiwalent); GKS dozwolone w fazie leczenia indukującego, następnie od 6 tyg. u chorych z odpowiedzią dawka zmniejszana; immunosupresanty stos. w stabilnej dawce w obu fazach leczenia (z wyj. ośrodków w USA, gdzie po fazie leczenia indukującego były wycofywane).

GEMINI I (publikacje: *Feagan 2013, Feagan 2016, Feagan 2017a, Lam 2014*), NCT00783718; EudraCT: 2008-002782-32

- **Zabronione:** terapia odbytnicza mesalazyną lub GKS zakończona 2 tyg. przed skryningiem.

#### Populacja

#### Kryteria włączenia

- wiek 18-80 lat
- diagnoza WZJG  $\geq 6$  miesięcy przed rekrutacją
- umiarkowana do ciężkiej aktywność choroby, definiowana jako wynik w skali Mayo 6 do 12, w tym  $\geq 2$  w podskali kolonoskopowej w okresie 7 dni przed VDZ
- zajęcie  $\geq 15$  cm jelita grubego od brzegu odbytu
- niepowodzenie  $\geq 1$  wcześniejszego leczenia (niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi, nieakceptowane AEs): GKS, lecz. immunosupresyjne (AZA lub 6-MP), anty-TNF- $\alpha$  w ciągu ostatnich 5 lat
- dozwolone stosowanie (w terapeutycznych dawkach): 5-ASA p.o. (stabilna dawka  $\geq 2$  tyg.), GKS p.o. (prednizon w stabilnej dawce  $\leq 30$  mg przez  $\geq 4$  tyg. lub ekwiwalent), probiotyków, leków przeciwbiegunkowych, AZA lub 6-MP (dozwolona tylko dla kohorty 1; stabilna dawka  $\geq 8$  tyg.)
- świadoma zgoda na udział w badaniu
- w przypadku stwierdzenia rozległego WZJG, lub pancolitis trwającego  $>8$  lat lub lewostronnego WZJG trwającego  $>12$  lat – wymagana była kolonoskopia w okresie  $\leq 1$  roku od skryningu
- u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem raka jelita grubego wymagana kontrola kolonoskopową
- kobiety:  $\geq 1$  rok po menopauzie lub chirurgicznie wysterylizowane lub stos.  $\geq 2$  skuteczne metody antykoncepcji  $\geq 6$  miesięcy po ostatniej dawce leku lub powstrzymanie się od stosunków seksualnych w tym czasie
- mężczyźni: stosowanie antykoncepcji barierowej  $\geq 6$  miesięcy po ostatniej dawce leku lub powstrzymanie się od stosunków seksualnych w tym czasie

#### Kryteria wykluczenia

- ropień w jamie brzusznej, toksyczne rozdęcie okrężnicy (*toxic megacolon*)
- rozległa resekcja okrężnicy, subtotalne lub całkowite usunięcie okrężnicy
- ileostomia, kolostomia, objawowe zwężenie jelit
- stos. cyklosporyny, talidomidu, leków będących w fazie badań w okresie 30 dni przed włączeniem
- stos. antagonistów TNF, IFX, innych leków biologicznych w okresie 90 dni przed rekrutacją
- stos. VDZ, natalizumabu, efalizumabu, rytuksymabu
- stos. 5-ASA lub GKS doodbytniczo w okresie 2 tyg. przed podaniem pierwszej dawki VDZ
- stwierdzenie zakażenia, leczenie przeciw *C. difficile* w okresie 60 dni, lub przeciw innym patogenom jelitowym w okresie 30 dni przed włączeniem
- nieusunięte polipy gruczołowe jelita grubego
- dysplazja błony śluzowej jelita grubego
- choroba Crohna dotycząca jelita grubego lub nieokreślonego zapalenia jelita grubego (*indeterminate colitis*)
- zwiększone ryzyko powikłań związanych z zakażeniami (np. w wyniku niedawnego zakażenia ropotwórczego, patogenów jelitowych wykrytych podczas analizy kału, aktywnej lub utajonej gruźlicy, niedoboru odporności, zapalenia wątroby typu B lub C lub niedawnych żywych szczepień
- przewlekłe zakażenie HBV lub HCV
- aktywna lub utajona postać gruźlicy w wywiadzie lub dodatni odczyn tuberkulinowy lub wynik RTG nie wykluczający gruźlicy w okresie 3 mies. przed włączeniem
- wrodzony lub nabyty niedobór odporności
- szczepienie żywą szczepionką (z wyjątkiem szczepionki przeciw grypie) w okresie 30 dni przed podaniem VDZ
- klinicznie istotne zakażenie pozajelitowe w okresie 30 dni przed włączeniem
- ciąża lub laktacja
- niestabilne lub niekontrolowane choroby towarzyszące (sercowo-naczyniowe, pulmonologiczne, itp.), które w opinii badacza mogłyby wpłynąć na wyniki badania lub zagrozić bezpieczeństwu pacjenta
- zabieg chirurgiczny wymagający znieczulenia ogólnego w okresie 30 dni przed rekrutacji lub planowany duży zabieg chirurgiczny w okresie trwania badania
- nowotwór – obecnie lub w przeszłości, z wyjątkiem: prawidłowo leczonego raka podstawnomórkowego skóry bez przerzutów; prawidłowo leczonego raka płaskonabłonkowego skóry bez wznowy od  $\geq 1$  roku; prawidłowo leczonego raka szyjki macicy bez wznowy od  $\geq 3$  lat. Pacjentów z odległym

GEMINI I (publikacje: *Feagan 2013, Feagan 2016, Feagan 2017a, Lam 2014*), NCT00783718; EudraCT: 2008-002782-32

wywiadem nowotworowym (>10 lat od zakończenia terapii bez nawrotu) rozpatrywano indywidualnie zależnie od natury nowotworu

- poważne (*major*) schorzenia neurologiczne (udar, stwardnienie rozsiane, guz mózgu, choroby neurodegeneracyjne)
- dodatni wynik kwestionariusza objawowego w kierunku postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML)
- nieprawidłowe wyniki bad. lab.: Hb <8 g/dl, WBC <3 × 10<sup>9</sup>/l, liczba limfocytów <0,5 × 10<sup>9</sup>/l, PLT <100 × 10<sup>9</sup>/l lub >1200 × 10<sup>9</sup>/l, ALT/AST >3 × GGN, fosfataza alkaliczna >3 × GGN, Cr >2 × GGN
- uzależnienie od alkoholu lub substancji psychoaktywnych w okresie do roku przed rekrutacją
- zaburzenia psychiczne, które w opinii badaczy mogą wpłynąć na przestrzeganie protokołu
- brak możliwości przestrzegania protokołu

Faza leczenia indukującego					
Charakterystyka populacji	Średni wiek (SD)	Liczba mężczyzn (%)	Liczba osób palących (%)	Średni wynik w skali Mayo (SD)	Średni wynik IBDQ (SD)
Placebo, N=149	41,2 (12,5)	92 (61,7)	11 (7,4)	8,6 (1,7)	126 (34)
VDZ kohorta 1, N=225	40,1 (13,1)	132 (58,7)	12 (5,3)	8,5 (1,8)	125 (35)
Faza leczenia podtrzymującego					
Charakterystyka populacji	Średni wiek (SD)	Liczba mężczyzn (%)	Liczba osób palących (%)	Średni wynik w skali Mayo (SD)	Średni wynik IBDQ (SD)
Placebo, N=126	40,3 (14)	69 (55)	8 (6)	8,4 (1,8)	122 (34)
VDZ e8w, N=122	41,0 (13)	70 (57)	7 (6)	8,4 (1,8)	125 (34)
VDZ e4w, N=125	38,6 (14)	68 (54)	8 (6)	8,3 (1,7)	124 (34)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	Wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne włączonych pacjentów w obu fazach leczenia były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami.				

Faza leczenia indukującego						
Liczba chorych	Skryning / włączenie do leczenia indukującego	Chorzy poddani randomizacji	Analiza skuteczności (%)	Analiza bezpieczeństwa (%)	Przerwanie udziału w badaniu (%)	Kontynuacja w fazie leczenia podtrzymującego
Placebo		149	149 (100)	149 (100)	14 (9,4)	-
VDZ (kohorta 1)		225	225 (100)	225 (100)	7 (3,1)	218
<b>łącznie</b>	1406 / 895	374	374 (100)	895 (100)	76 (6,4)	-
VDZ (kohorta 2)		dodatkowa kohorta VDZ 521	-	521 (100)	36 (6,9)	485
Faza leczenia podtrzymującego						
Liczba chorych	Kwalifikacja (ocena odpowiedzi w 6 tyg.)	Chorzy poddani randomizacji	Analiza skuteczności (%)	Analiza bezpieczeństwa	Przerwanie udziału w badaniu (%)	

GEMINI I (publikacje: *Feagan 2013, Feagan 2016, Feagan 2017a, Lam 2014*), NCT00783718; EudraCT: 2008-002782-32

		(%)			
Placebo		126	126 (100)	126 (100)	78 (61,9)
VDZ e8w		122	122 (100)	122 (100)	45 (36,9)
VDZ e4w	703	125	125 (100)	125 (100)	41 (32,8)
VDZ e4w (brak odpowiedzi na leczenie indukujące)		-	-	330 (373)	238 (72,1)

### Wyniki

#### Analiza skuteczności (faza leczenia indukującego)

Punkt końcowy	PBO N=149 (%)	VDZ N=225 (%)	MD (95% CI) VDZ vs PBO
Odpowiedź kliniczna w 6 tyg.	38 (25,5)	106 (47,1)	21,7 (11,6; 31,7), p<0,001
Remisja kliniczna w 6 tyg.	8 (5,4)	38 (16,9)	11,5 (4,7; 18,3), p=0,001
Wygojenie błony śluzowej w 6 tyg.	37 (24,8)	92 (40,9)	16,1 (6,4; 25,9), p=0,001

#### Analiza skuteczności (faza leczenia podtrzymującego)

Punkt końcowy	PBO N=126 (%)	VDZ e8w N=122 (%)	VDZ e4w N=125 (%)	MD (95% CI)	
				VDZ co 8 tyg. vs PBO	VDZ co 4 tyg. vs PBO
Remisja kliniczna w 52 tyg.	20 (15,9)	51 (41,8)	56 (44,8)	26,1 (14,9; 37,2) p<0,001	29,1 (17,9; 40,4) p<0,001
Trwała odpowiedź kliniczna	30 (23,8)	69 (56,6)	65 (52,0)	32,8 (20,8; 44,7) p<0,001	28,5 (16,7; 40,3) p<0,001
Trwała remisja kliniczna	11 (8,7)	25 (20,5)	30 (24,0)	11,8 (3,1; 20,5) p=0,008	15,3 (6,2; 24,4) p<0,001
Wygojenie błony śluzowej w 52 tyg.	25 (19,8)	63 (51,6)	70 (56,0)	32 (20,3; 43,8) p<0,001	36,3 (24,4; 48,3) p<0,001
Remisja kliniczna bez GKS w 52 tyg.	11/72 (13,9)	22/70 (31,4)	33/73 (45,2)	17,6 (3,9; 31,3) p=0,01	31,4 (16,6; 46,2) p<0,001

#### Ocena jakości życia

Kwestionariusz IBDQ	PBO N=126	VDZ e8w N=122 (%)	VDZ e4w N=125 (%)
średnia wartość wyjściowa (SE)	122,2 (3,0)	124,5 (3,1)	123,7 (3,1)
średnia zmiana (z uwzgl. dopasowania) (SE)	27,3 (3,3)	48,4 (3,4)	49,0 (3,3)
MD VDZ vs PBO (95% CI)	-	21,1 (11,8; 30,4), p<0,001	21,6 (12,4; 30,9), p<0,001
Kwestionariusz EQ-5D	PBO N=125	VDZ e8w N=121	VDZ e4w N=123
średnia wartość wyjściowa (SE)	54,6 (1,8)	56,6 (1,9)	53,6 (1,8)
średnia zmiana (z uwzgl. dopasowania)(SE)	9,7 (1,7)	19,0 (1,7)	19,4 (1,7)
MD VDZ vs PBO (95% CI)	-	9,3 (4,6; 14,0)	9,7 (5,0; 14,4)

GEMINI I (publikacje: *Feagan 2013, Feagan 2016, Feagan 2017a, Lam 2014*), NCT00783718; EudraCT: 2008-002782-32

\*ocenę przeprowadzono w 6, 30 i 52 tyg.

^wynik IBDQ >170 oznacza remisję kliniczną w kontekście jakości życia

#### Analiza bezpieczeństwa (faza leczenia indukującego),

PBO N=149 vs VDZ N=746 (łącznie kohorta 1 N=225 i kohorta 2 N=521), n (%)

- $\geq 1$  AEs: 69 (46) vs 337 (45),  $p=0,23$
- ciężkie (*serious*) AEs: 10 (7) vs 25 (3),  $p=0,06$
- ból głowy: 7 (5) vs 57 (8),  $p=0,43$
- zaostrzenie WZJG: 8 (5) vs 20 (3),  $p=0,18$
- zakażenia ogółem: 22 (15) vs 104 (14),  $p=0,79$
- ciężkie (*serious*) zakażenie: 3 (2) vs 4 (<1),  $p=0,31$
- reakcja związane z podaniem leku: 1 (<1) vs 3 (<1),  $p=1,0$
- nowotwór złośliwy: 0 vs 0,  $p=1,0$
- PML: 0 vs 0
- Reakcje anafilaktyczne i choroba posurowicza: 0 vs 0

Analiza bezpieczeństwa (faza leczenia podtrzymującego) – co najmniej jedna dawka leku (grupa VDZ: pacjenci, którzy otrzymali terapię podtrzymującą; PBO: przypisani do PBO w fazie leczenia indukującego i podtrzymującego)

AEs, n (%)	PBO N=275 (%)	VDZ N=620 (%)
$\geq 1$ AEs	220 (80,0)	497 (80,0)
ból głowy	28 (10,2)	80 (12,9)
zaostrzenie WZJG	58 (21,1)	97 (15,6)
zakażenie górnych dróg oddechowych	26 (9,5)	80 (12,9)
zakażenie dolnych dróg oddechowych	21 (7,6)	52 (8,4)
ból stawów	25 (9,1)	56 (9,0)
nudności	19 (6,9)	38 (6,1)
ból brzucha	10 (3,6)	35 (5,6)
niedokrwistość	16 (5,8)	35 (5,6)
zmęczenie	10 (3,6)	33 (5,3)
kaszel	13 (4,7)	36 (5,8)
ciężkie AEs ( <i>serious</i> )	37 (13,5)	77 (12,4)
ciężkie zakażenie ( <i>serious</i> )	8 (2,9)	12 (1,9)
nowotwór	3 (1,1)	1 (0,2)

^zgon w grupie VDZ u 66 letniego mężczyzny z powodu ostrego zespołu wieńcowego uznano za prawdopodobnie nie związany z leczeniem

#### Analiza bezpieczeństwa dane z publikacji *Lam 2014*

AEs	RR wystąpienia AE (z uwzględnieniem dopasowania na czas ekspozycji na lek) VDZ vs PBO (95% CI)
ciężkie AEs ( <i>serious</i> )	0,71 (0,45; 1,10)
ciężkie zakażenia ( <i>serious</i> )	0,56 (0,22; 1,44)

**GEMINI I** (publikacje: *Feagan 2013, Feagan 2016, Feagan 2017a, Lam 2014*), NCT00783718; EudraCT: 2008-002782-32

nowotwór 0,09 (0,01; 0,89)

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w analizie bezpieczeństwa.

#### Uwagi

- badanie *GEMINI I* składało się z dwóch faz: leczenia indukującego i leczenia podtrzymującego; w każdej z faz przeprowadzono oddzielną randomizację
- w fazie leczenia indukującego pacjentów poddano randomizacji w stosunku 2:3 do grup PBO i VDZ
- w fazie leczenia podtrzymującego pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w 6 tyg. leczenia indukującego poddano ponownej randomizacji w stosunku 1:1:1 do grup VDZ co 4 tyg., VDZ co 8 tyg., PBO
- randomizacja: centralna, generowane komputerowo schematy randomizacyjne, za pomocą systemu IVRS; czynniki stratyfikacji: jednoczesne stosowanie GKS (tak, nie), jednoczesne stosowanie immunosupresantów [6-MP, AZA] (tak, nie), wcześniejsze stosowanie anty-TNF (tak, nie); dopuszczano włączenie ≤50% chorych leczonych wcześniej anty-TNF
- zaślepienie: podwójne; w fazie leczenia podtrzymującego wszyscy pacjenci otrzymywali wlew co 4 tygodnie, aby zachować zaślepienie (grupa VDZ co 8 tyg. otrzymywała naprzemiennie wlew 250 ml 0,9% NaCl i VDZ)
- w publikacji *Feagan 2017a* przedstawiono wyniki analizy w podgrupach: pacjentów nigdy nie stosujących anty-TNF-α i pacjentów po nieskutecznej terapii anty-TNF-α. Publikacja *Lam 2014* wyniki analizy dla niektórych punktów końcowych w podgrupach: pacjentów po nieskutecznej terapii anty-TNF-α oraz nie po nieskutecznej terapii anty-TNF-α (*patients without anti-TNF-α failure*)
- ostatecznej oceny bezpieczeństwa dokonano w 66 tyg
- ramy czasowe badania : chorych włączano w okresie od 2008 do 2012 roku
- badanie prowadzono w 211 ośrodkach; w 15 z nich przerwano włączenie pacjentów; we 2 z nich wznowiono włączanie chorych. W 3 ośrodkach (USA, Indie, Kanada) przerwano włączanie pacjentów z powodu ≥1 z następujących przyczyn: niewłaściwa dokumentacja źródłowa, zaległości we wprowadzaniu danych, przestrzeganie protokołu mogące potencjalnie wpływać na bezpieczeństwo pacjentów, niewłaściwy nadzór przez głównego badacza i koordynatora badania, nadmierna rotacja personelu i słaba komunikacja z głównym badaczem. W 2 z powyższych ośrodków włączanie pacjentów zostało wznowione po ponownym przeszkoleniu personelu. Z powodu 2 przypadków ciężkiego AE zakończonego śmiercią w równoległym badaniu prowadzonym w grupie pacjentów z chorobą Crohna we wszystkich ośrodkach w Indiach (12 ośrodków + 1 opisany powyżej) podjęto decyzję o ostatecznym zaprzestaniu udziału w badaniu.

Tabela 221. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania ACT 1.

**ACT I** (publikacje: *Rutgeerts 2005, Feagan 2007, Sandborn 2009, Reinisch 2012*) NCT00036439

#### Metodyka

<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym		
<b>Zaślepienie</b>	podwójne zaślepienie		
<b>Skala Jadad</b>	5 (R2, B2, W1)	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	62 ośrodki	<b>Sponsor</b>	Centocor oraz Schering Plough
<b>Okres obserwacji</b>	okres obserwacji: 54 tygodnie		
	Infliksymab [IFX]:		
	• średni czas trwania leczenia [tyg]: 34,8		
	• średni okres obserwacji [tyg]: 44,9		
	Placebo [PBO]:		
	• średni czas trwania leczenia [tyg]: 24,2		
	• średni okres obserwacji [tyg]: 36,2		

ACT I (publikacje: *Rutgeerts 2005, Feagan 2007, Sandborn 2009, Reinisch 2012*) NCT00036439

faza wydłużona badania: do 3 lat lub do momentu zarejestrowania leku w kraju chorego (*Reinisch 2012*)

#### Oszacowanie wielkości próby

zakładając, że odsetek odpowiedzi na leczenie w grupie placebo wyniesie 30%, oszacowano, że należy zakwalifikować 120 pacjentów do każdego z ramion badania, aby wykazać z 95% mocą statystyczną wskaźnik odpowiedzi rzędu 50%.

#### Analiza statystyczna

analiza skuteczności i bezpieczeństwa – przeprowadzone w populacji ITT (z ang. *intention-to-treat*), czyli wśród wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którym podano co najmniej 1 dawkę leku. Wyniki były analizowane zgodnie z przydzielonymi grupami oraz stratyfikacją uwzględnioną podczas randomizacji.

