



IGNORANTIA NOCET

Stelara[®] (ustekinumab) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
Janssen-Cilag Polska sp. z o.o.

Warszawa, 17.11.2020 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

Analiza kliniczna została zaktualizowana 30 września 2020 roku wskutek zmian w *Wykazie leków refundowanych* obowiązującym od 1 września 2020 roku, zgodnie z którym tofacytynib został objęty refundacją w ramach programu lekowego B.55. „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”. W związku z powyższym w niniejszej analizie w wersji 1.0 aktualizacji ulega zestaw komparatorów, tj. tofacytynib opisywany jest jako pełnoprawny komparator dla wnioskowanej technologii. Pierwotnie analiza w wersji 0.9 została zakończona 8 maja 2020 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Ocena homogeniczności badań; • Opracowywanie wyników i wniosków; • Opis ograniczeń i dyskusji; • Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Opis przeglądów systematycznych; • Opracowywanie wyników; • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena homogeniczności badań.

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Janssen-Cilag Polska sp. z o.o., która finansowała pracę. Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	11
1. Cel analizy.....	18
2. Metodyka.....	18
3. Przegląd systematyczny – porównanie bezpośrednie.....	20
3.1. Źródła danych	20
3.2. Selekcja odnalezionych badań	21
3.3. Ocena jakości badań.....	21
3.4. Strategia wyszukiwania	22
3.5. Kryteria włączania i wykluczenia badań	23
3.6. Badania włączone	25
3.6.1. Opracowania wtórne	28
3.6.2. Badania pierwotne	29
3.6.3. Dodatkowe publikacje	31
3.7. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	31
4. Przegląd systematyczny – porównanie pośrednie (NMA)	34
4.1. Źródła danych	34
4.2. Selekcja odnalezionych badań	35
4.3. Ocena jakości badań.....	35
4.4. Strategia wyszukiwania	35

4.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	37
4.6. Badania włączone	39
4.6.1. Charakterystyka oraz ocena homogeniczności włączonych badań pierwotnych	41
4.7. Punkty końcowe	65
4.8. Ocena jakości informacji	74
4.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	77
5. Ekstrakcja danych	82
6. Ocena skuteczności UST na podstawie NMA.....	84
6.1. Odpowiedź kliniczna	85
6.1.1. Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego	85
6.1.2. Chorzy po niepowodzeniu leczenia biologicznego.....	86
6.2. Remisja kliniczna	87
6.2.1. Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego	87
6.2.2. Chorzy po niepowodzeniu leczenia biologicznego.....	88
6.3. Wygojenie błony śluzowej	89
6.3.1. Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego	89
6.3.2. Chorzy po niepowodzeniu leczenia biologicznego.....	90
7. Długoterminowa ocena skuteczności UST	90
7.1. Remisja objawów podmiotowych.....	91
7.2. Remisja objawów podmiotowych bez konieczności stosowania kortykosteroidów	92

7.3. Remisja objawów podmiotowych w 44. i 92. tygodniu leczenia podtrzymującego	93
7.4. Remisja kliniczna w częściowej skali Mayo bez konieczności stosowania kortykosteroidów	94
7.5. Remisja kliniczna w częściowej skali Mayo w 44. i 92. tygodniu leczenia podtrzymującego.....	94
7.6. Brak konieczności stosowania kortykosteroidów	95
7.7. Zmiana średniej dawki kortykosteroidów	96
8. Dodatkowe podsumowanie skuteczności UST na podstawie badania randomizowanego	96
9. Ocena bezpieczeństwa UST względem PLC na podstawie badania randomizowanego	98
9.1. Zgony.....	98
9.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	99
9.3. Zdarzenia niepożądane.....	110
9.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia	115
10. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa UST	118
10.1. Zgony.....	118
10.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	118
10.3. Zdarzenia niepożądane.....	119
11. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	120
12. Zestawienie profili bezpieczeństwa ustekinumabu i komparatorów na podstawie ChPL.....	121
13. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	136

13.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL Stelara®	136
13.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności	136
13.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.....	140
13.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych.....	141
13.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC	144
13.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA 2019	146
13.3.1. Ostrzeżenia i środki ostrożności.....	146
13.3.2. Zdarzenia/działania niepożądane	149
13.3.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatu FDA 2013.....	151
13.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatu <i>URPLW MiPB 2014</i>	151
13.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	152
13.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	153
14. Ograniczenia.....	155
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	159
16. Dyskusja	164
17. Załączniki	173
17.1. Ocena jakości życia dla porównania UST względem PLC na podstawie badania randomizowanego.....	173
17.1.1. Wynik kwestionariusza IBDQ	174
17.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	175
17.3. Strategie wyszukiwania w bazach głównych	175
17.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	177