#### Punkty końcowe

odpowiedź kliniczna: zmniejszenie łącznej oceny w skali Mayo o  $\geq 3$  pkt oraz  $\geq 30\%$  w stosunku do wartości wyjściowej z równoczesnym zmniejszeniem o  $\geq 1$  pkt oceny w podskali dotyczącej krwawienia z odbytnicy lub całkowita ocena w tej podskali o wartości 0 lub 1

remisja kliniczna: łączna ocena w skali Mayo  $\leq 2$  pkt oraz żaden oceniany pojedynczy parametr nie przyjmuje wartości  $> 1$

wygojenie błony śluzowej: wynik 0 lub 1 w endoskopowej skali Mayo

#### **pierwszorzędowe punkty końcowe:**

- odpowiedź kliniczna – ocena w 8 tyg. badania

#### **drugorzędowe punkty końcowe:**

- odpowiedź kliniczna
- odpowiedź lub remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów (GKS)
- trwała odpowiedź kliniczna
- remisja kliniczna
- trwała remisja kliniczna
- wygojenie błony śluzowej
- odpowiedź kliniczna oceniana w 8 tyg. u pacjentów ze steroidoopornością w wywiadzie
- profil bezpieczeństwa

#### **punkty końcowe nieuwzględnione w porównaniu pośrednim:**

- analiza obecności przeciwciał anti-IFX i przeciwjądrowych
- analiza obecności przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA u chorych z obecnością przeciwciał przeciwjądrowych
- czas do przeprowadzenia kolektomii: czas do przeprowadzenia kolektomii od pierwszej infuzji do 54 tyg. badania (*Sandborn 2009*)
- częstość kolektomii (*Sandborn 2009*)
- odsetek hospitalizacji związanych z WZJG: stosunek liczby zdarzeń/100 osobolat (*Sandborn 2009*)
- odsetek zabiegów chirurgicznych i endoskopowych służących do oceny i leczenia WZJG: stosunek liczby zdarzeń/100 osobolat (*Sandborn 2009*)
- jakość życia: kwestionariusze IBDQ i SF-36 (*Feagan 2007*)

#### Interwencja i komparatory

- **infiksymab [IFX]**: 5 mg/kg mc. i.v. (Remicade) na początku badania, a następnie w 2, 6, 14, 22, 30, 38 i 46 tyg.
- **placebo [PBO]**: placebo i.v. na początku badania, a następnie w 2, 6, 14, 22, 30, 38 i 46 tyg.

Leczenie wspomagające było dozwolone za wyjątkiem GKS, których dawkę redukowano o 5 mg/tydz. po 8 tygodniu badania, aż do osiągnięcia dawki 20 mg/d, następnie redukowano dawkę o 2,5 mg/tydz. aż do momentu całkowitego odstawienia.

Pacjenci, którzy przegrali badanie ACT I przed 54 tygodniem mogli uczestniczyć w długoterminowym badaniu oceniającym bezpieczeństwo *RESULTS-UC*. Dane pacjentów, którzy zakończyli badanie przed ukończeniem 54 tygodnia badania, a nie uczestniczyli w próbie *RESULT-UC* były analizowane retrospektywnie (*Sandborn 2009*).

Pacjenci, którzy ukończyli badanie oraz zostali poddani ocenie w 46 i 54 tygodniu, mogli kontynuować leczenie w ramach fazy rozszerzonej (*extension*) badania, jeśli wg opinii badacza dalsze leczenie było korzystne. Chorzy zakwalifikowani do rozszerzonej fazy badania otrzymywali to samo leczenie (*Reinisch 2012*).



ACT I (publikacje: Rutgeerts 2005, Feagan 2007, Sandborn 2009, Reinisch 2012) NCT00036439

Populacja							
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie endoskopowe i histopatologiczne WZJG (wrzodziejące zapalenie jelita grubego)</li> <li>postać aktywna schorzenia: wynik 6-12 pkt w skali Mayo</li> <li>umiarkowana do ciężkiej aktywność choroby w endoskopowej skali Mayo <math>\geq 2</math> pkt: mimo równoczesnego leczenia GKS w monoterapii lub w skojarzeniu z AZA lub 6-MP albo brak odpowiedzi lub nietolerancja GKS stosowanych w ciągu 18 miesięcy przed włączeniem do badania, brak odpowiedzi na leczenie AZA lub 6-MP w ciągu 5 lat poprzedzających włączenie do badania lub nietolerancja tej terapii</li> </ul>						
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie nieokreślonego zapalenia okrężnicy lub choroby Crohn'a</li> <li>wyniki badań sugerujące obraz choroby Crohn'a (przetoki, ziarninaki w biopsji)</li> <li>dodatni wynik próby tuberkulinowej</li> <li>doodbytnicze stosowanie GKS w ciągu 2 tygodni przed kwalifikacją do badania</li> <li>wcześniej stosowanie IFX lub innego preparatu anty-TNF</li> <li>stosowanie dożylnych GKS w ciągu 2 tygodni przed włączeniem do badania</li> <li>wysokie ryzyko konieczności przeprowadzenia kolektomii w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia badania</li> </ul>						
<b>Charakterystyka populacji</b>	wiek, średnia (SD) [lata]	liczba mężczyzn, n (%)	rasa biała, n (%)	liczba palących, n (%)	wynik w skali Mayo, średnia (SD)	czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	
IFX, N=121	42,4 (14,3)	78 (64,5)	116 (95,9)	2 (1,7)	8,5 (1,7)	5,9 (5,4)	
PBO, N=121	41,4 (13,7)	72 (59,5)	111 (91,7)	7 (5,8)	8,4 (1,8)	6,2 (5,9)	
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne włączonych pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami						
<b>Liczba chorych</b>	randomizacja	analiza skuteczności	analiza bezpieczeństwa	ukończenie terapii		przerwanie terapii	
				76 (62,8)		45 (37,2)	
IFX, N=121, n (%*)	121	121 (100)	121 (100)	ukończenie obserwacji: 76 (62,8)	nieukończenie badania: 0 (0)	ukończenie obserwacji: 6 (5)	nieukończenie badania: 39 (32,2)
				47 (38,8)		74 (61,2)	
PBO, N=121, n (%*)	121	121 (100)	121 (100)	ukończenie obserwacji: 46 (38)	nieukończenie badania: 1 (0,8)	ukończenie obserwacji: 18 (14,9)	nieukończenie badania: 56 (46,3)
Łącznie*	242	242 (100)	242 (100)	123 (50,8)		119 (49,2)	
				122 (50,4)	1 (0,4)	24 (9,9)	95 (39,3)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

## Wyniki

### Analiza skuteczności

Dane z publikacji Rutgeerts 2005.

Wyniki istotne statystycznie zostały przedstawione pogrubioną czcionką.

Punkt końcowy	Punkt czasowy	IFX, N=121	PBO, N=121	p
<b>Odpowiedź kliniczna, n (%)</b>	8 tydzień	84 (69,4)	45 (37,2)	<b>&lt;0,001</b>
	30 tydzień	63 (52,1)	36 (29,8)	<b>&lt;0,001</b>

ACT I (publikacje: *Rutgeerts 2005, Feagan 2007, Sandborn 2009, Reinisch 2012*) NCT00036439

	54 tydzień	55 (45,5)	24 (19,8)	<0,001
<b>Odpowiedź kliniczna wśród chorych bez oporności na GKS, n/N (%)</b>	8 tydzień	60/90 (66,7)	33/87 (37,9)	<0,001
<b>Odpowiedź kliniczna wśród chorych opornych na GKS, n/N (%)</b>	8 tydzień	24/31 (77,4)	12/34 (35,3)	<0,001
<b>Remisja kliniczna, n (%)</b>	8 tydzień	47 (38,8)	18 (14,9)	<0,001
	30 tydzień	41 (33,9)	19 (15,7)	0,001
	54 tydzień	42 (34,7)	20 (16,5)	0,001
<b>Częściowa punktacja w skali Mayo<sup>#</sup>, mediana (IQR)</b>	tydzień 0	6,0 (5,0; 7,0)	6,0 (5,0; 7,0)	bd.
	2 tydzień	3,0 (2,0; 5,0)	5,0 (4,0; 6,0)	bd.
	6 tydzień	3,0 (2,0; 5,0)	5,0 (3,0; 6,0)	bd.
	8 tydzień	2,0 (1,0; 4,0)	5,0 (3,0; 6,0)	bd.
	30 tydzień	3,0 (1,0; 6,0)	5,0 (3,0; 6,0)	bd.
	54 tydzień	3,0 (1,0; 6,0)	5,0 (4,0; 7,0)	bd.
<b>Wygojenie błony śluzowej, n (%)</b>	8 tydzień	75 (62,0)	41 (33,9)	<0,001
	30 tydzień	61 (50,4)	30 (24,8)	<0,001
	54 tydzień	55 (45,5)	22 (18,2)	<0,001
<b>Dzienna dawka GKS, mediana (IQR) [mg]</b>	tydzień 0	20,0 (10,0; 25,0)	20,0 (10,0; 30,0)	bd.
	8 tydzień	20,0 (10,0; 25,0)	20,0 (10,0; 25,0)	bd.
	30 tydzień	5,6 (0,0; 20,0)	10,0 (0,8; 30,0)	bd.
	54 tydzień	5,0 (0,0; 20,0)	20,0 (5,0; 30,0)	bd.
<b>Remisja kliniczna i prze- rwanie terapii GKS, n/N (%)</b>	30 tydzień	17/70 (24,3)	8/79 (10,1)	0,030
	54 tydzień	18/70 (25,7)	7/79 (8,9)	0,006
<b>Trwała odpowiedź kliniczna, n* (%)</b>	8 i 30 tydzień	59 (48,8)	28 (23,1)	<0,001
	8, 30 i 54 tydzień	47 (38,8)	17 (14,0)	<0,001
<b>Trwała remisja kliniczna, n* (%)</b>	8 i 30 tydzień	28 (23,1)	10 (8,3)	0,001
	8, 30 i 54 tydzień	24 (19,8)	8 (6,6)	0,002

Poziom przeciwciał anty-IFX: w 54 tyg. badania u 14/229<sup>a</sup> (6,1%) chorych stwierdzono obecność przeciwciał anty-IFX, u 36 (15,7%) nie stwierdzono obecności przeciwciał, a u 179 (78,2%) test był niemiarodajny.

**Odpowiedź kliniczna w podgrupach uwzględniających poziom przeciwciał anty-IFX, n/N (%):**

- obecne przeciwciała: 3/14 (21,4)
- brak przeciwciał: 3/36 (8,3)
- test niemiarodajny: 103/179 (57,5)

ACT I (publikacje: *Rutgeerts 2005, Feagan 2007, Sandborn 2009, Reinisch 2012*) NCT00036439

#### Obecność przeciwciał, IFX vs PBO, n/N (%):

- przeciwciała przeciwjądrowe: 32/101 (31,7) vs 7/95 (7,4)
- przeciwciała przeciwko dwuniciowemu DNA: 12/112 (10,7) vs 0/104 (0)
- przeciwciała anty-IFX: 9/116 (7,8) vs –

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ do analizy poziomu przeciwciał włączono tylko tych chorych, którzy dysponowali próbkami surowicy;

# skala Mayo bez oceny endoskopowej; w badaniu ACT I oceniana przy każdej wizycie.

#### Analiza bezpieczeństwa, IFX [N=121] vs PBO [N=121], n (%):

- AEs prowadzące do przerwania terapii: 10 (8,3) vs 11 (9,1)
- SAEs (*serious*): 26 (21,5) vs 31 (25,6)
- Zakażenia: 53 (43,8) vs 47 (38,8)
- Ciężkie zakażenia: 3 (2,5) vs 5 (4,1)
- Zakażenia wymagające terapii przeciwdrobnoustrojowej: 39 (32,2) vs 25 (20,7)
- Ostre reakcje związane z wstrzyknięciem (AEs pojawiające się ≤ 2 h po podaniu): 12 (9,9) vs 13 (10,7)
- Reakcja nadwrażliwości typu późnego: 2 (1,7) vs 2 (1,7)
- Reakcja związane z wstrzyknięciem w podgrupach uwzględniających poziom przeciwciał anty-IFX, n/N (%):
  - obecne przeciwciała: 5/14 (35,7)
  - brak przeciwciał lub niemiernodajny test: 21/215 (9,8)

Autorzy odnotowali jedno zdarzenie w postaci ciężkiej reakcji nadwrażliwości typu późnego u pacjenta z grupy IFX, u którego stwierdzono obecność przeciwciał anty-IFX.

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne AEs niezależnie od ciężkości nasilenia.

AEs	IFX, N=121, n (%)	PBO, N=121, n (%)
≥1 AEs	106 (87,6)	103 (85,1)
<b>≥1 AEs wyst. u ≥ 10% chorych</b>		
Pogorszenie choroby (WZJG)	23 (19,0)	40 (33,1)
Ból brzucha	11 (9,1)	16 (13,2)
Nudności	14 (11,6)	14 (11,6)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	20 (16,5)	28 (23,1)
Zapalenie gardła	12 (9,9)	10 (8,3)
Zapalenie zatok	8 (6,6)	4 (3,3)
Ból	14 (11,6)	19 (15,7)
Wysypka	14 (11,6)	16 (13,2)
Ból stawów	21 (17,4)	18 (14,9)
Ból głowy	22 (18,2)	27 (22,3)
Gorączka	14 (11,6)	10 (8,3)
Niedokrwistość	4 (3,3)	12 (9,9)
Zmęczenie	14 (11,6)	11 (9,1)
<b>AEs specjalnego zainteresowania</b>		

ACT I (publikacje: *Rutgeerts 2005, Feagan 2007, Sandborn 2009, Reinisch 2012*) NCT00036439

Grzybicze zapalenie skóry	1 (0,8)	8 (6,6)
Zapalenie płuc ( <i>pneumonia</i> )	2 (1,7)	0 (0)
Zakażenie wirusem <i>Varicella-Zoster</i>	1 (0,8)	1 (0,8)
Zakażenie wirusem <i>Herpes Zoster</i>	1 (0,8)	0 (0)
<b>Ciężkie zakażenia (<i>serious</i>)</b>		
Zakażenia bakteryjne	0 (0)	1 (0,8)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	0 (0)	1 (0,8)
Ropień	0 (0)	1 (0,8)
Zapalenie gardła	0 (0)	1 (0,8)
Zapalenie żołądka	1 (0,8)	0 (0)
Zapalenie wyrostka robaczkowego	1 (0,8)	0 (0)
Zakażenie rany chirurgicznej	0 (0)	1 (0,8)
Zapalenie trzustki	1 (0,8)	0 (0)
Zapalenie zatok	0 (0)	1 (0,8)

**Uwagi**

- wyniki kliniczne badania ACT I opublikowano w publikacjach: *Rutgeerts 2005, Feagan 2007, Sandborn 2009, Reinisch 2012*
- w badaniu ACT I oceniano produkt infliksymab w dawkach: 5 mg/kg mc. i 10 mg/kg mc., jednak w niniejszym raporcie uwzględniono tylko wyniki grupy otrzymującej IFX w dawce 5 mg/kg mc., która jest zgodna z dawkowaniem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego
- chorzy kwalifikowani do badania w okresie od marca 2002 do marca 2005 roku
- wydłużona faza badania (*extension*) prowadzona w 44 ośrodkach (badanie ACT I) oraz w 38 ośrodkach (badanie ACT I) w okresie pomiędzy 02.12.2003 a 31.08.2007, próba nie obejmowała kontroli placebo
- randomizacja: centralna, dynamiczne przyporządkowanie chorego do grupy terapeutycznej ze stratyfikacją uwzględniającą badany ośrodek oraz obecność steroidooporności, randomizacja w stosunku 1:1:1
- zaślepienie: podwójne, w grupie kontrolnej podawane placebo
- definicja WZIG opornego na leczenie GKS podana przez autorów to brak poprawy po terapii ekwiwalentem dawki 40 mg/d prednizonu doustnie przez  $\geq 1$  tydz.
- ocena bezpieczeństwa w 54 tyg.
- nie sprecyzowano konkretnych kryteriów kwalifikacji pacjentów do wykonania kolektomii (*Sandborn 2009*).

Tabela 222. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania ACT 2.ACT II (publikacje: *Rutgeerts 2005, Feagan 2007, Sandborn 2009, Reinisch 2012*), NCT00096655

Metodyka	
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym
<b>Zaślepienie</b>	podwójne zaślepienie
<b>Skala Jadad</b>	5 (R2, B2, W1) <span style="float: right;"><b>Klasyfikacja AOTMIT</b> IIA</span>

ACT II (publikacje: *Rutgeerts 2005, Feagan 2007, Sandborn 2009, Reinisch 2012*), NCT00096655

<b>Liczba ośrodków</b>	55 ośrodków	<b>Sponsor</b>	Centocor oraz Schering Plough
<b>Okres obserwacji</b>	<p>okres obserwacji: 30 tygodni</p> <p>Infliksymab [IFX]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średni czas trwania leczenia [tyg]: 19,3</li> <li>• średni okres obserwacji [tyg]: 27,5</li> </ul> <p>Placebo [PBO]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średni czas trwania leczenia [tyg]: 14,4</li> <li>• średni okres obserwacji [tyg]: 21,9</li> </ul> <p>faza wydłużona badania: do 3 lat lub do momentu zarejestrowania leku w kraju chorego (<i>Reinisch 2012</i>)</p>		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	zakładając, że odsetek odpowiedzi na leczenie w grupie placebo wyniesie 30%, oszacowano, że należy zakwalifikować 120 pacjentów do każdego z ramion badania, aby wykazać z 95% mocą statystyczną wskaźnik odpowiedzi rzędu 50%		
<b>Analiza statystyczna</b>	<p><u>analiza skuteczności i bezpieczeństwa</u> – przeprowadzone w populacji ITT (z ang. <i>intention-to-treat</i>), czyli wśród wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którym podano co najmniej 1 dawkę leku. Wyniki były analizowane zgodnie z przydzielonymi grupami oraz stratyfikacją uwzględnioną podczas randomizacji</p> <p><u>odpowiedź kliniczna</u>: zmniejszenie łącznej oceny w skali Mayo o <math>\geq 3</math> pkt oraz <math>\geq 30\%</math> w stosunku do wartości wyjściowej z równoczesnym zmniejszeniem o <math>\geq 1</math> pkt oceny w podskali dotyczącej krwawienia z odbytnicy lub całkowita ocena w tej podskali o wartości 0 lub 1</p> <p><u>remisja kliniczna</u>: łączna ocena w skali Mayo <math>\leq 2</math> pkt oraz żaden oceniany pojedynczy parametr nie przyjmuje wartości <math>&gt; 1</math></p> <p><u>wygojenie błony śluzowej</u>: wynik 0 lub 1 w endoskopowej skali Mayo</p> <p><b>pięciopunktowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ odpowiedź kliniczna w 8 tyg.</li> </ul> <p><b>drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ odpowiedź kliniczna</li> <li>▪ odpowiedź lub remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów (GKS)</li> <li>▪ trwała odpowiedź kliniczna</li> <li>▪ remisja kliniczna</li> <li>▪ trwała remisja kliniczna</li> <li>▪ wygojenie błony śluzowej</li> <li>▪ odpowiedź kliniczna oceniana w 8 tyg. u pacjentów ze steroidoopornością w wywiadzie</li> <li>▪ profil bezpieczeństwa</li> </ul> <p><b>punkty końcowe nieuwzględnione w porównaniu pośrednim:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ analiza obecności przeciwciał anti-IFX i przeciwjądrowych na początku badania oraz w 30 tyg.</li> <li>▪ analiza obecności przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA u chorych z obecnością przeciwciał przeciwjądrowych</li> <li>▪ częstość kolektomii (<i>Sandborn 2009</i>)</li> <li>▪ odsetek hospitalizacji związanych z WZJG: stosunek liczby zdarzeń/100 osobolet (<i>Sandborn 2009</i>)</li> <li>▪ odsetek zabiegów chirurgicznych i endoskopowych służących do oceny i leczenia WZJG: stosunek liczby zdarzeń/100 osobolet (<i>Sandborn 2009</i>)</li> <li>▪ jakość życia: kwestionariusze IBDQ i SF-36 (<i>Feagan 2007</i>)</li> </ul>		
<b>Punkty końcowe</b>			
<b>Interwencja i komparatory</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>infliksymab [IFX]</b>: 5 mg/kg mc. i.v. (Remicade) na początku badania, a następnie w 2, 6, 14 i 22 tyg.</li> <li>• <b>placebo [PBO]</b>: placebo i.v. na początku badania, a następnie w 2, 6, 14 i 22 tyg.</li> </ul>			

## ACT II (publikacje: Rutgeerts 2005, Feagan 2007, Sandborn 2009, Reinisch 2012), NCT00096655

Leczenie wspomagające było dozwolone za wyjątkiem GKS, których dawkę zredukowano o 5 mg/tydz. po 8 tygodniu badania, aż do osiągnięcia dawki 20 mg/d, następnie zredukowano dawkę o 2,5 mg/tydz. aż do momentu całkowitego odstawienia.

Możliwe było kontynuowanie terapii po 30 tyg., jeśli wg opinii badacza chory osiągał korzyści z leczenia. W powyższej sytuacji obserwację chorego prowadzono do 54 tyg.

Populacja							
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie endoskopowe i histopatologiczne WZIG (wrzodziejące zapalenie jelita grubego)</li> <li>postać aktywna schorzenia: wynik 6-12 pkt w skali Mayo</li> <li>umiarkowana do ciężkiej aktywność choroby w endoskopowej skali Mayo: <math>\geq 2</math> pkt mimo równoczesnego leczenia GKS w monoterapii lub w skojarzeniu z AZA lub 6-MP albo brak odpowiedzi lub nietolerancja GKS stosowanych w ciągu 18 miesięcy przed włączeniem do badania, brak odpowiedzi na leczenie AZA lub 6-MP w ciągu 5 lat poprzedzających włączenie do badania lub nietolerancja tej terapii</li> </ul>						
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie nieokreślonego zapalenia okrężnicy lub choroby Crohn'a</li> <li>wyniki badań sugerujące obraz choroby Crohn'a (przetoki, ziarniniaki w biopsji)</li> <li> dodatni wynik próby tuberkulinowej</li> <li>doodbytnicze stosowanie GKS w ciągu 2 tygodni przed kwalifikacją do badania</li> <li>wcześniejsze stosowanie infliksymabu lub innego preparatu anty-TNF</li> <li>stosowanie dożylnych GKS w ciągu 2 tygodni przed włączeniem do badania</li> <li>wysokie ryzyko konieczności przeprowadzenia kolektomii w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia badania</li> </ul>						
<b>Charakterystyka populacji</b>	wiek, średnia (SD) [lata]	liczba mężczyzn, n (%)	rasa biała, n (%)	liczba palących, n (%)	wynik w skali Mayo, średnia (SD)	czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	
IFX, N=121	40,5 (13,1)	76 (62,8)	116 (95,9)	8 (6,6)	8,3 (1,5)	6,7 (5,3)	
PBO, N=121	39,3 (13,5)	71 (57,7)	117 (95,1)	6 (4,9)	8,5 (1,5)	6,5 (6,7)	
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne włączonych pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami						
<b>Liczba chorych</b>	randomizacja	analiza skuteczności	analiza bezpieczeństwa	ukończenie terapii		przerwanie terapii	
				97 (80,2)		24 (19,8)	
IFX, N=121, n (%*)	121	121 (100)	121 (100)	ukończenie obserwacji: 94 (77,7)	nieukończenie badania: 3 (2,5)	ukończenie obserwacji: 3 (2,5)	nieukończenie badania: 21 (17,4)
				67 (55,4)		56 (46,3)	
PBO, N=121, n (%*)	121	123 (100)	123 (100)	ukończenie obserwacji: 64 (52,9)	nieukończenie badania: 3 (2,5)	ukończenie obserwacji: 9 (7,4)	nieukończenie badania: 47 (38,8)
				164 (67,8)		80 (33,1)	
łącznie*	244	244 (100)	244 (100)	158 (65,3)	6 (2,5)	12 (5)	68 (28,1)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

## Wyniki

## Analiza skuteczności

Dane z publikacji Rutgeerts 2005.

Wyniki istotne statystycznie zostały zaznaczone pogrubioną czcionką.

ACT II (publikacje: Rutgeerts 2005, Feagan 2007, Sandborn 2009, Reinisch 2012), NCT00096655

Punkt końcowy	Punkt czasowy	IFX, N=121	PBO, N=123	p
Odpowiedź kliniczna, n (%)	8 tydzień	78 (64,5)	36 (29,3)	<0,001
	30 tydzień	57 (47,1)	32 (26,0)	<0,001
Odpowiedź kliniczna wśród chorych bez oporności na GKS, n/N (%)	8 tydzień	59/91 (64,8)	24/91 (26,4)	<0,001
Odpowiedź kliniczna wśród chorych opornych na GKS, n/N (%)	8 tydzień	19/30 (63,3)	12/32 (37,5)	0,053
Remisja kliniczna, n (%)	8 tydzień	41 (33,9)	7 (5,7)	<0,001
	30 tydzień	31 (25,6)	13 (10,6)	0,003
Częściowa punktacja w skali Mayo#, mediana (IQR)	tydzień 0	6,0 (5,0; 7,0)	6,0 (5,0; 7,0)	bd.
	2 tydzień	4,0 (2,0; 5,0)	5,0 (4,0; 7,0)	bd.
	6 tydzień	3,0 (1,0; 5,0)	5,0 (4,0; 7,0)	bd.
	8 tydzień	2,0 (1,0; 4,0)	5,0 (3,0; 7,0)	bd.
	30 tydzień	4,0 (1,0; 6,0)	6,0 (3,0; 7,0)	bd.
Wygojenie błony śluzowej, n (%)	8 tydzień	73 (60,3)	38 (30,9)	<0,001
	30 tydzień	56 (46,3)	37 (30,1)	0,009
Dzienna dawka GKS, mediana (IQR) [mg]	tydzień 0	20,0 (10,0; 30,0)	20,0 (15,0; 30,0)	bd.
	8 tydzień	20,0 (10,0; 30,0)	20,0 (15,0; 30,0)	bd.
	30 tydzień	7,5 (0,0; 20,0)	20,0 (5,6; 30,0)	bd.
Remisja kliniczna i prze- rwanie terapii GKS, n/N (%)	30 tydzień	11/60 (18,3)	2/60 (3,3)	0,010
Trwała odpowiedź kliniczna, n* (%)	8 i 30 tydzień	50 (41,3)	19 (15,4)	<0,001
Trwała remisja kliniczne, n* (%)	8 i 30 tydzień	18 (14,9)	3 (2,4)	<0,001

Poziom przeciwciał anty-IFX: w 54 tyg. badania u 12/188<sup>a</sup>(6,4%) chorych stwierdzono obecność przeciwciał anty-IFX, u 34 (18,1%) nie stwierdzono obecności przeciwciał, a u 142 (75,5%) test był niemiarodajny.

Odpowiedź kliniczna w podgrupach uwzględniających poziom przeciwciał anty-IFX, n/N (%):

- obecne przeciwciała: 11/19 (57,9)
- brak przeciwciał: 45/79 (57,0)
- test niemiarodajny: 71/92 (77,2)

Obecność przeciwciał, IFX vs PBO, n/N (%):

- przeciwciała przeciwdrobnoustrojowe: 23/88 (26,1) vs 6/82 (7,3)
- przeciwciała przeciwko dwuniciowemu DNA: 5/102 (4,9) vs 0/93 (0)
- przeciwciała anty-IFX: 9/95 (9,5) vs –

## ACT II (publikacje: Rutgeerts 2005, Feagan 2007, Sandborn 2009, Reinisch 2012), NCT00096655

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

^ do analizy poziomu przeciwciał włączono tylko tych chorych, którzy dysponowali próbkami surowicy;

# skala Mayo bez oceny endoskopowej; w badaniu ACT II oceniana przy każdej wizycie.

#### Analiza bezpieczeństwa, IFX [N=121] vs PBO [N=121], n (%):

- AEs prowadzące do przerwania terapii: 2 (1,7) vs 12 (9,8)
- SAEs: 13 (10,7) vs 24 (19,5)
- Zakażenia: 33 (27,3) vs 29 (23,6)
- Ciężkie zakażenia: 2 (1,7) vs 1 (0,8)
- Zakażenia wymagające terapii przeciwdrobnoustrojowej: 18 (14,9) vs 15 (12,2)
- Ostre reakcje związane z wstrzyknięciem (AEs pojawiające się ≤ 2 h po podaniu): 14 (11,6) vs 10 (8,1)
- Reakcja związane ze wstrzyknięciem w podgrupach uwzględniających poziom przeciwciał anti-IFX, n/N (%):
  - obecne przeciwciała: 6/12 (50)
  - brak przeciwciał lub niemiernodajny test: 17/176 (9,7)

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne AEs niezależnie od ciężkości nasilenia.

AEs	IFX, N=121, n (%)	PBO, N=121, n (%)
<b>≥1 AEs</b>	99 (81,8)	90 (73,2)
<b>≥1 AEs wyst. u ≥ 10% chorych</b>		
Pogorszenie choroby (WZIG)	11 (9,1)	20 (16,3)
Ból brzucha	10 (8,3)	14 (11,4)
Nudności	6 (5,0)	9 (7,3)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	16 (13,2)	14 (11,4)
Zapalenie gardła	7 (5,8)	3 (2,4)
Zapalenie zatok	11 (9,1)	7 (5,7)
Ból	9 (7,4)	11 (8,9)
Wysypka	2 (1,7)	3 (2,4)
Ból stawów	16 (13,2)	6 (4,9)
Ból głowy	19 (15,7)	18 (14,6)
Gorączka	13 (10,7)	12 (9,8)
Niedokrwistość	6 (5,0)	13 (10,6)
Zmęczenie	6 (5,0)	6 (4,9)
<b>AEs specjalnego zainteresowania</b>		
Zakażenie wirusem <i>Varicella-Zoster</i>	1 (0,8)	0 (0)
Zakażenie wirusem <i>Herpes Zoster</i>	2 (1,7)	1 (0,8)
<b>Ciężkie zakażenia (serious)</b>		
Ropień	0 (0)	1 (0,8)
Zapalenie żołądka	1 (0,8)	0 (0)



ACT II (publikacje: *Rutgeerts 2005, Feagan 2007, Sandborn 2009, Reinisch 2012*), NCT00096655

Ból ucha	1 (0,8)	0 (0)
Gorączka	1 (0,8)	0 (0)

## Uwagi

- wyniki kliniczne badania ACT II opublikowano w publikacjach: *Rutgeerts 2005, Sandborn 2009, Feagan 2007, Reinisch 2012*
- w badaniu ACT II oceniano produkt infliksymab w dawkach: 5 mg/kg mc, i 10 mg/kg mc., jednak w niniejszym raporcie uwzględniono tylko wyniki grupy otrzymującej IFX w dawce 5 mg/kg mc., która jest zgodna z dawkowaniem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego
- chorzy byli kwalifikowani do badania w okresie od marca 2002 do marca 2005 roku
- wydłużona faza badania (*extension*) prowadzona w 44 ośrodkach (badanie ACT I) oraz w 38 ośrodkach (badanie ACT I) w okresie pomiędzy 02.12.2003 a 31.08.2007, próba nie obejmowała kontroli placebo
- randomizacja: centralna, dynamiczne przyporządkowanie chorego do grupy terapeutycznej ze stratyfikacją uwzględniającą badany ośrodek oraz obecność steroidooporności, randomizacja w stosunku 1:1:1
- zaślepienie: podwójne, w grupie kontrolnej podawane placebo
- definicja WZJG opornego na leczenie GKS podana przez autorów to brak poprawy po terapii ekwiwalentem dawki 40 mg/d prednizonu doustnie przez  $\geq 1$  tydz.
- ocena bezpieczeństwa w 30 tyg.
- nie sprecyzowano konkretnych kryteriów kwalifikacji pacjentów do wykonania kolektomii (*Sandborn 2009*)

Tabela 223. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Jiang 2015*.

Jiang 2015	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją
Zaślepienie	podwójne zaślepienie
Skala Jadad	5 (R2, B2, W1) <span style="float: right;">Klasyfikacja AOTMiT IIA</span>
Liczba ośrodków	1 ośrodek (Chiny) <span style="float: right;">Sponsor bd.</span>
Okres obserwacji	<p>okres obserwacji: 30 tyg.</p> <p>ocenę punktów końcowych przeprowadzono na początku badania, a następnie w 2, 6, 8, 14, 22 i 30 tyg. badania; ocenę punktacji w skali Mayo przeprowadzano w tygodniach: 0, 2 i 30 (ocena punktacji w częściowej skali Mayo, która nie uwzględnia oceny endoskopowej, przeprowadzano na każdej wizycie)</p> <p>Infliksymab [IFX]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średni czas trwania leczenia [tyg]: 22,3</li> <li>• średni okres obserwacji [tyg]: 30,0</li> </ul> <p>Placebo [PBO]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średni czas trwania leczenia [tyg]: 15,1</li> <li>• średni okres obserwacji [tyg]: 27,6</li> </ul>
Oszacowanie wielkości próby	oszacowanie wielkości próby przeprowadzono bazując na danych zawartych w badaniu ACT II zakładając, że odsetek odpowiedzi na leczenie w grupie placebo wyniesie 30%, oszacowano, że należy zakwalifikować 40 pacjentów do każdego z ramion badania, aby wykazać z 95% mocą statystyczną poprawę w zakresie odsetka odpowiedzi klinicznej do 64%

## Jiang 2015

<b>Analiza statystyczna</b>	<p><u>analiza skuteczności i bezpieczeństwa</u> – przeprowadzone w populacji ITT (z ang. <i>intention-to-treat</i>), czyli wśród wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którym podano co najmniej 1 dawkę leku</p> <p><u>analiza bezpieczeństwa</u> – przeprowadzona w oparciu o kombinację dwóch grup otrzymujących IFX (w dawce 5 mg/kg m.c. oraz 3,5 mg/kg m.c.) w porównaniu do PBO</p>
<b>Punkty końcowe</b>	<p><u>odpowiedź kliniczna</u>: zmniejszenie łącznej oceny w skali Mayo o <math>\geq 3</math> pkt oraz <math>\geq 30\%</math> w stosunku do wartości wyjściowej z równoczesnym zmniejszeniem o <math>\geq 1</math> pkt oceny w podskali dotyczącej krwawienia z odbytnicy lub całkowita ocena w tej podskali o wartości 0 lub 1</p> <p><u>remisja kliniczna</u>: łączna ocena w skali Mayo <math>\leq 2</math> pkt oraz żaden oceniany pojedynczy parametr nie przyjmuje wartości <math>&gt; 1</math></p> <p><u>wygojenie błony śluzowej</u>: łączny wynik w endoskopowej skali Mayo 0 lub 1</p> <p><u>trwała odpowiedź/remisja kliniczna</u>: stwierdzone u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź lub remisję kliniczną w poszczególnych punktach czasowych (8 lub 30 tygodni)</p> <p><b>pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ odpowiedź kliniczna – ocena w 8 tyg. badania jako pierwszorzędowy punkt końcowe</li> </ul> <p><b>drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ odpowiedź kliniczna</li> <li>▪ odpowiedź lub remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów (GKS)</li> <li>▪ remisja kliniczna</li> <li>▪ wygojenie błony śluzowej</li> <li>▪ odpowiedź kliniczna oceniana w 8 tyg. u pacjentów ze steroidoopornością w wywiadzie</li> <li>▪ profil bezpieczeństwa</li> </ul> <p><b>punkty końcowe nieuwzględnione w porównaniu pośrednim:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ analiza obecności przeciwciał anti-IFX i przeciwjądrowych</li> <li>▪ analiza obecności przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA u chorych z obecnością przeciwciał przeciwjądrowych</li> </ul>

## Interwencja i komparatory

- **infliksymab [IFX]**: 5 mg/kg mc. i.v. (Remicade, 100mg) na początku badania, a następnie w 2, 6, 14 i 22 tyg.
- **placebo [PBO]**: placebo i.v. na początku badania, a następnie w 2, 6, 14 i 22 tyg.

Leczenie wspomagające było dozwolone (w stałych dawkach) za wyjątkiem GKS, których dawkę zredukowano o 5 mg/tydz. po 8 tyg. badania, aż do osiągnięcia dawki 20 mg/d, następnie zredukowano dawkę o 2,5 mg/tydz. aż do momentu całkowitego odstawienia.

## Populacja

<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rozpoznanie endoskopowe i histopatologiczne aktywnej postaci WZJG (wrzodziejące zapalenie jelita grubego) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, na podstawie badań wykonanych na tydzień przed kwalifikacją</li> <li>▪ wynik 6-12 pkt w skali Mayo oraz aktywność choroby w endoskopowej skali Mayo <math>\geq 2</math> pkt: mimo równoczesnego leczenia GKS w monoterapii lub w skojarzeniu z AZA lub lekiem zawierającym 5-ASA</li> <li>▪ wiek od 18 do 65 lat</li> <li>▪ dobrowolny udział w badaniu</li> <li>▪ świadoma zgoda pacjenta przed rozpoczęciem badania</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rozpoznanie choroby Crohn'a</li> <li>▪ wyniki badań sugerujące obraz choroby Crohn'a lub nieokreślone zapalenie okrężnicy</li> <li>▪ aktywne, przewlekłe lub nawracające zakażenie w wywiadzie w ostatnim czasie (szczególną uwagę zwracano na pacjentów z dodatnim wynikiem próby tuberkulinowej oraz standardowymi badaniami RTG klatki piersiowej wskazującymi na aktywne lub utajone zakażenie gruźlicą), zakażenie HBV</li> <li>▪ zastoinowa niewydolność serca</li> <li>▪ ciąża</li> <li>▪ nadwrażliwość na białka mysie</li> </ul>

## Jiang 2015

- nowotwór obecnie lub w przeszłości
- demielinizacyjne choroby układu nerwowego
- ciężkie WZJG wymagające dożylnych GKS
- stosowanie GKS lub leków zawierających 5-ASA doodbytniczo w ciągu 2 tyg. przed kwalifikacją do badania
- wcześniejsze stosowanie IFX lub innych preparatów anty-TNF
- brak odpowiedzi lub nietolerancja GKS w ciągu 18 miesięcy poprzedzających badanie
- brak odpowiedzi lub nietolerancja leczenia AZA lub 6-MP w ciągu 5 lat poprzedzających badanie
- brak odpowiedzi lub nietolerancja leczenia 5-ASA w ciągu 18 miesięcy poprzedzających badanie
- zapalenie okrężnicy wywołane CMV

Charakterystyka populacji	wiek, średnia (SD) [lata]	liczba mężczyzn, n (%)	waga, średnia (SD) [kg]	liczba niepalących, n (%)	lokalizacja choroby, n (%)		czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]
					lewostronna	pancolitis	
IFX, N=41	34,3 (14,3)	26 (63,4)	62,8 (14,9)	28 (68,3)	16 (39,1)	25 (60,9)	4,4 (2,8)
PBO, N=41	34,5 (14,9)	25 (60,9)	61,2 (15,7)	28 (68,3)	17 (41,5)	24 (58,5)	4,4 (2,6)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne włączonych pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami						
Liczba chorych	randomizacja	analiza skuteczności	analiza bezpieczeństwa	ukończenie terapii		przerwanie terapii	
				ukończenie obserwacji:	nieukończenie badania:	ukończenie obserwacji:	nieukończenie badania:
IFX, N=41, n (%*)	41	41 (100)	41 (100)	34 (82,9)	7 (17,1)	33 (80,5)	1 (2,4)
PBO, N=41, n (%*)	41	41 (100)	41 (100)	22 (53,7)	19 (46,3)	21 (51,2)	1 (2,4)
łącznie*	82	82 (100)	82 (100)	56 (68,3)	26 (31,7)	54 (65,9)	2 (2,4)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

## Wyniki

## Analiza skuteczności

Dane z publikacji Jiang 2015.

Wyniki istotne statystycznie zostały przedstawione pogrubioną czcionką.