17.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	178
17.6. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	184
17.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	186
17.8. Dane wejściowe do NMA	200
17.9. Skale oceny jakości badań.....	205
17.10. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych	211
17.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	212
18. Spis tabel	214
19. Spis rysunków	219
20. Bibliografia.....	220

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADA	adalimumab
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AMSTAR 2	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
b/d	brak danych
BCG	<i>Bacillus Calmette-Guérin</i> – szczepionka przeciwko gruźlicy
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChLC	Choroba Leśniowskiego-Crohna
CHMP	ang. <i>The Committee for Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CrI	ang. <i>credible interval</i> – przedział wiarygodności
DIC	ang. <i>deviance information criterion</i> – dewiacyjny kryterium informacyjne
ECCO	ang. <i>The European Crohn's and Colitis Organisation</i> – Europejska Organizacja Choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GOL	golimumab
HBV	<i>Hepatitis B Virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
i.v.	ang. <i>intravascular</i> – dożylnie
IBD	ang. <i>inflammatory bowel disease</i> – nieswoiste zapalenie jelit
IBDQ	ang. <i>inflammatory bowel disease questionnaire</i> – kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IgA	immunoglobulina A
INF	infliksymab
IRR	ang. <i>infusion-related reactions</i> – reakcje związane z wlewem
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
kw	ang. <i>keywords</i> – słowa kluczowe

Skrót	Rozwinięcie
LOCF	ang. <i>last observation carried forward</i> – wynik ostatniej obserwacji
m.c.	masa ciała
MCMC	ang. <i>Markov Chain Monte Carlo</i> – metoda symulacyjna Monte Carlo łańcuchami Markowa
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
n/o	nie obliczano
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa
NNH	ang. <i>number needed to harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed to treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PASS	ang. <i>Post-authorisation Safety Study</i> – badanie dotyczące oceny bezpieczeństwa po dopuszczeniu leku do obrotu
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
Pr	prawdopodobieństwo
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSOLAR	ang. <i>Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry</i> – badanie obserwacyjne/rejestr z udziałem chorych na łuszczycę
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa
PUVA	ang. <i>Psoralen Ultra-Violet A</i> – metoda fotochemioterapii
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RMP	ang. <i>risk management plan</i> – plan zarządzania ryzykiem

Skrót	Rozwinięcie
RPLS	ang. <i>Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome</i> – zespół tylnej odwracalnej encefalopatii
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnice
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SUCRA	ang. <i>The surface under the cumulative ranking curve</i> – powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNF-alfa	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – czynnik martwicy nowotworu alfa
TOF	tofacytynib
UCSS	ang. <i>ulcerative colitis symptom score</i> – skala objawów wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UST	ustekinumab
WED	wedolizumab
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego
ZP	zatorowość płucna
ZŻG	zakrzepica żył głębokich
ŻChZZ	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Stelara® (ustekinumab) stosowanego w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych, u których odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii biologicznych lub występują przeciwwskazania medyczne do zastosowania tych terapii wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.

POPULACJA	<p>Dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG). Pełna charakterystyka populacji docelowej została opisana zapisami wnioskowanego programu lekowego.</p> <p>Mając na uwadze różny status chorych względem wcześniej stosowanych terapii w analizie zostaną uwzględnione następujące podgrupy chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po niepowodzeniu leczenia standardowego; • po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym lekiem z programu lekowego B.55 (<i>(Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)</i>)¹.
INTERWENCJA	<p>Ustekinumab (UST) w dawkowaniu zgodnym z zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>
KOMPARATOR²	<p>Leki biologiczne finansowane w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) infliksymab (INF) w dawkowaniu zgodnym z zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego; 2) wedolizumab (WED) w dawkowaniu zgodnym z zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego;

¹ta podgrupa chorych będzie dalej nazywana „po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym lekiem z PL”

²kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

	<p>3) tofacytynib (TOF) w dawkowaniu zgodnym z zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Dowolny w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparatory.</p> <p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.</p>
<p>PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p><u>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji</u> tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia; • odpowiedź kliniczna; • remisja kliniczna; • wygojenie błony śluzowej; • wyniki badań endoskopowych i histologicznych; • wynik w skali Mayo; • stosowanie kortykosteroidów; • parametry laboratoryjne; • profil bezpieczeństwa.
<p>METODYKA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji); • Badania, w których udział brało ≥ 10 chorych z populacji docelowej w grupie. • Publikacje pełnotekstowe i abstrakty konferencyjne³. • Publikacje w językach: polskim i angielskim
<p>BADANIA</p>	<p>W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 5 przeглядów systematycznych (AGA 2020a, Danese 2020, Singh 2020, Welty 2020, BSG 2019) spełniających kryterium populacji i interwencji.</p> <p>Do analizy włączono randomizowane, podwójnie zaślepiene badanie UNIFI (publikacja Sands 2019, dokument EMA 2019), w którym przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania UST względem PLC w populacji dorosłych chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim.</p> <p>Ponadto w trakcie przeglądu systematycznego zidentyfikowano badanie UNIFI-LTE (abstrakty konferencyjne Peyrin-Biroulet 2020, Sands 2020, Sands 2019), będące przedłużeniem badania UNIFI.</p>

³do analizy włączane będą materiały konferencyjne, w przypadku, gdy będą zawierały dodatkowe dane dla dłuższego okresu obserwacji względem publikacji pełnotekstowej (uzupełniająca ocena długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W przypadku braku publikacji pełnotekstowej dla danego badania spełniającego kryterium włączenia do analizy do raportu włączane będą abstrakty konferencyjne dla tego badania.

SKUTECZNOŚĆ

Wyniki z tego badania stanowią cenne źródło informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania UST w dłuższym horyzoncie czasowym (92 tyg. w przypadku oceny skuteczności oraz 96 tyg. dla oceny bezpieczeństwa).

W wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z wybranymi komparatorami, natomiast podstawę analizy porównawczej UST względem komparatorów stanowią wyniki metaanalizy sieciowej.

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

Ocena skuteczności leczenia ustekinumabem na podstawie metaanalizy sieciowej

W przypadku **odpowiedzi klinicznej** na leczenie indukcyjne u chorych bez odnotowanego niepowodzenia leczenia biologicznego, prawdopodobieństwo, że leczenie UST wiąże się z wyższą skutecznością niż leczenie WED i TOF wynosiło odpowiednio 63% i 84%. Dla rocznego okresu obserwacji wykazano przewagę UST nad INF (Pr=99,43%) oraz TOF (Pr=99,34%) w zakresie częstości występowania odpowiedzi klinicznej u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego. Wyniki porównania z WED świadczą natomiast o prawdopodobnie wyższej skuteczności UST (Pr=91,35%). U chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa prawdopodobieństwa uzyskane dla porównań częstości występowania odpowiedzi klinicznej dla okresu indukcji wynosiły 56% dla UST vs TOF oraz 78% dla UST vs WED. Ponownie, dla dłuższego okresu obserwacji wartości prawdopodobieństw są o wiele wyższe (ponad 80% dla każdego z porównań).

Wyniki dla **remisji klinicznej** w okresie indukcji dla chorych po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego nie wskazują na przewagę UST względem komparatorów. Niskie wartości prawdopodobieństw (Pr) względem INF można wytłumaczyć mechanizmem jego działania, tj. remisja u chorych leczonych INF uzyskiwana jest stosunkowo szybko, ale efekt działania leku nie utrzymuje się w dłuższej perspektywie. Potwierdzają to wyniki dla dłuższego okresu (1 rok) obserwacji, gdzie uzyskano wysokie wartości Pr (od ok. 84% w przypadku porównania UST vs WED do ok. 92% dla porównania vs INF). Zatem, zwłaszcza w przypadku porównania z INF, prawdopodobieństwo przewagi UST w odniesieniu do występowania remisji klinicznej jest wysokie.

W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa nie wykazano wyższości UST nad terapią TOF w zakresie indukcji remisji klinicznej, natomiast w przypadku porównania z WED wykazano prawdopodobną przewagę leczenia UST (prawdopodobieństwo przewagi UST wynosiło 86%). Dla częstości występowania remisji klinicznej u chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa w okresie obserwacji wynoszącym 1 rok nie odnotowano przewagi UST nad WED (Pr=48,53%), natomiast w przypadku porównania z TOF wartość Pr wynosiła ok.

61%. Brak wykazanej przewagi terapii UST nad WED może być związany z faktem, iż część chorych w badaniu UNIFI dla UST była wcześniej przeleczona inhibitorem TNF-alfa oraz wedolizumabem – populację w tym badaniu można uznać zatem za bardziej oporną na leczenie niż w pozostałych badaniach.