Punkt końcowy	Punkt czasowy	IFX, N=41	PBO, N=41	p
<b>Odpowiedź kliniczna, n (%)</b>	8 tydzień	32 (78,1)	15 (36,6)	<b>0,001</b>
	30 tydzień	27 (65,8)	11 (26,8)	<b>0,001</b>
<b>Odpowiedź kliniczna wśród chorych bez oporności na GKS,</b>	8 tydzień	23/29 (79,3)	7/29 (24,1)	<b>0,001</b>

## Jiang 2015

n/N (%)				
Odpowiedź kliniczna wśród chorych opornych na GKS, n/N (%)	8 tydzień	9/12 (75,0)	4/12 (33,3)	0,1
	30 tydzień	22 (53,7)	9 (21,9)	<b>0,003</b>
Remisja kliniczna, n (%)	8 tydzień	22 (53,7)	9 (21,9)	<b>0,003</b>
	30 tydzień	21 (51,2)	10 (24,4)	<b>0,012</b>
Częściowa punktacja w skali Mayo#, mediana (IQR)	tydzień 0	6,0 (5,0; 6,0)	6,0 (5,0; 6,0)	bd.
	2 tydzień	4,0 (2,0; 5,0)	5,0 (4,0; 7,0)	bd.
	6 tydzień	3,0 (1,0; 5,0)	5,0 (4,0; 7,0)	bd.
	8 tydzień	2,0 (1,0; 4,0)	5,0 (3,0; 7,0)	bd.
	30 tydzień	3,0 (1,0; 5,0)	6,0 (3,0; 7,0)	bd.
Wygojenie błony śluzowej, n (%)	8 tydzień	24 (58,5)	10 (24,4)	<b>0,002</b>
	30 tydzień	22 (53,7)	9 (21,9)	<b>0,003</b>
Dzienna dawka GKS, mediana (IQR) [mg]	tydzień 0	20,0 (10,0-30,0)	20,0 (10,0-30,0)	bd,
	8 tydzień	20,0 (10,0-30,0)	20,0 (10,0-30,0)	bd,
	30 tydzień	5,0 (0,0-20,0)	20,0 (5,0-30,0)	bd,
Remisja kliniczna i przerwanie terapii GKS, n/N (%)	30 tydzień	9/22 (41,0)	1/21 (4,7)	<b>0,03</b>

**Poziom przeciwciał anti-IFX:** w 30 tyg. badania u 4/78<sup>^</sup> (5,1%) chorych stwierdzono obecność przeciwciał anti-IFX, u 12 (15,4%) nie stwierdzono obecności przeciwciał, a u 62 (79,5%) test był niemiarodajny.

**Odpowiedź kliniczna w podgrupach uwzględniających poziom przeciwciał anti-IFX, n/N (%):**

- obecne przeciwciała: 2/4 (50)
- brak przeciwciał: 7/12 (58,3)
- test niemiarodajny: 40/62 (64,5)

**Obecność przeciwciał, IFX vs PBO, n/N (%):**

- przeciwciała przeciwjądrowe: 5/30 (16,7) vs 2/30 (6,6)
- przeciwciała przeciwko dwuniciowemu DNA: 2/36 (5,6) vs 0/34 (0,0)
- przeciwciała anti-IFX: 2/40 (5,0) vs –

<sup>^</sup> do analizy poziomu przeciwciał włączono tylko tych chorych, którzy dysponowali próbkami surowicy;

<sup>#</sup> częściowa skala Mayo - bez oceny endoskopowej; ocena przeprowadzana przy każdej wizycie; zakres punktacji 0-12, wyższe wartości wskazują na cięższy przebieg choroby

**Analiza bezpieczeństwa, IFX [N=41] vs PBO [N=41], n (%):**

- ≥ 1 AEs: 17 (41,5) vs 16 (39,0)
- AEs prowadzące do przerwania terapii: 1 (2,4) vs 2 (4,9)
- SAEs (*serious*): 3 (7,3) vs 4 (9,8)
- zakażenia: 6 (14,6) vs 5 (12,2)
- ciężkie zakażenia: 1 (2,4) vs 0 (0)
- zakażenia wymagające terapii przeciwdrobnoustrojowej: 3 (7,3) vs 2 (4,9)

**Jiang 2015**

- ostre reakcje związane z wstrzyknięciem (AEs pojawiające się ≤ 2 h po podaniu): 3 (7,3) vs 2 (4,9)
- reakcja toczniopodobna (*lupus-like reaction*) była stwierdzona u jednego pacjenta w grupie IFX

**Uwagi**

- w analizie nie uwzględniono wyników dla grupy leczonej IFX w dawce 3,5 mg/kg mc.
- zaślepienie: podwójne, w grupie kontrolnej podawane placebo
- chorzy byli kwalifikowani do badania w okresie od grudnia 2008 r. do grudnia 2013 r. zgodnie z klasyfikacją montrealską
- randomizacja: centralna, dynamiczne przyporządkowanie chorego do grupy terapeutycznej ze stratyfikacją uwzględniającą badany ośrodek oraz występowanie steroidooporności, randomizacja w stosunku 1:1:1
- badanie zostało przeprowadzone w 1 ośrodku w Chinach
- definicja WZJG opornego na leczenie GKS podana przez autorów to brak poprawy po terapii ekwiwalentem dawki 40 mg/d prednizonu doustnie przez ≥ 2 tyg. lub dożylnie ≥ 1 tydz.

Tabela 224. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Kobayashi 2015

Kobayashi 2015 (publikacje: Kobayashi 2015), Japic CTI-060298

**Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym		
<b>Zaślepienie</b>	podwójne zaślepienie		
<b>Skala Jadad</b>	5 (R2, B2, W1)	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	67 ośrodków w Japonii	<b>Sponsor</b>	Mitsubishi Tanabe Pharma Corp.
<b>Okres obserwacji</b>	faza leczenia indukującego: 8 tyg. faza leczenia podtrzymującego (pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną w 8 tyg.): 38 tyg. faza leczenia podtrzymującego (pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej w 8 tyg.): 22 tyg. (16 tyg. po ostatniej dawce leku w 6 tyg.)		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	Nie podano informacji na temat sposobu oszacowania wielkości próby.		
<b>Analiza statystyczna</b>	<p><u>Analiza skuteczności</u> – przeprowadzona w populacji (<i>full analysis set</i>), czyli jak najbardziej zbliżonej do ITT. Wyniki pacjentów były analizowane zgodnie z przydzielonymi grupami oraz stratyfikacją uwzględnioną podczas randomizacji. Wyniki zostały przedstawione jako liczba pacjentów, którzy osiągnęli założony punkt końcowy w stosunku do wszystkich poddanych interwencji i wartości p (95% przedziały ufności nie zostały podane)</p> <p><u>Analiza bezpieczeństwa</u> – wyniki zostały przedstawione jako liczba pacjentów, u których wystąpił dany AE w stosunku do wszystkich poddanych interwencji (wartość p i 95% przedziały ufności nie zostały podane). Podano osobno wyniki analizy bezpieczeństwa dla AEs, które wystąpiły do 14 tyg. badania oraz w czasie całego okresu obserwacji</p> <p><u>Analiza post hoc</u>: przeprowadzona w celu określenia zależności między aktywnością choroby ocenianą indeksem CAI w 14 tyg. (<i>clinical activity index</i>), a TL (<i>trough level</i>) w 2 tyg. – najniższego stężenia leku we krwi przed podaniem następczej dawki. Uwzględniono 82 pacjentów, którzy stos. IFX w 0, 2 i 6 tyg. Współczynnik TL/CAI wyliczono dodając do wyniku CAI 1 pkt, ponieważ index CAI zawiera wynik=0. Analiza krzywych ROC została przeprowadzona, aby określić skuteczność oceny TL w 2 tyg. lub współczynnika TL/CAI w przewidywaniu remisji choroby wg indeksu CAI w 14 tyg.</p>		
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Pierwszorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ odpowiedź kliniczna w 8 tyg.: zmniejszenie punktacji w skali Mayo (<i>Mayo Clinic Score</i>) o ≥3 punkty i</li> </ul>		

**Kobayashi 2015 (publikacje: Kobayashi 2015), Japic CTI-060298**

o  $\geq 30\%$  wartości wyjściowej oraz zmniejszenie punktacji w podskali krwawienia z odbytu o  $\geq 1$  punkt lub punktacja w podskali krwawienia z odbytu  $\leq 1$

**Drugorzędowe (faza leczenia indukującego):**

- remisja kliniczna w 8 tyg.: wynik w skali Mayo  $\leq 2$  bez żadnego wyniku  $>1$  w poszczególnych podskalach
- wygojenie błony śluzowej w 8 tyg.: wynik  $\leq 1$  w podskali kolonoskopowej
- odpowiedź kliniczna w 30 tyg.
- remisja kliniczna w 30 tyg.
- ocena bezpieczeństwa

**Dodatkowe:**

- remisja CAI: indeks CAI  $\leq 4$  pkt.

**Interwencja i komparatory****Faza leczenia indukującego:**

- IFX: 5 mg/kg i.v. we wlewie w 0, 2 i 6 tyg.
- PBO: podawane jak IFX

**Faza leczenia podtrzymującego:**

- IFX: 5 mg/kg i.v. we wlewie w 14 i 22 tyg.
- PBO: podawane jak IFX

Do fazy leczenia podtrzymującego włączono chorych z grupy IFX lub PBO, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie<sup>1</sup> w 8 tyg.. Ci chorzy kontynuowali przypisane leczenie, odpowiednio IFX lub PBO otrzymując wlew w 14 i 22 tyg., a okres obserwacji wynosił 38 tyg. Chorzy, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie w 8 tyg. zostali wyłączeni z dalszej części badania, a okres obserwacji dla tej grupy wynosił 22 tyg..

**Dodatkowe leczenie:**

**Dozwolone:** doustne aminosalicylany (stos.  $\geq 3$  tyg. przed włączeniem w stabilnej dawce), GKS (stos.  $\geq 2$  tyg. przed włączeniem w stabilnej dawce), immunosupresanty (AZA lub 6-MP: początek stos.  $\geq 12$  tyg. przed włączeniem, stos. w stabilnej dawce  $\geq 4$  tyg. przed włączeniem). dawki powyższych leków pozostawały stałe w czasie trwania badania z wyjątkiem GKS, których dawkę zredukowano o 5mg/tyg. począwszy od 8 tyg. do osiągnięcia dawki 20 mg/d, następnie redukcja o 2,5 mg/tyg..

**Zabronione:** Inne niż dozwolone, w szczególności: stos. IFX w przeszłości, leczenie lekami biologicznymi, MTX, inhibitorami kalcyneuryny w okresie do 18 miesięcy przed włączeniem.

<sup>1</sup> nie oznacza odpowiedzi klinicznej zdefiniowanej jako punkt końcowy

**Populacja****Kryteria włączenia**

- wiek  $\geq 16$  lat, kobiety i mężczyźni
- umiarkowana do ciężkiej aktywność choroby, zdefiniowana jako wynik w skali Mayo 6 do 12, w tym  $\geq 2$  w podskali kolonoskopowej
- niepowodzenie  $\geq 1$  wcześniejszego leczenia (niewystarczająca odpowiedź, nieakceptowane AEs): GKS (początek stos.  $\geq 2$  tyg. przed włączeniem, stos.  $\geq 2$  tyg. p.o. lub  $\geq 1$  tyg. i.v. w stabilnej dawce  $\geq 20$  (40 mg/dl), lecz. immunosupresyjne (AZA, 6-MP początek stos.  $\geq 12$  miesięcy przed włączeniem i stos. w stabilnej dawce  $\geq 4$  tyg. lub stos.  $\geq 12$  tyg. w ciągu ostatnich 5 lat)
- świadoma zgoda na udział w badania

**Kryteria wykluczenia**

- niedawny zabieg chirurgiczny na przewodzie pokarmowym
- zwężenia, przetoki przewodu pokarmowego
- dysplazja błony śluzowej
- leczenie lekami biologicznymi, MTX, inhibitorami kalcyneuryny, w okresie do 18 miesięcy przed włączeniem
- stos. IFX w przeszłości
- ciężkie choroby przewlekłe (np. przewlekła niewydolność krążenia), przewlekłe choroby zakaźne (zwłaszcza zakażenie HCV, HIV, aktywna lub utajona gruźlica)

**Charakterystyka populacji**

## Kobayashi 2015 (publikacje: Kobayashi 2015), Japic CTI-060298

Charakterystyka populacji	Średnia wieku [lata] (SD)	Liczba mężczyzn (%)	Średnia waga [kg] (ISD)	Liczba palących (%)	Średni wynik w skali Mayo (SD)	Średni czas trwania choroby [lata] (SD)	Średni wynik CAI (SD)
Placebo, N=104	37,8 (12,9)	67 (64,4)	60,3 (11,6)	6 (5,8)	8,5 (1,4)	7,1 (6,6)	8,2 (2,4)
IFX N=104	40,0 (12,7)	66 (63,5)	57,6 (12,7)	9 (8,7)	8,6 (1,4)	8,1 (7,2)	8,4 (2,6)

**Wyjściowe różnice między grupami** Wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne włączonych pacjentów w obu fazach leczenia były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami.

## Przeptyw chorych w badaniu

Liczba chorych	Skryning	Chorzy poddani randomizacji	Analiza skuteczności (%)	Analiza bezpieczeństwa (%)	Przerwanie udziału w pierwszej części badania. <sup>1,2</sup> (%)	Przejdzie do kolejnej fazy badania (%)	Przerwanie udziału w drugiej części badania <sup>1</sup> (%)	Ukończenie badania (%)
PBO	bd	104	104 (100)	104 (100)	37/208 (17,8)	72/104 (69,2)	28/145 (19,3)	55/104 (52,9)
IFX		104	104 (100)	104 (100)		73/104 (70,2)		62/104 (59,6)

<sup>1</sup> z powodu innego niż brak odpowiedzi; powody przerwania udziału w badaniu: pogorszenie WZIG, AEs, wycofanie zgody, brak skuteczności.

<sup>2</sup> w 8 tyg 26 pacjentów (12 z grupy PBO i 14 z grupy IFX) nie uzyskało odpowiedzi na leczenie w 8 tyg. i zostało wyłączonych z dalszej części badania, 24 z nich ukończyło follow up (ostatnia wizyta kontrolna w 22 tyg.)

<sup>3</sup> nie oznacza odpowiedzi klinicznej zdefiniowanej jako punkt końcowy

## Wyniki

## Analiza skuteczności

Punkt końcowy	PBO N=104 (%)	IFX N=104 (%)	RB (95% CI)	RD (95%CI)
Odpowiedź kliniczna w 8 tyg.	37 (35,6)	57 (54,8)	<b>1,54 (1,13; 2,10)</b> p=0,0066	<b>0,19 (0,06; 0,33)</b> NNT=6 (4; 17) p=0,0045
Odpowiedź kliniczna w 30 tyg.	33 (31,7)	48 (46,2)	<b>1,45 (1,02; 2,06)</b> p=0,0359	<b>0,14 (0,01; 0,28)</b> NNT=7 (4; 77) p=0,0310
Remisja kliniczna w 8 tyg.	11 (10,6)	21 (20,2)	1,91 (0,97; 3,76) p=0,0612	0,10 (0,00; 0,19) p=0,0525
Remisja kliniczna w 30 tyg.	17 (16,3)	22 (21,2)	1,29 (0,73; 2,29) p=0,3766	0,05 (-0,06; 0,15) p=0,3735
Wygojenie błony śluzowej w 8 tyg.	29 (27,9)	48 (46,2)	<b>1,66 (1,14; 2,40)</b> p=0,0080	<b>0,18 (0,05; 0,31)</b> NNT=6 (4; 19) p=0,0055
Wygojenie błony śluzowej	30 (28,8)	43 (41,3)	1,43 (0,98; 2,09)	0,13 (0,00; 0,25)

**Kobayashi 2015 (publikacja: Kobayashi 2015), Japic CTI-060298**

wej w 30 tyg.

p=0,0625

p=0,0568

\*Wartości RB, RD i p wyliczono, RB i RD nie podane w publikacji źródłowej

**Analiza bezpieczeństwa**

AEs	Wystąpienie do 14 tyg.		Wystąpienie w całym okresie obserwacji (38 tyg. dla chorych, którzy uzyskali odpowiedź w 8 tyg., 22 tyg. dla chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi w 8 tyg.)	
	PBO N=104 (%)	IFX N=104 (%)	PBO N=104 (%)	IFX N=104 (%)
średni czas obserwacji [dni] (zakres)	98,3 (92; 106)	98,1 (66; 106)	214,1 (111; 274)	223,2 (66; 274)
średnia ilość przyjętych dawek	2,7	2,9	3,9	4,2
≥1 AE	86 (82,7)	85 (81,7)	94 (90,4)	100 (96,2)
≥1 ciężkie AE	13 (12,5)	9 (8,7)	19 (18,3)	18 (17,3)
AEs prowadzące do przerwania udziału w badaniu	8 (7,7)	5 (4,8)	8 (7,7)	7 (6,7)
zakażenie	35 (33,7)	33 (31,7)	51 (49,0)	62 (59,6)
ciężkie zakażenie	2 (1,9)	1 (1,0)	2 (1,9)	1 (1,0)
reakcje związane z podaniem leku	9 (8,7)	11 (10,6)	11 (10,6)	16 (15,4)
ciężkie reakcje związane z podaniem leku	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
zaostrzenie WZJG	11 (10,6)	8 (7,7)	18 (17,3)	16 (15,4)

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w analizie bezpieczeństwa.

**Uwagi**

- celem autorów publikacja *Kobayashi 2015* było przeprowadzenie analizy *post hoc* na podstawie danych z japońskiego wielośrodkowego randomizowanego, podwójnie zaślepionego, dwuramiennego badania oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo leczenia IFX w grupie chorych na umiarkowane i ciężkie WZJG. Badanie źródłowe (pierwotne) nie jest dostępne w języku angielskim. Celem analizy *post hoc*, w której uwzględniono 82 pacjentów leczonych IFX, było oszacowanie przydatności oznaczenia wartości TL (najniższego stężenia leku we krwi przed podaniem następczej dawki) w 2 tyg. w przewidywaniu remisji w 14 tyg. ocenianej indeksem CAI. Przedstawiono również OR i 95% CI dla uzyskania remisji w 14 tyg. ocenianej indeksem CAI w zależności od charakterystyki wyjściowej pacjentów, leczenia towarzyszącego, aktywności choroby. W publikacji przedstawiono także najważniejsze informacje na temat konstrukcji i wyników badania wykorzystanego do analizy *post hoc*.
- pacjenci z grupy IFX i PBO, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w 8 tyg. kontynuowali przypisane leczenie otrzymując wlew w 14 i 22 tyg. Ocenę przeprowadzano co 4 tyg., aż do 38 tyg. badania. „Odpowiedź na leczenie”, nie może być równoznaczna z punktem końcowym „odpowiedź kliniczna”, gdyż liczba chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w 8 tyg. wynosi 145 i nie pokrywa się z ilością chorych, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną w 8 tyg. (94 osoby)
- randomizacja w stosunku 1:1
- randomizacja: centralna przy pomocy komputerowo generowanych szablonów ze stratyfikacją według ośrodka i leczenia towarzyszącego GKS lub jego braku



---

**Kobayashi 2015 (publikacje: Kobayashi 2015), Japic CTI-060298**

- w dostępnej publikacji brak dokładnych informacji na temat randomizacji oceny wyników (*detection bias*)
  - zaślepienie: podwójne, w grupie kontrolnej podawane placebo
  - ramy czasowe badania: lipiec 2006 do grudzień 2008 roku
-

## Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

## Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed...45	45
Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. ....45	45
Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ....46	46
Tabela 4. Kryteria PICOS.....46	46
Tabela 5. Krytyczne domeny PS na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej PS z metaanalizami. ....54	54
Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanaliz.....56	56
Tabela 7. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych, ocena tofacytynibu w populacji chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.....58	58
Tabela 8. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu. .89	89
Tabela 9. Przepływ chorych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu.....91	91
Tabela 10. Przepływ chorych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu; analiza w podgrupie pacjentów azjatyckich ( <i>Motoya 2018, Motoya 2018a</i> ).....92	92
Tabela 11. Przepływ chorych w badaniu <i>OCTAVE Open</i> , włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu.....93	93
Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do oceny tofacytynibu, przy użyciu narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i> .....96	96
Tabela 13. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu.....102	102
Tabela 14. Kryteria selekcji w badaniu <i>OCTAVE Open</i> , włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu.....110	110
Tabela 15. Wyjściowa charakterystyka demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu.....114	114
Tabela 16. Wyjściowa charakterystyka kliniczna chorych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu.....114	114
Tabela 17. Wyjściowa charakterystyka demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu; analiza w podgrupie pacjentów azjatyckich ( <i>Motoya 2018, Motoya 2018a</i> ).....117	117
Tabela 18. Wyjściowa charakterystyka kliniczna chorych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu; analiza w podgrupie pacjentów azjatyckich ( <i>Motoya 2018, Motoya 2018a</i> ).....117	117
Tabela 19. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu <i>OCTAVE Open</i> , włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu.....119	119
Tabela 20. Opis interwencji stosowanych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu.....123	123