U chorych wcześniej nieleczonych biologicznie lub bez odnotowanego niepowodzenia leczenia biologicznego nie wykazano przewagi ustekinumabu względem komparatorów w zakresie częstości uzyskania **wygojenia błony śluzowej** w okresie leczenia indukcyjnego. W rocznym okresie obserwacji wysokie wartości Pr (od ok. 82% vs INF do ok. 96% vs TOF) świadczą na korzyść terapii UST. W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa wysokie prawdopodobieństwo równe 93% oznacza, że terapia UST jest najprawdopodobniej bardziej skuteczna niż terapia WED. W przypadku porównania z TOF nie wykazano przewagi interwencji badanej.

Ocena jakości życia na podstawie badania UNIFI

Po 8 tygodniach leczenia, średnia zmiana **wyniku kwestionariusza IBDQ** względem wartości początkowych była istotnie statystycznie większa w grupie UST niż w grupie kontrolnej (placebo) i wynosiła odpowiednio 35,0 pkt i 16,1 pkt. W fazie leczenia podtrzymującego u chorych stosujących UST odnotowano dalszą poprawę jakości życia.

Długoterminowa ocena skuteczności leczenia ustekinumabem na podstawie badania UNIFI-LTE w populacji ogólnej

W badaniu *UNIFI-LTE* w zależności od przyjętego sposobu analizy danych częstość występowania **remisji objawów** podmiotowych w 92 tygodniu wynosiła ok. 65-79%. Istotne jest, że remisja objawów podmiotowych utrzymała się u 77% chorych, u których odnotowano ją po 44 tygodniach terapii podtrzymującej, co świadczy o długotrwałej korzyści terapeutycznej. Częstość występowania remisji objawów podmiotowych bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 92. tygodniu wśród chorych stosujących kortykosteroidy na początku okresu leczenia podtrzymującego wynosiła 50-57,4% chorych.

Remisja kliniczna w częściowej skali Mayo utrzymała się u 77% chorych, u których odnotowano ją po 44 tygodniach leczenia podtrzymującego. To świadczy o utrzymującej się korzyści terapeutycznej. Remisja kliniczna w częściowej skali Mayo bez konieczności stosowania kortykosteroidów w ocenie niezależnej od zwiększenia dawki UST po 56. tygodniu wystąpiła u 61% wszystkich chorych oraz u ok. 53% chorych przyjmujących kortykosteroidy na początku okresu leczenia podtrzymującego.

W 92. tygodniu badania *UNIFI-LTE* (przy założeniu, że zwiększenie dawki UST oznacza niepowodzenie leczenia) u ok. 91% chorych **nie stwierdzono konieczności stosowania kortykosteroidów.**

BEZPIECZEŃSTWO

W ramach NMA nie była wykonywana analiza bezpieczeństwa z uwagi na fakt, iż metaanaliza sieciowa nie jest odpowiednim narzędziem oceny profilu bezpieczeństwa m.in. ze względu na różnice w definicjach populacji chorych otrzymujących PLC w

poszczególnych badaniach (różnice są przyczyną braku homogeniczności ramion PLC – różna skuteczność interwencji i ekspozycja na lek może skutkować fałszywymi wnioskami dot. profilu bezpieczeństwa).

Ocena bezpieczeństwa leczenia ustekinumabem względem placebo na podstawie badania randomizowanego UNIFI w populacji ogólnej

Zgon odnotowano tylko u jednego chorego w grupie otrzymującej UST w okresie leczenia indukcyjnego (zdarzenie niezwiązane z terapią ustekinumabem). Natomiast do 44. tygodnia leczenia podtrzymującego nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem występowały u ok. 3% chorych z grupy stosującej UST vs ok. 7% chorych z grupy PLC podczas leczenia indukcyjnego, a różnica była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Podczas leczenia podtrzymującego natomiast obserwowano zbliżony odsetek chorych w grupie badanej i kontrolnej, u których odnotowano wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

Zdarzenia niepożądane ogółem podczas leczenia indukcyjnego zaobserwowano u podobnego odsetka chorych (u ok. 51% chorych z grupy otrzymującej UST i u 48% chorych z grupy otrzymującej PLC). Dla większości obserwowanych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano znamiennych różnic pomiędzy grupami, jedynie w przypadku bólu jamy ustnej i gardła różnica była istotna statystycznie na korzyść grupy kontrolnej dla okresu indukcji, a dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania przyjmowania zaplanowanego leczenia w okresie terapii podtrzymującej oraz zdarzeń związanych z objawami WZJG (zarówno w indukcji, jak i w okresie podtrzymania) różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. W czasie leczenia podtrzymującego zdarzenia niepożądane występowały zazwyczaj rzadziej w grupie stosującej ustekinumab, w porównaniu do grupy kontrolnej jednak różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Długoterminowa ocena bezpieczeństwa leczenia ustekinumabem na podstawie badania UNIFI-LTE w populacji ogólnej

W badaniu *UNIFI-LTE* dane na temat bezpieczeństwa interwencji badanej zbierano przez 52 tygodnie – w okresie od 44. tygodnia do 96. tygodnia badania. W tym czasie nie odnotowano żadnego przypadku **zgonu**.