Tabela 21. Opis interwencji stosowanych w badaniu <i>OCTAVE Open</i> , włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu.....	126
Tabela 22. Zgodność populacji w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu z wnioskowanym programem lekowym. ....	128
Tabela 23. Odpowiedź kliniczna; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> oraz badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	131
Tabela 24. Odpowiedź kliniczna – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> oraz badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> . ....	136
Tabela 25. Odpowiedź kliniczna – analiza w podgrupach ze względu na wyjściowy wynik w skali Mayo; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> i badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> . ....	141
Tabela 26. Odpowiedź kliniczna - analiza w podgrupach ze względu na płeć; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> . ....	142
Tabela 27. Odpowiedź kliniczna – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	143
Tabela 28. Odpowiedź endoskopowa; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> . ....	144
Tabela 29. Remisja; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> . ....	144
Tabela 30. Remisja – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	147
Tabela 31. Remisja – analiza w podgrupach ze względu na wyjściowy wynik w skali Mayo; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	148
Tabela 32. Remisja – analiza w podgrupach ze względu na region geograficzny; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	149
Tabela 33. Remisja – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	150
Tabela 34. Remisja kliniczna; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> oraz badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	151
Tabela 35. Remisja kliniczna – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> .....	153
Tabela 36. Remisja kliniczna – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	154

Tabela 37. Remisja endoskopowa; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> oraz badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	154
Tabela 38. Remisja endoskopowa – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> . ....	157
Tabela 39. Remisja endoskopowa–analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	158
Tabela 40. Remisja objawów; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	158
Tabela 41. Remisja głęboka; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	159
Tabela 42. Wygojenie śluzówki; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	161
Tabela 43. Wygojenie śluzówki – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	163
Tabela 44. Wygojenie śluzówki – analiza w podgrupach ze względu na wyjściowy wynik w skali Mayo; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	164
Tabela 45. Wygojenie śluzówki – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	165
Tabela 46. Wynik oceny zmian wyniku całkowitego w skali Mayo; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badanie <i>Sandborn 2012</i> oraz badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	165
Tabela 47. Wynik oceny zmian wyniku częściowego w skali Mayo; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badanie <i>Sandborn 2012</i> oraz badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	168
Tabela 48. Zmiana wyniku częściowego w skali Mayo – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	171
Tabela 49. Ocena częściowego wyniku skali Mayo – ocena PGA; TOF 10 mg BID vs PBO; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> , <i>OCTAVE Induction 2</i> (abstrakt <i>Chiorean 2018</i> ).....	172
Tabela 50. Wynik oceny zmian stężenia CRP; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badanie <i>Sandborn 2012</i> .....	173
Tabela 51. Wynik oceny zmian stężenia CRP; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> . ....	174
Tabela 52. Średnia ważona różnica zmian średniego stężenia CRP [mg/l]; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> , 4 tydzień. ....	175
Tabela 53. Średnia ważona różnica zmian średniego stężenia CRP [mg/l]; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> , 8 tydzień. ....	175

Tabela 54. Wynik oceny zmian stężenia kalprotektyny w kale; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badanie <i>Sandborn 2012</i> .	176
Tabela 55. Wynik oceny zmian wyniku całkowitego IBDQ; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badanie <i>Sandborn 2012</i> i badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .	177
Tabela 56. Zmiana wyniku całkowitego IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .	179
Tabela 57. Zmiana wyniku całkowitego IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na płeć; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .	179
Tabela 58. Zmiana wyniku całkowitego IBDQ – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .	180
Tabela 59. Zmiana wyniku poszczególnych domen IBDQ; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> oraz badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .	181
Tabela 60. Zmiana wyniku poszczególnych domen IBDQ – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .	187
Tabela 61. Odsetek chorych z poprawą wyniku dla domeny IBDQ oceniającej funkcjonowanie jelit; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .	188
Tabela 62. Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> i badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .	190
Tabela 63. Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .	192
Tabela 64. Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na płeć; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .	193
Tabela 65. Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .	193
Tabela 66. Remisja IBDQ; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badanie <i>Sandborn 2012</i> i badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .	194
Tabela 67. Remisja IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .	196
Tabela 68. Remisja IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na płeć; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .	197
Tabela 69. Remisja IBDQ – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .	198
Tabela 70. Zmiana wyniku PCS i MCS w SF-36v2; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .	199

Tabela 71. Zmiana wyniku PCS w SF-36v2 – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID, badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	201
Tabela 72. Zmiana wyniku PCS w SF-36v2 – analiza w podgrupach ze względu na płeć; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID, badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> . ....	201
Tabela 73. Zmiana wyniku MCS w SF-36v2 – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID, badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	202
Tabela 74. Zmiana wyniku MCS w SF-36v2 – analiza w podgrupach ze względu na płeć; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID, badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> . ....	203
Tabela 75. Zmiana wyniku domen SF-36 v2; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID, badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> . ....	204
Tabela 76. Remisja; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> . ....	211
Tabela 77. Remisja – analiza w podgrupach ze względu na wyjściową obecność remisji; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> . ....	213
Tabela 78. Remisja – analiza w podgrupach ze względu na leczenie przypisane w fazie leczenia indukującego; leczenie pod-trzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> .....	215
Tabela 79. Remisja – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> . ....	216
Tabela 80. Remisja trwała; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> . ....	217
Tabela 81. Remisja trwała - analiza w podgrupie ze względu na wyjściową obecność remisji; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> . ....	218
Tabela 82. Remisja kliniczna; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> . ....	218
Tabela 83. Remisja kliniczna trwała; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> . ....	220
Tabela 84. Remisja kliniczna – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> . ....	221
Tabela 85. Remisja endoskopowa; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> . ....	222
Tabela 86. Remisja endoskopowa trwała; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> . ....	223
Tabela 87. Remisja endoskopowa – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> . ....	225

Tabela 88. Remisja objawów; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> .	226
Tabela 89. Remisja objawów trwała; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> .	227
Tabela 90. Remisja głęboka; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> .	228
Tabela 91. Remisja głęboka trwała; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> .	230
Tabela 92. Remisja bez GKS; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> .	231
Tabela 93. Remisja bez GKS trwała; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> .	232
Tabela 94. Remisja bez GKS trwała wśród pacjentów z remisją obecną wyjściowo – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> .	234
Tabela 95. Wygojenie śluzówki jelita; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> .	236
Tabela 96. Wygojenie śluzówki jelita – analiza w podgrupie ze względu na wyjściowe wygojenie śluzówki; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> .	237
Tabela 97. Wygojenie śluzówki jelita – analiza w podgrupie ze względu na wyjściowe wygojenie śluzówki; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> .	239
Tabela 98. Trwałe wygojenie śluzówki jelita; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> .	240
Tabela 99. Trwałe wygojenie śluzówki – analiza w podgrupie ze względu na wyjściowe wygojenie śluzówki; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> .	241
Tabela 100. Odpowiedź kliniczna; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> .	242
Tabela 101. Odpowiedź kliniczna – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> .	244
Tabela 102. Trwała odpowiedź kliniczna; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> .	245
Tabela 103. Wynik oceny zmian wyniku całkowitego wg skali Mayo; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> .	246
Tabela 104. Wynik oceny zmian wyniku częściowego wg skali Mayo; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> .	247



Tabela 105. Wynik oceny zmian stężenia CRP; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> . .....	248
Tabela 106. Wynik oceny zmian wyniku całkowitego IBDQ; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> . .....	249
Tabela 107. Zmiana wyniku całkowitego IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> . .....	250
Tabela 108. Zmiana wyniku całkowitego IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na płeć; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> . .....	251
Tabela 109. Zmiana wyniku całkowitego IBDQ – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> . .....	252
Tabela 110. Zmiana wyniku poszczególnych domen IBDQ; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> . .....	253
Tabela 111. Zmiana wyniku poszczególnych domen IBDQ – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> . .....	254
Tabela 112. Remisja IBDQ; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> . .....	255
Tabela 113. Remisja IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> . .....	256
Tabela 114. Remisja IBDQ - analiza w podgrupach ze względu na płeć; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> . .....	257
Tabela 115. Remisja IBDQ - analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> . .....	258
Tabela 116. Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> . .....	258
Tabela 117. Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> . .....	259
Tabela 118. Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ - analiza w podgrupach ze względu na płeć; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> . .....	260
Tabela 119. Klinicznie istotna zmiana wyniku IBDQ - analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> . .....	261
Tabela 120. Zmiana wyniku PCS i MCS w SF-36v2; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> . .....	262
Tabela 121. Zmiana wyniku PCS w SF-36v2 – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> . .....	263

Tabela 122. Zmiana wyniku PCS w SF-36v2 – analiza w podgrupach ze względu na płeć; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> . .....	264
Tabela 123. Zmiana wyniku MCS w SF-36v2 – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> . .....	265
Tabela 124. Zmiana wyniku MCS w SF-36v2 – analiza w podgrupach ze względu na płeć; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> . .....	266
Tabela 125. Zmiana wyniku domen SF-36 v2; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain</i> . .....	267
Tabela 126. Jakiegokolwiek AEs; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> oraz badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> . .....	269
Tabela 127. Jakiegokolwiek AEs; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2018</i> . .....	270
Tabela 128. Jakiegokolwiek AEs – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> . .....	271
Tabela 129. AEs prowadzące do przerwania leczenia; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> oraz badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> . .....	271
Tabela 130. AEs prowadzące do przerwania leczenia; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2018</i> . .....	272
Tabela 131. AEs prowadzące do przerwania leczenia – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> . .....	273
Tabela 132. AEs spowodowane zakażeniami; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> . .....	273
Tabela 133. AEs występujące u $\geq 5\%$ leczonych tofacytynibem; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> . .....	273
Tabela 134. Najczęstsze AEs; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2018</i> . .....	274
Tabela 135. AEs występujące u $\geq 1\%$ pacjentów; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> oraz badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> . .....	276
Tabela 136. Najczęstsze AEs – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> . .....	279
Tabela 137. AEs wymagające leczenia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> oraz badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> . .....	281
Tabela 138. AEs specjalnego zainteresowania; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> . .....	287
Tabela 139. MACE; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2018</i> . .....	288
Tabela 140. Perforacja żołądkowo-jelitowa; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2018</i> . .....	289

Tabela 141. AEs związane z nowotworzeniem; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .	290
Tabela 142. Nowotwory złośliwe; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .	290
Tabela 143. Nowotwory; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2018</i> .	291
Tabela 144. AEs związane z zaburzeniami kardiologicznymi; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .	291
Tabela 145. SAEs; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> oraz badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .	293
Tabela 146. SAEs; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2018</i> .	294
Tabela 147. SAEs – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .	294
Tabela 148. SAEs spowodowane zakażeniami; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> .	294
Tabela 149. SAEs wymagające leczenia; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> oraz badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .	296
Tabela 150. Zakażenia; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .	301
Tabela 151. Zakażenia; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2018</i> .	304
Tabela 152. Zakażenia – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .	305
Tabela 153. Ciężkie zakażenia; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .	306
Tabela 154. Zakażenia <i>H. zoster</i> ; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .	307
Tabela 155. Ocena zmian parametrów laboratoryjnych; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> i badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .	308
Tabela 156. Zmiana stężenia LDL; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> .	315
Tabela 157. Zmiana procentowa stężenia LDL; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .	315
Tabela 158. Zmiana procentowa stężenia LDL – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .	316
Tabela 159. Zmiana stężenia HDL; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> .	317
Tabela 160. Zmiana procentowa stężenia HDL; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .	317

Tabela 161. Zmiana procentowa stężenia HDL – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	318
Tabela 162. Zmiana procentowa stężenia cholesterolu całkowitego; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	319
Tabela 163. Zmiana procentowa stężenia cholesterolu całkowitego – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	320
Tabela 164. Zmiana stężenia kreatyniny w osoczu; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> .....	320
Tabela 165. Zmiana procentowa aktywności kinazy kreatynowej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	321
Tabela 166. Zmiana procentowa stężenia cholesterolu całkowitego – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	321
Tabela 167. Zmiana stężenia hemoglobiny; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	322
Tabela 168. Zmiana bezwzględnej liczby limfocytów; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	322
Tabela 169. Zmiana bezwzględnej liczby neutrofilów; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	324
Tabela 170. Zmiana procentowa stosunku stężenia LDL/HDL; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	324
Tabela 171. Zmiana procentowa stosunku stężenia LDL/HDL – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	326
Tabela 172. Zmiana procentowa stosunku stężenia cholesterolu całkowitego/HDL; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	326
Tabela 173. Zmiana procentowa stosunku stężenia cholesterolu całkowitego/HDL – analiza w podgrupie chorych z Azji Wschodniej; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	327
Tabela 174. Ogólne kategorie AEs; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i> .....	328
Tabela 175. Jakiegokolwiek AEs; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID oraz TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2018</i> .....	329
Tabela 176. Ogólne kategorie AEs – populacja azjatycka; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain (Motoya 2018)</i> .....	330

Tabela 177. Najczęstsze AEs; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i> .....	331
Tabela 178. Najczęstsze AEs; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID oraz TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2018</i> .....	332
Tabela 179. Najczęstsze AEs – populacja azjatycka; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain (Motoya 2018)</i> .....	333
Tabela 180. Zakażenia; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i> .....	334
Tabela 181. Zakażenia; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID oraz TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2018</i> .....	335
Tabela 182. Zakażenia – populacja azjatycka; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain (Motoya 2018)</i> .....	337
Tabela 183. Poszczególne rodzaje ciężkich zakażeń; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i> .....	338
Tabela 184. Poszczególne rodzaje zakażeń <i>H. zoster</i> ; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i> .....	338
Tabela 185. AEs związane z nowotworzeniem; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i> .....	339
Tabela 186. Nowotwory złośliwe; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain (Lichtenstein 2018)</i> .....	340
Tabela 187. Nowotwory; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID oraz TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2018</i> .....	341
Tabela 188. AEs związane z zaburzeniami kardiologicznymi; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i> .....	342
Tabela 189. AEs wymagające leczenia, występujące u $\geq 5\%$ chorych; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain (Pfizer 2017)</i> .....	343
Tabela 190. Ciężkie AEs wymagające leczenia; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain (Pfizer 2017)</i> .....	347
Tabela 191. SAEs; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID oraz TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2018</i> .....	350
Tabela 192. AEs specjalnego zainteresowania; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i> .....	351
Tabela 193. MACE; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID oraz TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2018</i> .....	351

Tabela 194. Perforacja żołądkowo-jelitowa; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID oraz TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2018</i> .....	352
Tabela 195. Nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i> . ....	353
Tabela 196. Nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i> . ....	354
Tabela 197. Nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych – populacja azjatycka; leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain (Motoya 2018)</i> .....	357
Tabela 198. Odpowiedź kliniczna; faza leczenia wydłużonego tofacytynibem; <i>OCTAVE Open</i> .....	359
Tabela 199. Wygojenie śluzówki; faza leczenia wydłużonego tofacytynibem; <i>OCTAVE Open</i> .....	363
Tabela 200. Remisja; faza leczenia wydłużonego tofacytynibem; <i>OCTAVE Open</i> .....	368
Tabela 201. Remisja kliniczna; faza leczenia wydłużonego tofacytynibem; <i>OCTAVE Open</i> . ....	372
Tabela 202. Ocena bezpieczeństwa; badanie <i>OCTAVE Open</i> (dane z doniesień konferencyjnych).....	375
Tabela 203. Analiza cięż z ekspozycją na tofacytynib; badania <i>OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, OCTAVE Sustain</i> oraz <i>OCTAVE Open (Mahadevan 2018)</i> .....	380
Tabela 204. Charakterystyka metodyki badań włączonych do porównania pośredniego. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano załączki.</b>
Tabela 205. Przeptyw chorych w badaniach włączonych do porównania pośredniego; leczenie indukujące. ...	<b>Błąd! Nie zdefiniowano załączki.</b>
Tabela 206. Przeptyw chorych w badaniach włączonych do porównania pośredniego; leczenie podtrzymujące. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano załączki.</b>
Tabela 207. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano załączki.</b>
Tabela 208. Zgodność populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego z wnioskowanym programem lekowym. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano załączki.</b>
Tabela 209. Kryteria selekcji osób włączonych do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano załączki.</b>
Tabela 210. Charakterystyka kliniczna i demograficzna populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego; leczenie indukujące. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano załączki.</b>
Tabela 211. Charakterystyka kliniczna i demograficzna populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego; leczenie indukujące. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano załączki.</b>
Tabela 212. Charakterystyka kliniczna i demograficzna populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego; leczenie podtrzymujące.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano załączki.</b>
Tabela 213. Charakterystyka kliniczna i demograficzna populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego; leczenie podtrzymujące.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano załączki.</b>

Tabela 214. Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego; leczenie indukujące.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 215. Definicje punktów końcowych oceny skuteczności klinicznej w badaniach włączonych do analizy pośredniej .....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 216. Zestawienie ocenianych punktów końcowych, wykorzystanego modelu oraz wprowadzanych danych wyjściowych. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 217. Ocena odpowiedzi klinicznej w badaniach włączonych do porównania pośredniego; leczenie indukujące.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 218 .Odpowiedź kliniczna, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie indukujące (ocena centralna).....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 219 Odpowiedź kliniczna, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie indukujące (ocena lokalna). ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 220. Ocena odpowiedzi klinicznej w badaniach włączonych do porównania pośredniego; chorzy wcześniej nieleczeni anty-TNF; leczenie indukujące. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 221 Odpowiedź kliniczna w podgrupie nieleczonej wcześniej anty-TNF, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie indukujące.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 222. Ocena odpowiedzi klinicznej w badaniach włączonych do badania pośredniego; chorzy po niepowodzeniu anty-TNF; leczenie indukujące. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 223. Odpowiedź kliniczna w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia anty-TNF, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie indukujące. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 224. Ocena remisji klinicznej w badaniach włączonych do porównania pośredniego; leczenie indukujące. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 225 Remisja kliniczna, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie indukujące (ocena centralna).....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 226. Ocena remisji klinicznej w badaniach włączonych do porównania pośredniego; chorzy wcześniej nie leczeni anty-TNF; leczenie indukujące.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 227 Remisja kliniczna w podgrupie nieleczonej wcześniej anty-TNF, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie indukujące.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 228. Ocena remisji klinicznej w badaniach włączonych do porównania pośredniego; chorzy po niepowodzeniu leczenia anty-TNF; leczenie indukujące.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 229 Remisja kliniczna w podgrupie po niepowodzeniu leczenia anty-TNF, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie indukujące. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 230. Ocena wygojenia błony śluzowej w badaniach włączonych do porównania pośredniego; leczenie indukujące.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>

Tabela 231 Wygojenie śluzówki jelita, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie indukujące (ocena centralna).....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 232 Wygojenie śluzówki jelita, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie indukujące (ocena lokalna). ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 233. Ocena wygojenia błony śluzowej w badaniach włączonych do porównania pośredniego; chorzy wcześniej nie leczeni anty-TNF; leczenie indukujące.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 234 Wygojenie śluzówki jelita w podgrupie nieleczonej wcześniej anty-TNF, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie indukujące. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 235. Ocena wygojenia błony śluzowej w badaniach włączonych do porównania pośredniego; chorzy po niepowodzeniu leczenia anty-TNF; leczenie indukujące.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 236. Wygojenie śluzówki jelita w podgrupie po niepowodzeniu leczenia anty-TNF, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie indukujące. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 237. Ocena odpowiedzi klinicznej w badaniach włączonych do analizy pośredniej; leczenie podtrzymujące. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 238. Odpowiedź kliniczna, TOF 5 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena centralna).....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 239. Odpowiedź kliniczna, TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena centralna).....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 240. Odpowiedź kliniczna, TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna).....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 241. Odpowiedź kliniczna, TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna).....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 242. Ocena trwałej odpowiedzi klinicznej w badaniach włączonych do porównania pośredniego; leczenie podtrzymujące.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 243. Trwała odpowiedź kliniczna, badania z ponowną randomizacją TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena centralna). ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 244. Trwała odpowiedź kliniczna, badania z ponowną randomizacją, TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena centralna). ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 245. Trwała odpowiedź kliniczna, badania z ponowną randomizacją TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna). ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 246. Trwała odpowiedź kliniczna, badania z ponowną randomizacją TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna). ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 247. Trwała odpowiedź kliniczna, TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena centralna).....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>