Ciężkie **zdarzenia niepożądane** ogółem wystąpiły u 5% chorych, a ciężkie zakażenia u ok. 3% chorych. Wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądane dotyczyło ok. 67% chorych. Zakażenia ogółem występowały z częstością ok. 43%. Nowotwór wystąpił u jednego chorego (nieczerniakowy rak skóry).

Opisowe porównanie bezpieczeństwa względem komparatorów

Na podstawie zestawienia danych z Charakterystyk Produktów Leczniczych wykazano, że wśród chorych stosujących

	<p>ustekinumab, odnotowano mniejszą liczbę działań niepożądanych (odnotowanych zarówno w ramach badań klinicznych, jak i zgłoszonych po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek) niż w przypadku komparatorów. Ponadto należy odnotować, że w przeglądzie systematycznym <i>Singh 2020</i> wskazuje się na wyższość ustekinumabu nad tofacytynibem w zakresie profilu bezpieczeństwa.</p>
<p>OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA</p>	<p>W dokumencie <i>EMA 2019</i> wskazano, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Stelara® w analizowanej populacji chorych oceniono jako pozytywny.</p>
<p>DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p>	<p>Analiza dokumentów opublikowanych przez EMA i FDA wskazuje, iż podczas terapii UST należy mieć na uwadze możliwość wystąpienia zakażeń, nowotworów, układowych i oddechowych reakcji nadwrażliwości, ciężkich zmian skórnych, zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii oraz niezakaźnego zapalenia płuc.</p> <p>Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń raportowanych w bazach ADRReports i WHO UMC należały zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach, zaburzeń żołądka i jelit.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczącej oceny skuteczności potwierdzają korzyści płynące ze stosowania ustekinumabu u dorosłych chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Uzupełniająca ocena skuteczności opracowana na podstawie wyników badania <i>UNIFI-LTE</i> wskazuje na korzystny efekt leczenia utrzymujący się w dłuższej perspektywie czasu, m.in. w zakresie remisji objawów podmiotowych i remisji w częściowej skali Mayo.</p> <p>Analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, iż podanie UST nie wiąże się ze zwiększeniem częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanym ogółem, a stosunek korzyści do ryzyka pozostaje pozytywny.</p> <p>Uwzględniając przewlekły i postępujący charakter choroby znacznie obniżającej jakość życia stwierdzono, iż uzyskane wyniki wskazują na istotne klinicznie korzyści płynące z zastosowania ustekinumabu w praktyce klinicznej i można go uznać za skuteczną metodę leczenia chorych na WZJG. Ustekinumab jako nowa opcja terapeutyczna w leczeniu WZJG o korzystnych wynikach skuteczności i w dłuższym okresie obserwacji odznaczająca się dobrym profilem bezpieczeństwa może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą u chorych, którzy doświadczyli niepowodzenia terapii standardowej oraz po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym lekiem z PL.</p> <p>Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne informacje, uznano, iż zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego Stelara® w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita</p>

grubego w ramach programu lekowego B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51).

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*) celem analizy klinicznej dla leku Stelara® (UST, ustekinumab), stosowanego w leczeniu chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

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

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

- metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6.0. [Higgins 2019].*

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

- porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/nie mniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;

- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- wskazania źródeł finansowania badania;
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja ds. Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny – porównanie bezpośrednie

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

3.1. Źródła danych

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

- Medline (przez Pubmed);
- Embase (przez Ovid);
- The Cochrane Library.

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ustekinumabu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne:

EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków⁴ (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów, a także w celu wykonania uzupełniającej identyfikacji danych naukowych skorzystano z wyszukiwarek internetowych.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków ██████████. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka ██████████ na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

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

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2019].

W załączniku 17.9 przedstawiono wzory skal.

⁴ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz interwencji badanej (ustekinumab). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiało wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ot – tytuł oryginalny, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

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

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

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla ustekinumabu w leczeniu chorych na WZJG, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku oraz populacji docelowej.

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 17.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 17.4.

3.5. Kryteria włączania i wykluczenia badań

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

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

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

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG). Pełna charakterystyka populacji docelowej została opisana zapisami wnioskowanego programu lekowego.</p> <p>Do analizy włączano badania, w których przedstawiono wyniki z uwzględnieniem podziału na dwie podgrupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po niepowodzeniu leczenia standardowego; • po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym lekiem z PL. <p>Komentarz (1): mając na uwadze możliwość odnalezienia nielicznych opracowań wtórnych dot. analizowanych podgrup chorych, zdecydowano o uwzględnieniu badań przeprowadzonych w populacji ogółem, niezależnie od</p>	<p>Inna niż wymieniona.</p> <p>Nie będą włączane badania, w których uczestniczyły tylko populacje obejmujące inne grupy etniczne, nieuwzględniające rasy kaukaskiej – odpowiedź na leczenie może być zróżnicowana w zależności od pochodzenia etnicznego [Permpoon 2016]. Wniosek dotyczy objęcia refundacją interwencji badanej w Polsce,</p>

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	wcześniej stosowanej terapii (leczenie standardowe/leczenie biologiczne).	zatem uznano, że chorzy rasy innej niż kaukaska nie stanowią grupy reprezentatywnej w niniejszej analizie.
Interwencja	Ustekinumab (UST) w dawkowaniu zgodnym z zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.	Inna niż wymieniona.
Komparatory ⁵	Leki biologiczne finansowane w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego: <ol style="list-style-type: none"> 1) wedolizumab (WED) w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego; 2) infliksymab (INF) w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego; 3) tofacytynib (TOF) w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego. 	Nie zgodny z założeniami.
	Dowolny w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparatory.	
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia; • odpowiedź kliniczna; • remisja kliniczna; • wygojenie błony śluzowej; • wyniki badań endoskopowych i histologicznych; • wynik w skali Mayo; • stosowanie kortykosteroidów; • parametry laboratoryjne; • profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założeniami.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe, badania, w których udział wzięło mniej niż 10 chorych lub inna niezgodna z założeniami.
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne w których udział wzięło ≥ 10 chorych (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ⁶)	

⁵ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

⁶ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje pełnotekstowe i abstrakty konferencyjne w językach: polskim i angielskim. Komentarz (1): Do analizy włączane będą materiały konferencyjne, w przypadku, gdy będą zawierały dodatkowe dane dla dłuższego okresu obserwacji względem publikacji pełnotekstowej (uzupełniająca ocena długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W przypadku braku publikacji pełnotekstowej dla danego badania spełniającego kryteria włączenia do analizy do raportu włączane będą abstrakty konferencyjne dla tego badania.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	
Interwencja	Jak w bazach głównych.	
Komparator	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nie oceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Komparator	n/d (nie dotyczy)	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 634 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 41 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 349 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której odnaleziono 1 publikację;

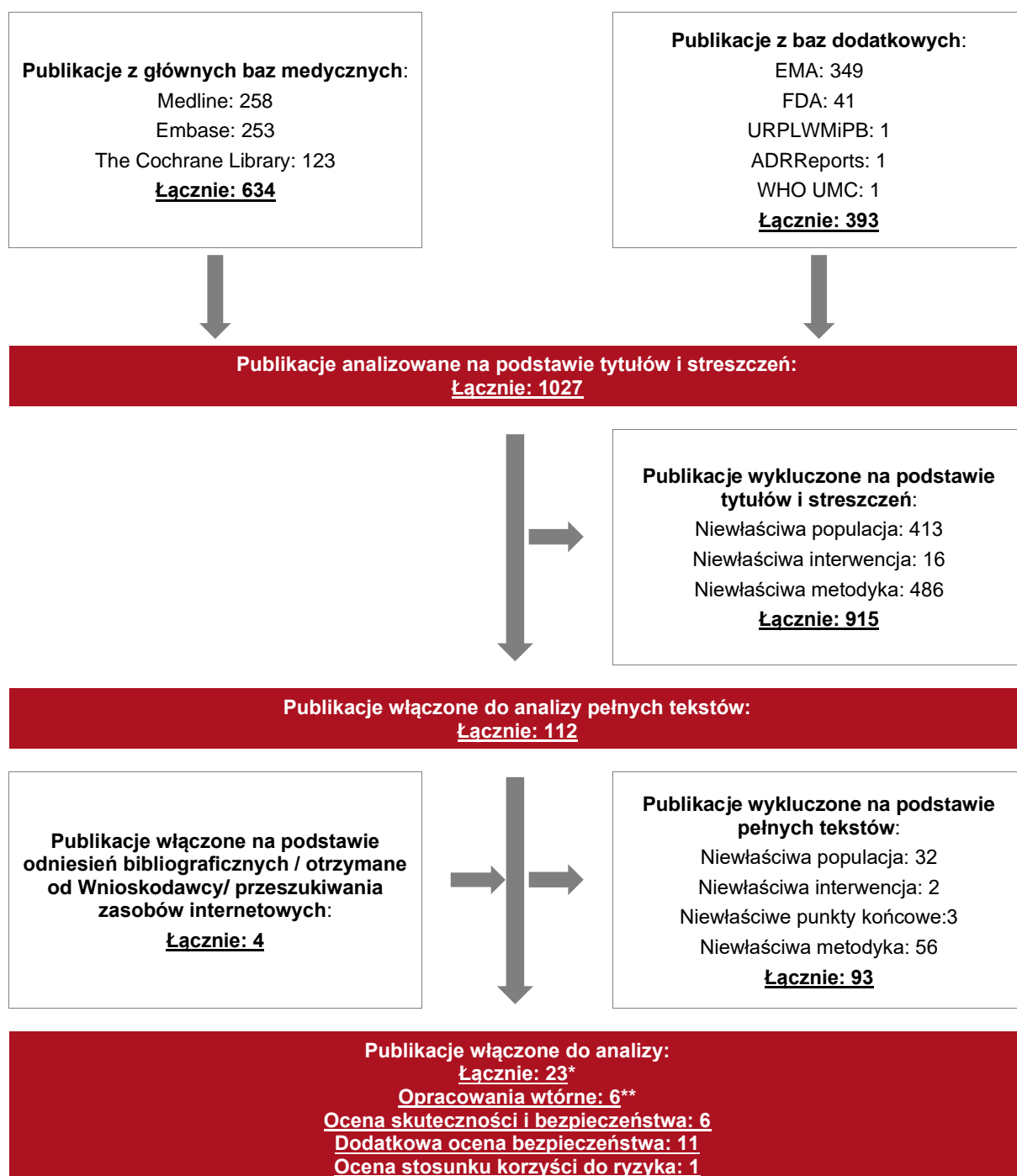
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;
- stronę internetową WHO UMC⁷, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 23 publikacje.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (**Rysunek 1**). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 17.7.