Tabela 248. Trwała odpowiedź kliniczna, TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena centralna).....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 249. Trwała odpowiedź kliniczna, TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna).....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 250. Trwała odpowiedź kliniczna, TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna).....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 251. Ocena remisji klinicznej w badaniach włączonych do porównania pośredniego; leczenie podtrzymujące. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 252. Remisja kliniczna, badania z ponowną randomizacją, porównanie pośrednie TOF 5 mg vs komparatory, leczenie podtrzymujące (ocena centralna).....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 253. Remisja kliniczna, badania z ponowną randomizacją, porównanie pośrednie TOF 10 mg vs komparatory, leczenie podtrzymujące (ocena centralna).....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 254. Remisja kliniczna, badania z ponowną randomizacją, porównanie pośrednie TOF 5 mg vs komparatory, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna). ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 255. Remisja kliniczna, badania z ponowną randomizacją, porównanie pośrednie TOF 10 mg vs komparatory, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna). ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 256. Remisja kliniczna, porównanie pośrednie TOF 5 mg vs komparatory, leczenie podtrzymujące (ocena centralna).....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 257. Remisja kliniczna, porównanie pośrednie TOF 10 mg vs komparatory, leczenie podtrzymujące (ocena centralna).....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 258. Remisja kliniczna, porównanie pośrednie TOF 5mg vs komparatory, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna).....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 259. Remisja kliniczna, porównanie pośrednie TOF 10 mg vs komparatory, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna).....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 260. Ocena trwałej remisji klinicznej w badaniach włączonych do porównania pośredniego; leczenie podtrzymujące. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 261. Trwała remisja kliniczna, badania z ponowną randomizacją, TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena centralna). ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 262. Trwała remisja kliniczna, badania z ponowną randomizacją, TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena centralna). ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 263. Trwała remisja kliniczna, badania z ponowną randomizacją, TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna). ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 264. Trwała remisja kliniczna, badania z ponowną randomizacją, TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna). ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>

- Tabela 265. Trwała remisja kliniczna, TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena centralna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Tabela 266. Trwała remisja kliniczna, TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Tabela 267. Trwała remisja kliniczna, TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Tabela 268. Trwała remisja kliniczna, TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Tabela 269. Ocena remisji klinicznej bez GKS w badaniach włączonych do porównania pośredniego; leczenie podtrzymujące. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Tabela 270. Remisja kliniczna bez GKS, badania z ponowną randomizacją, porównanie pośrednie TOF 5 mg vs komparatory, leczenie podtrzymujące (ocena centralna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Tabela 271. Remisja kliniczna bez GKS, badania z ponowną randomizacją, porównanie pośrednie TOF 10 mg vs komparatory, leczenie podtrzymujące (ocena centralna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Tabela 272. Remisja kliniczna bez GKS, badania z ponowną randomizacją, TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna). .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Tabela 273. Remisja kliniczna bez GKS, badania z ponowną randomizacją, TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna). .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Tabela 274. Remisja kliniczna bez GKS, TOF 5 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena centralna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Tabela 275. Remisja kliniczna bez GKS, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Tabela 276. Remisja kliniczna bez GKS, TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Tabela 277. Remisja kliniczna bez GKS, TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Tabela 278. Ocena wygojenia błony śluzowej w badaniach włączonych do porównania pośredniego; leczenie podtrzymujące. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Tabela 279. Wygojenie śluzówki jelita, badania z ponowną randomizacją, porównanie pośrednie TOF 5 mg vs komparatory, leczenie podtrzymujące (ocena centralna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Tabela 280. Wygojenie śluzówki jelita, badania z ponowną randomizacją, porównanie pośrednie TOF 10 mg vs komparatory, leczenie podtrzymujące (ocena centralna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Tabela 281. Wygojenie śluzówki jelita, badania z ponowną randomizacją, porównanie pośrednie TOF 5 mg vs komparatory, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna). .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**

- Tabela 282. Wygojenie śluzówki jelita, badania z ponowną randomizacją, porównanie pośrednie TOF 10 mg vs komparatory, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna). ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Tabela 283. Wygojenie śluzówki jelita, TOF 5 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena centralna). ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Tabela 284. Wygojenie śluzówki, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena centralna). ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Tabela 285. Wygojenie śluzówki, TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna). ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Tabela 286. Wygojenie śluzówki, TOF 10 vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna). ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Tabela 287. Odsetek pacjentów z wynikiem IBDQ  $\geq 170$ , leczenie podtrzymujące. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Tabela 288. Remisja IBDQ, TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Tabela 289. Remisja IBDQ, TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Tabela 290. Odsetek pacjentów z klinicznie istotną zmianą wyniku w skali IBDQ, leczenie podtrzymujące. **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Tabela 291. Klinicznie istotna zmiana IBDQ, TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Tabela 292. Klinicznie istotna zmiana IBDQ, TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Tabela 293. Częstość występowania AEs ogółem w badaniach włączonych do porównania pośredniego. . **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Tabela 294. Występowanie AEs ogółem, TOF vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Tabela 295. Częstość występowania ciężkich (*serious*) AEs w badaniach włączonych do porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Tabela 296. Występowanie ciężkich AEs, TOF vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Tabela 297. Częstość występowania pogorszenia WZJG w badaniach włączonych do porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Tabela 298. Występowanie pogorszenia WZJG, TOF vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

Tabela 299. Częstość występowania bólu głowy w badaniach włączonych do porównania pośredniego.... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

Tabela 300. Występowanie bólu głowy, TOF vs komparatory, wynik porównania pośredniego..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

Tabela 301. Częstość występowania nowotworów w badaniach włączonych do porównania pośredniego..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

Tabela 302. Występowanie nowotworów, TOF vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

Tabela 303. Częstość występowania bólu brzucha w badaniach włączonych do porównania pośredniego. **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

Tabela 304. Występowanie bólu brzucha, TOF vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

Tabela 305. Częstość występowania nudności w badaniach włączonych do porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

Tabela 306. Występowanie nudności, TOF vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

Tabela 307. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania w badaniach włączonych do porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

Tabela 308. Występowanie AEs prowadzących do przerwania udziału w badaniu, leczenie indukujące i podtrzymujące, TOF vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

Tabela 309. Częstość zakażeń ogółem w badaniach włączonych do porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

Tabela 310. Występowanie zakażeń (ogółem), leczenie indukujące i podtrzymujące, TOF vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

Tabela 311. Częstość ciężkich (*serious*) zakażeń w badaniach włączonych do porównania pośredniego. ... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

Tabela 312. Występowanie ciężkich (*serious*) zakażeń, leczenie indukujące i podtrzymujące, TOF vs komparatory, wynik porównania pośredniego..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

Tabela 313. Częstość występowania zakażeń górnych dróg oddechowych (UTRI, z ang. *Upper Respiratory Tract Infection*) w badaniach włączonych do porównania pośredniego..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

Tabela 314. Występowanie zakażeń górnych dróg oddechowych, leczenie podtrzymujące, TOF vs komparatory, wynik porównania pośredniego..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

Tabela 315. Częstość występowania zapalenia błony śluzowej nosa i gardła w badaniach włączonych do porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

Tabela 316. Występowanie zapalenia błony śluzowej nosa i gardła, leczenie podtrzymujące, TOF vs komparatory, wynik porównania pośredniego.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 317. Częstość występowania ospy wietrznej w badaniach włączonych do porównania pośredniego....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 318. Występowanie ospy wietrznej, leczenie podtrzymujące, TOF vs komparatory, wynik porównania pośredniego. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 319. Częstość występowania półpaśca ( <i>herpes zoster</i> ) w badaniach włączonych do porównania pośredniego. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 320. Występowanie półpaśca ( <i>herpes zoster</i> ), leczenie podtrzymujące, TOF vs komparatory, wynik porównania pośredniego. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 321. Częstość występowania zapalenia zatok ( <i>sinusitis</i> ) w badaniach włączonych do porównania pośredniego. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 322. Występowanie zapalenia zatok, leczenie podtrzymujące, TOF vs komparatory, wynik porównania pośredniego. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 323. Częstość występowania grypy ( <i>influenza</i> ) w badaniach włączonych do porównania pośredniego.	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 324. Występowanie grypy, leczenie podtrzymujące, TOF vs komparatory, wynik porównania pośredniego. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 325. Częstość występowania zakażenia układu moczowego (UTI) w badaniach włączonych do porównania pośredniego. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 326. Występowanie zakażeń układu moczowego (UTI), leczenie podtrzymujące, TOF vs komparatory, wynik porównania pośredniego.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 327. Zestawienie wyników porównania pośredniego skuteczności klinicznej leczenia indukującego tofacytynibem z infliksymabem oraz z wedolizumabem.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 328. Zestawienie wyników porównania pośredniego skuteczności klinicznej leczenia podtrzymującego tofacytynibem 10 mg BID z infliksymabem oraz z wedolizumabem.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 329 Zestawienie wyników porównania pośredniego skuteczności klinicznej leczenia podtrzymującego tofacytynibem 5 mg BID z infliksymabem oraz z wedolizumabem. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 330. Zestawienie wyników porównania pośredniego bezpieczeństwa terapii tofacytynibem z infliksymabem oraz z wedolizumabem. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 331. Działania niepożądane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Xeljanz. ....	609
Tabela 332. Badania w toku oceniające preparat Xeljanz. ....	619
Tabela 333. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration. ....	659
Tabela 334. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad. ....	660
Tabela 335. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE. ....	661

Tabela 336. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 ( <i>Shea 2017</i> ).....	663
Tabela 337. Skala Mayo ( <i>Gonciarz 2017</i> ).....	668
Tabela 338. Domeny narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizami.....	670
Tabela 339. Liczba trafień w bazie MEDLINE przez PubMed. ....	686
Tabela 340. Liczba trafień w bazie Embase przez Elsevier. ....	686
Tabela 341. Liczba trafień w bazie Cochrane. ....	687
Tabela 342. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Sandborn 2012</i> . ....	688
Tabela 343. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>OCTAVE Induction 1</i> .....	694
Tabela 344. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	701
Tabela 345. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>OCTAVE Sustain</i> . ....	708
Tabela 346. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>OCTAVE Open</i> . ....	717
Tabela 347. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>GEMINI I</i> . ....	721
Tabela 348. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>ACT 1</i> . ....	727
Tabela 349. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>ACT 2</i> . ....	732
Tabela 350. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Jiang 2015</i> .....	737
Tabela 351. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Kobayashi 2015</i> .....	741

## Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	79
Wykres 2. Schemat badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo tofacytynibu.....	85
Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do oceny tofacytynibu.....	99
Wykres 4. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi klinicznej, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> (analiza podstawowa) i badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (ocena centralna).....	133
Wykres 5. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi klinicznej, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> (analiza wrażliwości nr 1) i badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (ocena centralna).....	134
Wykres 6. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi klinicznej, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> (analiza podstawowa) i badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (ocena lokalna). ....	134

Wykres 7. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi klinicznej, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> (analiza wrażliwości nr 1) i badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (ocena lokalna).....	135
Wykres 8. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi klinicznej, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> (analiza wrażliwości nr 2) i badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (ocena centralna).....	135
Wykres 9. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi klinicznej, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> (analiza wrażliwości nr 2) i badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (ocena lokalna).....	136
Wykres 10. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi klinicznej – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie - chorzy wcześniej leczeni anty-TNF; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> (analiza podstawowa) i badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ...138	138
Wykres 11. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi klinicznej – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie - chorzy wcześniej leczeni anty-TNF; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> (analiza wrażliwości) i badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	139
Wykres 12. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi klinicznej – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie - chorzy wcześniej nieleczeni anty-TNF; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> (analiza podstawowa) i badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ...139	139
Wykres 13. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi klinicznej – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie - chorzy wcześniej nieleczeni anty-TNF; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> (analiza wrażliwości) i badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	140
Wykres 14. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi klinicznej – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie – chorzy z niepowodzeniem leczenia anty-TNF; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> (analiza wrażliwości) i badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	140
Wykres 15. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi klinicznej – analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie – chorzy bez niepowodzenia leczenia anty-TNF; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> (analiza wrażliwości) i badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	141
Wykres 16. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania remisji, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (ocena centralna).....	146
Wykres 17. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania remisji, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (ocena lokalna).....	146
Wykres 18. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania remisji klinicznej, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> (analiza podstawowa) i badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ...152	152

Wykres 19. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania remisji klinicznej, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> (analiza wrażliwości) i badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> . ....	152
Wykres 20. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania remisji endoskopowej, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> (analiza podstawowa) i badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> . ....	156
Wykres 21. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania remisji endoskopowej, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> (analiza wrażliwości) i badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> . ....	156
Wykres 22. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania remisji objawów, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> . ....	159
Wykres 23. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania remisji głębokiej, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> . ....	160
Wykres 24. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania wygojenia śluzówki, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (ocena centralna). ....	162
Wykres 25. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania wygojenia śluzówki, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (ocena lokalna). ....	162
Wykres 26. Średnia ważona różnica zmian wyniku całkowitego w skali Mayo; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (analiza podstawowa). ....	167
Wykres 27. Średnia ważona różnica zmian wyniku całkowitego w skali Mayo; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (analiza wrażliwości). ....	167
Wykres 28. Średnia ważona różnica zmian wyniku częściowego w skali Mayo; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> , 4 tydzień. ....	169
Wykres 29. Średnia ważona różnica zmian wyniku częściowego w skali Mayo; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (analiza wrażliwości), 4 tydzień. ....	170
Wykres 30. Średnia ważona różnica zmian wyniku częściowego w skali Mayo; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (analiza podstawowa), 8 tydzień. ....	170
Wykres 31. Średnia ważona różnica zmian wyniku częściowego w skali Mayo; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> (analiza wrażliwości), 8 tydzień. ....	171
Wykres 32. Średnia ważona różnica zmian wyniku całkowitego IBDQ; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> , 4 tydzień. ....	178
Wykres 33. Średnia ważona różnica zmian wyniku całkowitego IBDQ; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badanie <i>Sandborn 2012</i> i badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> , 8 tydzień. ....	178
Wykres 34. Średnia ważona różnica zmian wyniku poszczególnych domen IBDQ – funkcjonowanie jelit; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> , 4 tydzień. ....	183



Wykres 35. Średnia ważona różnica zmian wyniku poszczególnych domen IBDQ – funkcjonowanie jelit; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badanie <i>Sandborn 2012</i> i badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> , 8 tydzień.....	183
Wykres 36. Średnia ważona różnica zmian wyniku poszczególnych domen IBDQ – funkcjonowanie emocjonalne; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> , 4 tydzień.....	184
Wykres 37. Średnia ważona różnica zmian wyniku poszczególnych domen IBDQ – funkcjonowanie emocjonalne; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badanie <i>Sandborn 2012</i> i badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> , 8 tydzień.....	184
Wykres 38. Średnia ważona różnica zmian wyniku poszczególnych domen IBDQ – ogólne samopoczucie; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> , 4 tydzień.....	185
Wykres 39. Średnia ważona różnica zmian wyniku poszczególnych domen IBDQ – ogólne samopoczucie; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badanie <i>Sandborn 2012</i> i badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> , 8 tydzień.....	185
Wykres 40. Średnia ważona różnica zmian wyniku poszczególnych domen IBDQ – sytuacja społeczna; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> , 4 tydzień.....	186
Wykres 41. Średnia ważona różnica zmian wyniku poszczególnych domen IBDQ – sytuacja społeczna; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badanie <i>Sandborn 2012</i> i badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> , 8 tydzień.....	186
Wykres 42. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania poprawy wyniku dla domeny IBDQ oceniającej funkcjonowanie jelit, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ; 4 tydzień.....	189
Wykres 43. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania poprawy wyniku dla domeny IBDQ oceniającej funkcjonowanie jelit, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ; 8 tydzień.....	189
Wykres 44. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej zmiany wyniku IBDQ, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ; 4 tydzień.....	191
Wykres 45. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej zmiany wyniku IBDQ, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> i badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ; 8 tydzień.....	191
Wykres 46. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania remisji IBDQ, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ; 4 tydzień.....	195
Wykres 47. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania remisji IBDQ, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> i badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> ; 8 tydzień.....	196
Wykres 48. Średnia ważona różnica zmian wyniku PCS; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> , 8 tydzień.....	200

Wykres 49. Średnia ważona różnica zmian wyniku MCS; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> , 8 tydzień.....	200
Wykres 50. Średnia ważona różnica zmian wyniku domen SF-36 v2 – funkcjonowanie fizyczne; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID, badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	206
Wykres 51. Średnia ważona różnica zmian wyniku domen SF-36 v2 – wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID, badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> . .....	206
Wykres 52. Średnia ważona różnica zmian wyniku domen SF-36 v2 – ból; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID, badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	207
Wykres 53. Średnia ważona różnica zmian wyniku domen SF-36 v2 – ogólne postrzeżenie zdrowia; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID, badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	207
Wykres 54. Średnia ważona różnica zmian wyniku domen SF-36 v2 – witalność; TOF 10 mg BID vs PBO BID, badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	208
Wykres 55. Średnia ważona różnica zmian wyniku domen SF-36 v2 – funkcjonowanie społeczne; TOF 10 mg BID vs PBO BID, badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	208
Wykres 56. Średnia ważona różnica zmian wyniku domen SF-36 v2 – wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne; TOF 10 mg BID vs PBO BID, badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	209
Wykres 57. Średnia ważona różnica zmian wyniku domen SF-36 v2 – zdrowie psychiczne; TOF 10 mg BID vs PBO BID, badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	209
Wykres 58. Wynik oceny satysfakcji z leczenia za pomocą kwestionariusza IBD PRTI; leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> . ....	210
Wykres 59. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia jakiegokolwiek AEs, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> i badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> . ....	270
Wykres 60. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia AEs prowadzących do przerwania leczenia, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> i badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> . ....	272
Wykres 61. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia pogorszenia WZJG, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> i badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> . ....	279
Wykres 62. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz bólu brzucha, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> i badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> . ....	286
Wykres 63. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia jakiegokolwiek zakażenia, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> . ....	303
Wykres 64. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia ciężkiego zakażenia, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	303

Wykres 65. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zakażenia <i>H. zoster</i> , leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	304
Wykres 66. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zakażenia <i>H. zoster</i> ; leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	308
Wykres 67. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zwiększenia stężenia cholesterolu całkowitego > 1,3 × GGN, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> i badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	312
Wykres 68. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zmniejszenia stężenia HDL < 0,8 × DGN, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> i badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	313
Wykres 69. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zwiększenia stężenia LDL > 1,2 × GGN, leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> i badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	313
Wykres 70. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zwiększenia stężenia triglicerydów > 1,3 × GGN; leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>Sandborn 2012</i> i badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	314
Wykres 71. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia zwiększenia stężenia kreatyniny w osoczu > 2 × GGN; leczenie indukujące, TOF 10 mg BID vs PBO BID; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	314
Wykres 72. Średnia ważona różnica zmian procentowych stężenia LDL; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	316
Wykres 73. Średnia ważona różnica zmian procentowych stężenia HDL; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	318
Wykres 74. Średnia ważona różnica zmian procentowych stężenia cholesterolu całkowitego; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	319
Wykres 75. Średnia ważona różnica zmian stężenia hemoglobiny; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	322
Wykres 76. Średnia ważona różnica zmian bezwzględnej liczby limfocytów; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	323
Wykres 77. Średnia ważona różnica zmian bezwzględnej liczby neutrofilów; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	324
Wykres 78. Średnia ważona różnica procentowej zmiany stosunku stężenia LDL/HDL; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	325
Wykres 79. Średnia ważona różnica procentowej zmiany stosunku stężenia cholesterolu całkowitego /HDL; leczenie indukujące; TOF 10 mg BID vs PBO; badania <i>OCTAVE Induction 1</i> i <i>OCTAVE Induction 2</i> .....	327