⁷centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



*dokument EMA 2019 uwzględniono zarówno w ocenie bezpieczeństwa, jak i w ocenie stosunku korzyści do ryzyka

**w tym publikacja związana z przeglądem systematycznym AGA 2020a, tj. wytyczne AGA 2020

3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 5 przeglądów systematycznych (AGA 2020a, Danese 2020, Singh 2020, Welty 2020, BSG 2019) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Do analizy zostały włączone trzy przeglądy systematyczne z metaanalizą (AGA 2020a, Singh 2020, Welty 2020) oraz dwa przeglądy systematyczne bez metaanalizy (Danese 2020, BSG 2019). Przegląd Singh 2020 spełniał 5 z 5 możliwych kryteriów systematyczności Cook, a pozostałe z analizowanych przeglądów spełniały 4 z 5 możliwych kryteriów systematyczności Cook. Dokonana za pomocą skali AMSTAR 2 ocena włączonych do analizy przeglądów systematycznych wykazała, że 3 z nich (AGA 2020a, Danese 2020, BSG 2019) były bardzo niskiej jakości oraz 2 (Singh 2020, Welty 2020⁸) były przeglądami o niskiej jakości.

Celem odnalezionych przeglądów była przede wszystkim ocena skuteczności stosowania dostępnych opcji terapeutycznych (w tym ustekinumabu) w leczeniu chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Wnioski autorów włączonych przeglądów systematycznych dotyczące interwencji badanej są zbliżone – stosowanie ustekinumabu korzystnie wpływa m.in. na osiągnięcie odpowiedzi i remisji klinicznej u chorych na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Wyniki metaanalizy sieciowej wykonanej przez autorów przeglądu Singh 2020 wskazują na **najwyższą skuteczność terapii ustekinumabem** (oraz tofacytynibem) **w zakresie indukcji remisji u chorych po niepowodzeniu leczenia infliksymabem** – wykazano także **wyższą skuteczność tych interwencji w porównaniu z wedolizumabem lub adalimumabem**. Podobnie sugerują wyniki metaanalizy sieciowej autorów przeglądu systematycznego Welty 2020 w zakresie indukcji remisji dla podgrupy chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa – **prawdopodobieństwo, że leczenie ustekinumabem wiąże się z wyższą skutecznością niż leczenie wedolizumabem wyniosło 86%**. Dodatkowo autorzy przeglądu Singh 2020 wskazują na **wyższosc ustekinumabu nad tofacytynibem w zakresie profilu bezpieczeństwa**. Przegląd BSG 2019