Wykres 80. Ogólne kategorie AEs – wyniki istotne statystycznie, leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i> . .....	329
Wykres 81. Najczęstsze AEs – wyniki istotne statystycznie, leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i> . .....	332
Wykres 82. Zakażenia – wyniki istotne statystycznie, leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i> . .....	335
Wykres 83. Poszczególne rodzaje zakażeń <i>H. zoster</i> – wyniki istotne statystycznie, leczenie podtrzymujące; TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i> . .....	339
Wykres 84. AEs wymagające leczenia – wyniki istotne statystycznie, leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain (Pfizer 2017)</i> . .....	346
Wykres 85. Nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych – wyniki istotne statystycznie, leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i> . .....	354
Wykres 86. Zmiany parametrów laboratoryjnych – wyniki istotne statystycznie, leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i> . .....	356
Wykres 87. Zmiany parametrów laboratoryjnych – populacja azjatycka, wyniki istotne statystycznie, leczenie podtrzymujące; TOF 5 mg BID lub TOF 10 mg BID vs PBO BID; badanie <i>OCTAVE Sustain (Motoya 2018)</i> . .....	358
Wykres 88. Schemat leczenia w badaniach włączonych do porównania pośredniego. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano załączki.</b>
Wykres 89. Odsetek chorych przerywających leczenie indukujące [1/2]. .....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano załączki.</b>
Wykres 90. Odsetek chorych przerywających leczenie indukujące [2/2]. .....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano załączki.</b>
Wykres 91. Odsetek chorych przerywających leczenie podtrzymujące [1/2]. .....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano załączki.</b>
Wykres 92. Odsetek chorych przerywających leczenie podtrzymujące [2/2]. .....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano załączki.</b>
Wykres 93. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do porównania pośredniego. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano załączki.</b>
Wykres 94. Średni wiek chorych pacjentów w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; leczenie indukujące. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano załączki.</b>
Wykres 95. Odsetek mężczyzn w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; leczenie indukujące. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano załączki.</b>
Wykres 96. Odsetek pacjentów rasy białej w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; leczenie indukujące. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano załączki.</b>
Wykres 97. Średnia masa ciała pacjentów w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; leczenie indukujące. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano załączki.</b>
Wykres 98. Odsetek osób palących w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; leczenie indukujące. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano załączki.</b>

Wykres 99. Średni czas trwania choroby palących w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; leczenie indukujące. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Wykres 100. Średni wynik w skali Mayo w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; leczenie indukujące. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Wykres 101. Średni częściowy wynik w skali Mayo w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; leczenie indukujące. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Wykres 102. Średni wynik w skali IBDQ w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; leczenie indukujące. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Wykres 103. Lokalizacja zmian chorobowych u chorych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; leczenie indukujące. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Wykres 104. Leczenie towarzyszące u pacjentów w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; leczenie indukujące. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Wykres 105. Wcześniejsze leczenie anty-TNF u pacjentów w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; leczenie indukujące. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Wykres 106. Niepowodzenie leczenia anty-TNF u pacjentów w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; leczenie indukujące. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Wykres 107. Stężenie CRP u pacjentów w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; leczenie indukujące. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Wykres 108. Średni wiek pacjentów w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; leczenie podtrzymujące. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Wykres 109. Odsetek mężczyzn w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; leczenie podtrzymujące. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Wykres 110. Odsetek pacjentów rasy białej w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; leczenie podtrzymujące. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Wykres 111. Średnia masa ciała pacjentów w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; leczenie podtrzymujące. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Wykres 112. Odsetek osób palących w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; leczenie podtrzymujące. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Wykres 113. Średni czas trwania choroby palących w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; leczenie podtrzymujące. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Wykres 114. Średni wynik w skali Mayo w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; leczenie podtrzymujące. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Wykres 115. Średni częściowy wynik w skali Mayo w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; leczenie podtrzymujące. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>

- Wykres 116. Lokalizacja choroby u chorych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; leczenie podtrzymujące. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 117. Leczenie towarzyszące u pacjentów w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; leczenie podtrzymujące..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 118. Wcześniejsze leczenie anty-TNF u pacjentów w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; leczenie podtrzymujące. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 119. Niepowodzenie leczenia anty-TNF u pacjentów w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; leczenie podtrzymujące. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 120. Stężenie CRP u pacjentów w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; leczenie podtrzymujące. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 121 Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy odpowiedzi klinicznej (leczenie indukujące). **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 122 Odpowiedź kliniczna, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie indukujące (ocena centralna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 123 Odpowiedź kliniczna, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie indukujące (ocena lokalna). .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 124 Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy w podgrupie chorych nie leczonych wcześniej anty-TNF, dla oceny odpowiedzi klinicznej, leczenie indukujące..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 125 Odpowiedź kliniczna w podgrupie nieleczonych wcześniej anty-TNF, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie indukujące. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 126 Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy w podgrupie chorych po niepowodzeniu anty-TNF, dla oceny odpowiedzi klinicznej, leczenie indukujące. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 127 Odpowiedź kliniczna w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia anty-TNF, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie indukujące. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 128 Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla remisji klinicznej, leczenie indukujące..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 129 Remisja kliniczna, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie indukujące (ocena centralna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 130 Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy w podgrupie chorych nie leczonych wcześniej anty-TNF, dla oceny remisji klinicznej, leczenie indukujące..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 131 Remisja kliniczna w podgrupie nieleczonych wcześniej anty-TNF, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie indukujące..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 132 Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy w podgrupie chorych po niepowodzeniu anty-TNF, dla oceny remisji klinicznej, leczenie indukujące. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

- Wykres 133. Remisja kliniczna w podgrupie z niepowodzeniem leczenia anty-TNF, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie indukujące. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 134. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy wygojenia błony śluzowej, leczenie indukujące. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 135 Wygojenie śluzówki jelita, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie indukujące (ocena centralna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 136 Wygojenie śluzówki jelita, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie indukujące (ocena lokalna). .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 137 Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy w podgrupie chorych nie leczonych wcześniej anty-TNF, dla oceny wygojenia błony śluzowej, leczenie indukujące..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 138. Wygojenie śluzówki jelita w podgrupie nieleczonej wcześniej anty-TNF, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie indukujące. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 139. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy w podgrupie chorych po niepowodzeniu anty-TNF, dla oceny wygojenia błony śluzowej, leczenie indukujące. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 140. Wygojenie śluzówki jelita w podgrupie po niepowodzeniu leczenia anty-TNF, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie indukujące. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 141. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy odpowiedzi klinicznej, leczenie podtrzymujące. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 142. Odpowiedź kliniczna, TOF 5 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena centralna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 143. Odpowiedź kliniczna, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena centralna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 144. Odpowiedź kliniczna, TOF 5 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 145. Odpowiedź kliniczna, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego (ocena lokalna). .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 146. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy trwałej odpowiedzi klinicznej, leczenie podtrzymujące. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 147. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy trwałej odpowiedzi klinicznej dla badań z ponowną randomizacją, leczenie podtrzymujące (ocena centralna). .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 148. Trwała odpowiedź kliniczna, badania z ponowną randomizacją, TOF 5 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena centralna). .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 149. Trwała odpowiedź kliniczna, badania z ponowną randomizacją, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena centralna). .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**

- Wykres 150. Trwała odpowiedź kliniczna, badania z ponowną randomizacją, TOF 5 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna). ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 151. Trwała odpowiedź kliniczna, badania z ponowną randomizacją, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna). ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 152. Trwała odpowiedź kliniczna, TOF 5 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena centralna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 153. Trwała odpowiedź kliniczna, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena centralna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 154. Trwała odpowiedź kliniczna, TOF 5mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 155. Trwała odpowiedź kliniczna, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 156. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy remisji klinicznej, leczenie podtrzymujące... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 157 Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy remisji klinicznej dla badań z ponowną randomizacją, leczenie podtrzymujące. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 158 Remisja kliniczna, badania z ponowną randomizacją TOF 5 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena centralna) ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 159 Remisja kliniczna, badania z ponowną randomizacją TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena centralna) ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 160 Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy remisji klinicznej dla badań z ponowną randomizacją, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 161. Remisja kliniczna, badania z ponowną randomizacją, TOF 5 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna). ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 162. Remisja kliniczna, badania z ponowną randomizacją, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna). ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 163. Remisja kliniczna, TOF 5 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena centralna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 164. Remisja kliniczna, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena centralna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 165. Remisja kliniczna, TOF 5 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 166. Remisja kliniczna, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**



- Wykres 167 Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy trwałej remisji klinicznej, leczenie podtrzymujące ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 168. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy trwałej remisji klinicznej dla badań z ponowną randomizacją, leczenie podtrzymujące (ocena centralna) ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 169. Trwała remisja kliniczna, badania z ponowną randomizacją, TOF 5 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena centralna). ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 170. Trwała remisja kliniczna, badania z ponowną randomizacją, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena centralna). ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 171. Trwała remisja kliniczna, badania z ponowną randomizacją, TOF 5 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna). ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 172. Trwała remisja kliniczna, badania z ponowną randomizacją, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna). ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 173. Trwała remisja kliniczna, TOF 5 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego (ocena centralna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 174. Trwała remisja kliniczna, TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena centralna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 175. Trwała remisja kliniczna, TOF 5 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 176. Trwała remisja kliniczna, TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 177. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy remisji klinicznej bez GKS, leczenie podtrzymujące ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 178. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy remisji klinicznej bez GKS dla badań z ponowną randomizacją..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 179. Remisja kliniczna bez GKS, badania z ponowną randomizacją TOF 5 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena centralna). ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 180. Remisja kliniczna bez GKS, badania z ponowną randomizacją TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena centralna). ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 181. Remisja kliniczna bez GKS, badania z ponowną randomizacją, TOF 5 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna). ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 182. Remisja kliniczna bez GKS, badania z ponowną randomizacją, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna). ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 183. Remisja kliniczna bez GKS, TOF 5 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena centralna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

- Wykres 184. Remisja kliniczna bez GKS, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena centralna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 185. Remisja kliniczna bez GKS, TOF 5 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 186. Remisja kliniczna bez GKS, TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 187. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy wygojenia błony śluzowej, leczenie podtrzymujące. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 188. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy wygojenia błony śluzowej dla badań z ponowną randomizacją, leczenie podtrzymujące. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 189. Wygojenie śluzówki jelita, badania z ponowną randomizacją TOF 5 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena centralna). .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 190. Wygojenie śluzówki jelita, badania z ponowną randomizacją TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena centralna). .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 191. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy wygojenia błony śluzowej dla badań z ponowną randomizacją..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 192. Wygojenie śluzówki jelita, badania z ponowną randomizacją TOF 5 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna). .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 193. Wygojenie śluzówki jelita, badania z ponowną randomizacją TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna). .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 194. Wygojenie śluzówki jelita, TOF 5 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena centralna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 195. Wygojenie śluzówki jelita, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena centralna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 196. Wygojenie śluzówki jelita, TOF 5 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 197. Wygojenie śluzówki jelita, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące (ocena lokalna)..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 198. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy remisji IBDQ, leczenie podtrzymujące. .. **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 199. Remisja IBDQ, TOF 5 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 200. Remisja IBDQ, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

- Wykres 201. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy klinicznie istotnej zmiany IBDQ, leczenie podtrzymujące ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 202. Klinicznie istotna zmiana IBDQ, TOF 5 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 203. Klinicznie istotna zmiana IBDQ, TOF 10 mg vs komparatory, wyniki porównania pośredniego, leczenie podtrzymujące..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 204. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy AEs (ogółem), leczenie indukujące..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 205. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy AEs (ogółem), leczenie podtrzymujące. **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 206. Występowanie AEs ogółem, leczenie indukujące, TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 207. Występowanie AEs ogółem, leczenie podtrzymujące (badania z ponowną randomizacją), TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 208. Występowanie AEs ogółem, leczenie podtrzymujące (badania z ponowną randomizacją), TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 209. Występowanie AEs ogółem, leczenie podtrzymujące (analiza wrażliwości, wszystkie badania), TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 210. Występowanie AEs ogółem, leczenie podtrzymujące (analiza wrażliwości, wszystkie badania), TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 211. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy ciężkich (*serious*) AEs, leczenie indukujące.. **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 212. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy ciężkich (*serious*) AEs, leczenie podtrzymujące. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 213. Występowanie ciężkich AEs, leczenie indukujące, TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 214. Występowanie ciężkich AEs, leczenie podtrzymujące (badania z ponowną randomizacją), TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 215. Występowanie ciężkich AEs, leczenie podtrzymujące (badania z ponowną randomizacją), TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 216. Występowanie ciężkich AEs (*serious*), leczenie podtrzymujące (analiza wrażliwości, wszystkie badania), TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 217. Występowanie ciężkich AEs (*serious*), leczenie podtrzymujące (analiza wrażliwości, wszystkie badania), TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**

- Wykres 218. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy pogorszenia WZJG, leczenie indukujące. **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 219. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy pogorszenia WZJG, leczenie podtrzymujące oraz analiza wrażliwości. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 220. Występowanie pogorszenia WZJG, leczenie indukujące, TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 221. Występowanie pogorszenia WZJG, leczenie podtrzymujące (analiza wrażliwości, wszystkie badania), TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 222. Występowanie pogorszenia WZJG, leczenie podtrzymujące (analiza wrażliwości, wszystkie badania), TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 223. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy bólu głowy, leczenie indukujące..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 224. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy bólu głowy, leczenie podtrzymujące oraz analiza wrażliwości..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 225. Występowanie bólu głowy, leczenie indukujące, TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 226. Występowanie bólu głowy, leczenie podtrzymujące (analiza wrażliwości, wszystkie badania), TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 227. Występowanie bólu głowy, leczenie podtrzymujące (analiza wrażliwości, wszystkie badania), TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 228. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy wystąpienia nowotworów; leczenie podtrzymujące oraz analiza wrażliwości. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 229. Występowanie nowotworów, leczenie podtrzymujące, TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 230. Występowanie nowotworów, leczenie podtrzymujące, TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 231. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy wystąpienia bólu brzucha; leczenie podtrzymujące oraz analiza wrażliwości. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 232. Występowanie bólu brzucha, leczenie podtrzymujące (analiza wrażliwości, wszystkie badania), TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 233. Występowanie bólu brzucha, leczenie podtrzymujące (analiza wrażliwości, wszystkie badania), TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**
- Wykres 234. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy wystąpienia nudności; leczenie podtrzymujące oraz analiza wrażliwości. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**

- Wykres 235. Występowanie nudności, leczenie podtrzymujące (analiza wrażliwości, wszystkie badania), TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 236. Występowanie nudności, leczenie podtrzymujące (analiza wrażliwości, wszystkie badania), TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 237. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy AEs prowadzących do przerwania leczenia, leczenie indukujące. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 238. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy AEs prowadzących do przerwania leczenia, leczenie podtrzymujące oraz analiza wrażliwości. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 239. Występowanie AEs prowadzących do przerwania udziału w badaniu, leczenie indukujące, TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 240. Występowanie AEs prowadzących do przerwania udziału w badaniu, leczenie podtrzymujące, TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 241. Występowanie AEs prowadzących do przerwania udziału w badaniu, leczenie podtrzymujące, TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 242. Występowanie AEs prowadzących do przerwania udziału w badaniu, leczenie podtrzymujące (analiza wrażliwości, wszystkie badania), TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 243. Występowanie AEs prowadzących do przerwania udziału w badaniu, leczenie podtrzymujące (analiza wrażliwości, wszystkie badania), TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 244. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy zakażeń ogółem, leczenie indukujące. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 245. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy zakażeń ogółem, leczenie podtrzymujące. .. **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 246. Występowanie zakażeń (ogółem), leczenie indukujące, TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 247. Występowanie zakażeń (ogółem), leczenie podtrzymujące, TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 248. Występowanie zakażeń (ogółem), leczenie podtrzymujące (badania z ponowną randomizacją), TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 249. Występowanie zakażeń (ogółem), leczenie podtrzymujące (analiza wrażliwości, wszystkie badania), TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 250. Występowanie zakażeń (ogółem), leczenie podtrzymujące (analiza wrażliwości, wszystkie badania), TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

Wykres 251. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy ciężkich zakażeń, leczenie indukujące.... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**

Wykres 252. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy ciężkich zakażeń, leczenie podtrzymujące... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**

Wykres 253. Występowanie ciężkich (*serious*) zakażeń, leczenie indukujące, TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**

Wykres 254. Występowanie ciężkich (*serious*) zakażeń, leczenie podtrzymujące, TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**

Wykres 255. Występowanie ciężkich (*serious*) zakażeń, leczenie podtrzymujące, TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**

Wykres 256. Występowanie ciężkich zakażeń (*serious*), leczenie podtrzymujące (analiza wrażliwości, wszystkie badania), TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**

Wykres 257. Występowanie ciężkich zakażeń (*serious*), leczenie podtrzymujące (analiza wrażliwości, wszystkie badania), TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**

Wykres 258. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy zakażeń górnych dróg oddechowych, leczenie podtrzymujące. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**

Wykres 259. Występowanie zakażeń górnych dróg oddechowych, leczenie podtrzymujące, TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**

Wykres 260. Występowanie zakażeń górnych dróg oddechowych, leczenie podtrzymujące, TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**

Wykres 261. Występowanie zakażeń górnych dróg oddechowych, leczenie podtrzymujące (analiza wrażliwości, wszystkie badania), TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego.... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**

Wykres 262. Występowanie zakażeń górnych dróg oddechowych, leczenie podtrzymujące (analiza wrażliwości, wszystkie badania), TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego. . **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**

Wykres 263. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy zapalenia błony śluzowej nosa i gardła, leczenie podtrzymujące. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**

Wykres 264. Występowanie zapalenia błony śluzowej nosa i gardła, leczenie podtrzymujące, TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**

Wykres 265. Występowanie zapalenia błony śluzowej nosa i gardła, leczenie podtrzymujące, TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**

Wykres 266. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy ospy wietrznej, leczenie podtrzymujące. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**

Wykres 267. Występowanie ospy wietrznej, leczenie podtrzymujące (analiza wrażliwości, wszystkie badania), TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakłádki.**

- Wykres 268. Występowanie ospy wietrznej, leczenie podtrzymujące (analiza wrażliwości, wszystkie badania), TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 269. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy półpaśca, leczenie podtrzymujące. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 270. Występowanie półpaśca (*herpes zoster*), leczenie podtrzymujące (analiza wrażliwości, wszystkie badania), TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 271. Występowanie półpaśca (*herpes zoster*), leczenie podtrzymujące (analiza wrażliwości, wszystkie badania), TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 272. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy zapalenia zatok, leczenie podtrzymujące. **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 273. Występowanie zapalenia zatok, leczenie podtrzymujące, TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 274. Występowanie zapalenia zatok, leczenie podtrzymujące, TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego. .... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 275. Występowanie zapalenia zatok, leczenie podtrzymujące (analiza wrażliwości, wszystkie badania), TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 276. Występowanie zapalenia zatok, leczenie podtrzymujące (analiza wrażliwości, wszystkie badania), TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 277. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy grypy, leczenie podtrzymujące..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 278. Występowanie grypy, leczenie podtrzymujące, TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 279. Występowanie grypy, leczenie podtrzymujące, TOF 10 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 280. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy zakażeń układu moczowego (UTI), leczenie podtrzymujące..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 281. Występowanie zakażeń układu moczowego (UTI), leczenie podtrzymujące, TOF 5 mg vs komparatory, wynik porównania pośredniego..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

## Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- Aestimo APD 2018** Kaczor M, Kowal P, Homa M, Łukiewicz B, Wójcik R. Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza Problemu decyzyjnego. Kraków 2018.
- Bqk 2015** Bąk E, Soszka A, Stelmazuk T, Dyrła P, Gil J. Ocena jakości życia pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. *Nowa Med* 2015; 22(2): 45-53.
- Bonovas 2017** Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47(4):454-465
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Chiorean 2018** Chiorean M, Rubin DT, Lowenberg M, Gisbert JP, Tsilkos K, Quirk D, Salese L, Zhang H, Woodworth DA, Su C. Improvement in physician's global assessment within 2 weeks in patients with ulcerative colitis treated with tofacitinib. *United European Gastroenterology Journal* 2018, Vol. 6(8S) A135–A747.
- ChPL Entyvio 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio.  
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/entyvio>  
Data ostatniego dostępu: 11.12.2018 r.
- ChPL Inflectra 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Inflectra.  
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/inflectra>  
Data ostatniego dostępu: 11.12.2018 r.
- ChPL Xeljanz 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz 26/11/2018  
Data ostatniego dostępu: 18.12.2018
- ClinicalTrials 2017** ClinicalTrials.gov. A phase 1a, double-blinded, randomized, placebo controlled, single ascending dose (SAD) study to evaluate the safety, tolerability, and systemic exposure of TD-3504 in healthy subjects and subjects with ulcerative colitis (UC). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03103412>. Accessed 14 August 2017.
- ClinicalTrials 2017a** ClinicalTrials.gov. This study is an open label, long-term extension study for subjects with moderate to severe ulcerative colitis designed to evaluate long term therapy of CP-690,550. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01470612>. Accessed 20 August 2017.
- ClinicalTrials 2017b** A study evaluating the efficacy and safety of CP-690,550 in patients with moderate to severe ulcerative colitis (OCTAVE), NCT01465763. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01465763>. Accessed October 10, 2017.
- ClinicalTrials 2017c** A study to evaluate both the efficacy and safety profile of cp-690,550 in patients with moderately to severely active ulcerative colitis (OCTAVE). NCT01458951. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01458951>. Accessed October 10, 2017.
- Colombel 2017** Colombel JF, Reinisch W, Osterman MT, Thorpe AJ, Nduaka CI, Zhang H, Lawendy N, Friedman G, Su C. P-015 Maintenance of Remission with Tofacitinib in Patients With Ulcerative Colitis: Subpopulation Analysis from an Open-Label, Long-Term Extension Study
- Colombel 2018** Colombel JF, Reinisch W, Osterman MT, Thorpe AJ, Nduaka CI, Zhang H, Lawendy N, Friedman GS, Su C. Maintenance of remission with tofacitinib in patients with ulcerative colitis: subpopulation analysis from an open-label, long-term extension study. *United European Gastroenterology Journal* 2018, Vol. 6(8S) A135–A747.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Coskun 2013** Coskun M, Salem M, Pedersen J, Nielsen OH. Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Res* 2013; 76:1-8
- D'Haens 2007** D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, Lémann M, Marteau P, Rutgeerts P, Schölmerich J, Sutherland LR. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of



medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132(2):763-86.

- D'Haens 2016** D'Haens G, Sands BE, Sandborn WJ, et al. Tofacitinib has induction efficacy in moderately to severely active ulcerative colitis, regardless of prior TNF inhibitor therapy. *United European Gastroenterol J* 2016;4:A45.
- Dalal 2015** Dalal SR, Cohen RD. What to Do When Biologic Agents Are Not Working in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Gastroenterology & Hepatology* 2015;11 (10):657-665.
- Danese 2018** Danese S, D'Amico F, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. Positioning Tofacitinib in the Treatment Algorithm of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018
- Dias 2016** Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. NICE DSU technical support document 2: generalised linear modelling framework for pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials . Wrzesień 2016.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/centres/cresyda/mpes/mtc/>.  
Data ostatniego dostępu: 11.12.2018 r.
- EMA 2018** Xeljanz EMA/812925/2018.  
Dostęp on-line: [https://www.ema.europa.eu/documents/procedural-steps-after/xeljanz-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/procedural-steps-after/xeljanz-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 13.12.2018 r.
- Essat 2016** Essat M, Tappenden P, Ren S, et al. Vedolizumab for the treatment of adults with moderate-to-severe active ulcerative colitis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2016; 34:245-257.
- EudraVigilance 2018** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków.  
Dostęp on-line pod adresem: <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages>  
Data ostatniego dostępu: 18.12.2018
- Faggion 2015** Faggion CM. Critical appraisal of AMSTAR: challenges, limitations, and potential solutions from the perspective of an assessor. *BMC Medical Research Methodology*. 2015:15:63.
- FDA 2012** Food and Drug Administration. FDA GIDAC briefing document on Humira (adalimumab). Gastrointestinal Drugs Advisory Committee Meeting, BLA 125057/232. 28 August 2012.  
[https://www.pharmamedtechbi.com/~media/Supporting%20Documents/The%20Pink%20Sheet%20DAILY/2012/FDA\\_background\\_materials\\_Humira.pdf](https://www.pharmamedtechbi.com/~media/Supporting%20Documents/The%20Pink%20Sheet%20DAILY/2012/FDA_background_materials_Humira.pdf). Accessed at October 20, 2017.
- FDA 2018** Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) Xeljanz, data ostatniej modyfikacji: czerwiec 2015  
Dostęp on-line na stronie:  
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM330290.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 18.12.2018
- FDA 2018a** FDA News Release.  
Dostęp on-line: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm609225.htm>  
Data ostatniego dostępu: 13.12.2018 r.
- Feagan 2007** Feagan BG, Reinisch W, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Yan S, Eisenberg D, Bala M, Johans J, Olson A, Hanauer SB. The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(4):794-802
- Feagan 2013** Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England journal of medicine* 2013; 369(8):699-710
- Feagan 2014** Feagan B, Colombel J-F, Rubin D, et al. DOP076 Improvements in health-related quality of life in patients with ulcerative colitis treated with vedolizumab, *J Crohns Colitis*. 2014; 8: S51-S52.
- Feagan 2014a** Feagan B, Colombel J-F, Rubin D, et al. et al. Mo1223 health-related quality of life in patients with ulcerative colitis after treatment with vedolizumab: results from the Gemini 1 study. *Gastroenterology* 2014;146: S-590.
- Feagan 2016** Feagan BG, Vermeire S, Reinisch W, Sandborn WJ, Tarabar D, Niezychowski W, Su C, Zhang H, Woodworth D, Yu D, Sands BE. P0306 Tofacitinib for induction therapy in patients with active ulcerative colitis in two

phase 3 clinical trials: results by local and central endoscopic assessments. United European Gastroenterology Journal 4(5S) A157–A720

- Feagan 2017** Feagan BG, Patel H, Colombel JF, Rubin DT, James A, Mody R, Lasch K. Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomised GEMINI 1 trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45(2):264-275
- Feagan 2017a** Feagan BG, Rubin DT, Danese S, Vermeire S, Abhyankar B, Sankoh S, James A, Smyth M. Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15(2):229-239.e5
- Feagan 2017b** Feagan BG, Vermeire S, Sandborn WJ, Reinisch W, Panes J, Tarabar D, Su C, Niezychowski W, Zhang H, Friedman G, Woodworth D, Sands BE. Tofacitinib for maintenance therapy in patients with active ulcerative colitis in the Phase 3 OCTAVE Sustain trial: results by local and central endoscopic assessments. *United European Gastroenterology Journal* 2017, Vol. 5(5S) A1–A16
- Feagan 2018** Feagan BG, Dubinsky MC, Lukas M, Quirk D, Nduaka CI, Maller E, Lawendy N, Kayhan C, Wang W, Chan G, Su C. DOP027 Efficacy and safety of an additional 8 weeks of tofacitinib induction therapy: Results of the OCTAVE open study for tofacitinib 8-week induction non-responders.
- Gonciarz 2017** Gonciarz M, Szkudłapski D, Mularczyk A, Radwan P, Kłopocka M, Bartnik W, Rydzewska G. Wytyczne postępowania z chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit w praktyce lekarza rodzinnego. *Lekarz POZ* 2017; 1:1-11.
- GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:1106-1110.
- Hawkins 2009** Hawkins N, Scott DA, Woods BS, Thatcher N. No study left behind: a network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data. *Value Health*. 2009;12(6):996-1003.
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Jiang 2015** Jiang XL, Cui HF, Gao J, Fan H. Low-dose Infliximab for Induction and Maintenance Treatment in Chinese Patients With Moderate to Severe Active Ulcerative Colitis. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49(7):582-588
- Kobayashi 2016** Kobayashi T, Suzuki Y, Motoya S, Hirai F, Ogata H, Ito H, Sato N, Ozaki K, Watanabe M, Hibi T. First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis—results from a multicenter prospective randomized controlled trial and its post hoc analysis. *J Gastroenterol* 2016; 51(3):241-251
- Lam 2014** Lam MC, Bressler B. Vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease: results and implications of GEMINI studies. *Immunotherapy* 2014; 6(9):963-971
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65–W-94.
- Lichtenstein 2017** Lichtenstein GR, Loftus Jr EV, Bloom S, Lawendy N, Friedman G, Zhang H, Wang W, Thorpe AJ, Nduaka C, Su C. OP095 Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in treatment of ulcerative colitis: open-label, long-term extension study. *United European Gastroenterology Journal* 2017, Vol. 5(5S) A1–A16
- Lichtenstein 2017a** Lichtenstein GR, Loftus E, Bloom S, et al. OP095 tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, in the treatment of ulcerative colitis: open-label long-term extension study. *United European Gastroenterology*; October 2017; Barcelona, Spain 2017. pp. 39-40.
- Lichtenstein 2018** Lichtenstein GR, Ciorba MA, Rogler G, Quirk D, Nduaka CI, Pedersen RD, Lawendy N, Chan G, Su C, Panés J. DOP025 Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis: analysis of malignancy rates from the OCTAVE clinical programme
- Lichtenstein 2018a** Lichtenstein GR, Loftus EV, Bloom S, Lawendy N, Chan G, Friedman GS, Zhang H, Wang W, Thorpe AJ, Nduaka CI, Su C. Tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, in the treatment of ulcerative colitis: an interim analysis of an open-label, long-term extension study with up to 4.9 years of treatment. *United European Gastroenterology Journal* 2018, Vol. 6(8S) A135–A747.

- Lu 2004** Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med.* 2004;23(20):3105-3124.
- Mahadevan 2018** Mahadevan U, Dubinsky MC, Su C, Lawendy N, Jones TV, Marren A, Zhang H, Graham D, Clowse MEB, Feldman SR, Baumgart DC. Outcomes of Pregnancies With Maternal/Paternal Exposure in the Tofacitinib Safety Databases for Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269.
- Motoya 2018** Motoya S, Watanabe M, Kim HJ, Kim YH, Han DS, Yuasa H, Tabira J, Isogawa N, Arai S, Kawaguchi I, Hibi T. Corrigendum: Tofacitinib induction and maintenance therapy in East Asian patients with active ulcerative colitis: subgroup analyses from three phase 3 multinational studies. *Intest Res* 2018; 16(3):499-501
- Motoya 2018a** Motoya S, Watanabe M, Kim HJ, Kim YH, Han DS, Yuasa H, Tabira J, Isogawa N, Arai S, Kawaguchi I, Hibi T. Tofacitinib induction and maintenance therapy in East Asian patients with active ulcerative colitis: subgroup analyses from three phase 3 multinational studies. *Intest Res* 2018; 16(2):233-245
- Mshimesh 2017** Mshimesh BAR. Efficacy and safety of adalimumab versus infliximab in patients suffered from moderate to severe active ulcerative colitis. *Asian J Pharm Clin Res* 2017; 10(3):300-307.
- MZ 02/04/2012** 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.
- Naubauer 2009** Naubauer K, Arlukiewicz A, Paradowski L. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease. *Adv Clin Exp Med* 2009; 18(1): 79–83.
- NICE 2012** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix\\_04\\_qualityofcase\\_series\\_form\\_preop.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf). Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.
- NICE 2017** National institute for health and Care excellence. Single technology appraisal (STA). Vedolizumab (Entyvio®) for the treatment of adults with moderate to severe active ulcerative colitis. July 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta342/documents/ulcerative-colitis-moderate-to-severely-active-vedolizumab-id691-evaluation-report-part-22>. Accessed at October 20, 2017.
- Panaccione 2014** Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, van Hoogstraten HJ, Chen AC, Zheng H, Danese S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146(2):392-400.e3
- Panes 2014** Panes J, Su C, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Mamolo C, Healey P. Tofacitinib in active ulcerative colitis: analysis of efficacy based on patient-reported outcomes. *J Crohns Colitis* 2014;8(Suppl 1):S51.
- Panés 2015** Panés J, Su C, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Mamolo C, Healey P. Randomized trial of tofacitinib in active ulcerative colitis: Analysis of efficacy based on patient-reported outcomes. *BMC Gastroenterol* 2015; 15(1)
- Panés 2016** Panés J, Su C, Marren A, et al. Improvement in patient-reported outcomes in 2 Phase 3 studies of tofacitinib in patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2016;10:S283-S284.
- Panés 2017** Panés J., Rubin D.T., Vermeire S., et al. Maintenance of quality of life improvement in a phase 3 study of tofacitinib for patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2017; 152: S601-S602.
- Panés 2018** Panés J, Vermeire S, Lindsay JO, Sands BE, Su C, Friedman G, Zhang H, Yarlas A, Bayliss M, Maher S, et al. Tofacitinib in Patients with Ulcerative Colitis: health-Related Quality of Life in Phase 3 Randomised Controlled Induction and Maintenance Studies. *Journal of crohn's & colitis* 2018; 12(2):145-156.
- Panés 2018a** Panés J, Bressler B, Colombel JF, Lawendy N, Maller E, Zhang H, Woodworth DA, Chan G, Salese L, Su C. P516 Efficacy and safety of tofacitinib retreatment for ulcerative colitis after treatment interruption: Results from the OCTAVE clinical trials.
- Paschos 2018** Paschos P, Katsoula A, Giouleme O, Sarigianni M, Liakos A, Athanasiadou E, Bekiari E, Tsapas A. Tofacitinib for induction of remission in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Annals of Gastroenterology* (2018) 31, 1-11

- Paschos 2018a** Paschos P, Katsoula A, Salanti G, Giouleme O, Athanasiadou E, Tsapas A. Systematic review with network meta-analysis: the impact of medical interventions for moderate-to-severe ulcerative colitis on health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48(11-12):1174-1185
- Pfizer 2014** PFIZER INC. Public Disclosure Synopsis. Protocol A3921063 – 24 November 2014 – Final. Dostępne online pod adresem: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2008-004564-40/1/2700>  
Data ostatniego dostępu: 22.11.2018
- Pfizer 2014a** Pfizer. A multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel-group study of oral CP-690,550 as an induction therapy in subjects with moderate to severe ulcerative colitis, 2014. Available from: <http://www.pfizer.com/sites/default/files/clinical%20trials/csr%20synopsis/A3921063-Public%20Disclosure%20Synopsis%20.pdf> [Accessed April 17, 2018].
- Pfizer 2016** Pfizer. A multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel-group study of oral CP-690,550 as an induction therapy in subjects with moderate to severe ulcerative colitis, 2016. Available from: <http://www.pfizer.com/sites/default/files/clinical%20trials/csr%20synopsis/A3921095%20Public%20Disclosure%20Synopsis.pdf> [Accessed April 17, 2018].
- Pfizer 2016a** PFIZER INC. Public Disclosure Synopsis. Protocol A3921095 – 16 May 2016 - Final  
Dostępne online pod adresem: <https://www.pfizer.com/sites/default/files/clinical%20trials/csr%20synopsis/A3921095%20Public%20Disclosure%20Synopsis.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 22.11.2018
- Pfizer 2017** PFIZER INC. Public Disclosure Synopsis. Protocol A3921096 – 14 February 2017 – Final.  
Dostępne online pod adresem: <https://www.pfizer.com/sites/default/files/clinical%20trials/csr%20synopsis/A3921096%20Public%20Disclosure%20Synopsis.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 22.11.2018
- Probert 2003** Probert CSJ, Hearing SD, Schreiber S, et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut*. 2003;52:998-1002
- Reinisch 2007** Reinisch W, Sandborn WJ, Bala M, et al. Response and remission are associated with improved quality of life, employment and disability status, hours worked, and productivity of patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2007; 13:1135–1140.
- Reinisch 2012** Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Blank M, Lang Y, et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflammatory bowel diseases* 2012; 18(2):201-211
- Rogler 2014** Rogler G. Chronic ulcerative colitis and colorectal cancer. *Cancer Lett*. 2014;345(2):235-41.
- Rutgeerts 2005** Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353(23):2462-2476
- Sandborn 2009** Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Lu J, Horgan K, Rachmilewitz D, Hanauer SB, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology* 2009; 137(4):1250-60; quiz 1520
- Sandborn 2012** Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, Niezychowski W. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2012; 367(7):616-624
- Sandborn 2016** Sandborn WJ, Panes J, Zhang H, Yu D, Niezychowski W, Su C. Correlation between concentrations of fecal calprotectin and outcomes of patients with ulcerative colitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology*. 2016;150:96-102.
- Sandborn 2016a** Sandborn WJ, Sands BE, D’Haens GR, et al. Efficacy and safety of oral tofacitinib as induction therapy in patients with moderate to severe ulcerative colitis: results from 2 Phase 3 randomized controlled trials. *Gastroenterology* 2016;150(Suppl 1):S157.

- Sandborn 2016b** Sandborn WJ, Danese S, Panés J, et al. Onset of efficacy of tofacitinib for induction therapy in patients with active ulcerative colitis in two multinational, phase 3 clinical trials. *United European Gastroenterol J* 2016;4:A441.
- Sandborn 2017** Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, Danese S, Feagan BG, Reinisch W, Niezychowski W, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England journal of medicine* 2017; 376(18):1723-1736
- Sandborn 2018** Sandborn WJ, Panes J, D'Haens GR, Sands BE, Su C, Moscariello M, Jones T, Pedersen R, Friedman GS, Lawendy N, Chan G. Safety of Tofacitinib for Treatment of Ulcerative Colitis, Based on 4.4 Years of Data From Global Clinical Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018.
- Sands 2007** Sands B, Feagan B, Yan S, et al. Improvement in health-related quality of life in infliximab-treated moderate-to-severe active ulcerative colitis patients: Improvement overall and by baseline disease activity. *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 13:648.
- Sands 2016** Sands B, D'Haens G, Sandborn WJ, et al. Tofacitinib has induction efficacy in moderately to severely active ulcerative colitis, regardless of prior TNF inhibitor therapy. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:S261.
- Sands 2018** Sands BE, Moss AC, Armuzzi A, Marshall JK, Lindsay JO, Sandborn WJ, Danese S, Tsilkos K, Lawendy N, Zhang H, Friedman GS, Chan G, Krichbaum DW, Su C. Efficacy and safety of dose escalation to tofacitinib 10 mg BID for patients with ulcerative colitis following loss of response on tofacitinib 5 mg BID maintenance therapy: results from OCTAVE Open. Presentation Number: Sa1761
- Sharif 2013** Sharif M, Janjua Sharif FN, Hesham A, et al. Systematic Reviews Explained: AMSTAR – How to Tell the Good From the Bad and the Ugly. *Oral Health And Dental Management.* 2013;12(1):9-13.
- Shea 2007** Shea B, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology.* 2007;7(10).
- Shea 2007a** Shea BJ, Bouter LM, Peterson J, et al. External Validation of a Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR). *PLoS ONE.* 2007;2(12):e1350.
- Shea 2009** Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2009;62:1013-1020.
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008. Dostęp on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Singh 2018** Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47(2):162-175
- Trigo-Vicente 2018** Trigo-Vicente C, Gimeno-Ballester V, Garcia-Lopez S, Lopez-Del Val A. Systematic review and network meta-analysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Int J Clin Pharm* 2018; 40(6):1411-1419
- Walsh 2014** Walsh AJ, Ghosh A, Brain AO, Buchel O, Burger D, Thomas S, White L, Collins GS, Keshav S, Travis SP. Comparing disease activity indices in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2014;8(4):318-25.
- Wells 2009** Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- Wells 2012** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostęp on-line pod adresem: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp). Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.
- White 2018** White JR, Phillips F, Monaghan T, Fateen W, Samuel S, Ghosh S, Moran GW. Review article: novel oral-targeted therapies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47(12):1610-1622
- WHO-UMC 2018** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Center, WHO Collaborating Center for International Monitoring. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.vigiaccess.org/> Data ostatniego dostępu: 18.12.2018

- 
- Winthrop 2018** Winthrop KL, Melmed GY, Vermeire S, Long MD, Chan G, Pedersen RD, Lawendy N, Thorpe AJ, Nduaka CI, Su C. Herpes Zoster Infection in Patients With Ulcerative Colitis Receiving Tofacitinib. *Inflamm Bowel Dis* 2018
- Winthrop 2018a** Winthrop KL, Loftus Jr. EV, Baumgart DC, Reinisch W, Thorpe AJ, Nduaka CI, Lawendy N, Chan G, Pedersen RD, Friedman GS, Su C. P487 Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis: Analysis of infection rates from the OCTAVE clinical programme