⁸należy jednak pamiętać, że ocena AMSTAR 2 odnosi się jedynie do kwestii opisowych przeglądów systematycznych (np. przedstawienia przez autorów listy publikacji włączonych/wykluczonych). W niniejszej analizie jakość badań włączonych do NMA oraz ich charakterystyka zostały ocenione niezależnie od autorów publikacji Welty 2020 oraz wskazują na wysoką jakość dowodów wykorzystanych do NMA.

stanowi jednocześnie wytyczne postępowania klinicznego, w którym przytoczone zostały wyniki badania *UNIFI* na podstawie wówczas dostępnych materiałów konferencyjnych. Wskazano na **wyższość leczenia UST względem PLC w podgrupach chorych: po niepowodzeniu leczenia standardowego lub po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa** oraz zwrócono uwagę na fakt, że u chorych leczonych wcześniej biologicznie odnotowano niepowodzenie dwóch grup leków biologicznych – inhibitorów TNF-alfa oraz wedolizumabu, co powinno być brane pod uwagę przy interpretacji wyników badania. Na podstawie danych z badania *UNIFI* autorzy przeglądu *Danese 2020* stwierdzili, że **ustekinumab może być brany pod uwagę jako pierwsza opcja leczenia biologicznego po niepowodzeniu konwencjonalnej terapii lub jako ważna alternatywa dla chorych, u których nie powiodło się leczenie inhibitorami TNF-alfa i/lub wedolizumabem.**

W przeglądzie *AGA 2020a* wskazano, że w zintegrowanych analizach bezpieczeństwa na podstawie badań II/III fazy dla UST stosowanego w leczeniu chorych na łuszczycę, łuszczycowe zapalenie stawów i chorobę Leśniowskiego-Crohna, częstość występowania nowotworów złośliwych (z wyjątkiem raka skóry innego niż czerniak) była niska i porównywalna wśród chorych leczonych ustekinumabem i chorych otrzymujących placebo. Wskazano także, że ryzyko ciężkiego zakażenia w przypadku monoterapii UST jest niższe niż w przypadku inhibitorów TNF-alfa. Należy zauważyć, że ustekinumab od lat stosowany jest w leczeniu łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów oraz choroby Crohna. Wnioski ze wspomnianej publikacji potwierdzają, że UST można uznać za lek cechujący się korzystnym profilem bezpieczeństwa.

Podsumowując, według obecnie dostępnych danych sugeruje się, że ustekinumab stanowi nową obiecującą opcję terapeutyczną u chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 17.5 oraz 17.6.

3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *UNIFI* (publikacja *Sands 2019*), w którym przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania UST względem PLC w populacji dorosłych chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim. Konstrukcja badania *UNIFI* jest złożona i w uproszczeniu obejmuje okres indukcji, w którym stosowano dwie różne dawki UST (ok. 6 mg/kg masy

ciała i.v.⁹ oraz 130 mg i.v.) lub PLC, a następnie przeprowadzano ponowną randomizację chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne w 8. tyg. do grup stosujących terapię UST (w dawce podskórnej wynoszącej 90 mg co 12 tyg. lub co 8 tyg.¹⁰) lub PLC w ramach leczenia podtrzymującego. Ponadto w badaniu uczestniczyli chorzy, którzy kontynuowali leczenie po indukcji, lecz nie zostali poddani ponownej randomizacji do leczenia podtrzymującego. W ramach populacji niezrandomizowanej utworzono dwie kohorty: chorych, którzy mieli opóźnioną odpowiedź na UST podczas indukcji otrzymujących UST 90 mg s.c. co 8 tyg. w ramach leczenia podtrzymującego oraz kohortę chorych, którzy podczas indukcji odpowiedzieli na PLC i.v. otrzymujących PLC s.c. w ramach leczenia podtrzymującego). Okres obserwacji w badaniu łącznie wynosił 52 tygodnie (8 tygodni leczenia indukcyjnego + 44 tygodnie leczenia podtrzymującego). Wyniki uzupełniono o dodatkowe dane do badania *UNIFI* z publikacji *EMA 2019*.

Ponadto w trakcie przeglądu systematycznego zidentyfikowano badanie *UNIFI-LTE*, będące przedłużeniem badania *UNIFI*. W badaniu tym wyniki przedstawiono ogółem (a nie w podgrupach ze względu na wcześniej stosowane terapie) niemniej jednak wyniki z tego badania stanowią cenne źródło informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania UST w dłuższym horyzoncie czasowym (92 tyg. w przypadku oceny skuteczności oraz 96 tyg. dla oceny bezpieczeństwa¹¹). Z tego powodu zdecydowano się przedstawić wyniki z badania *UNIFI-LTE* dla populacji ogólnej na podstawie dostępnych materiałów konferencyjnych (abstrakty konferencyjne *Peyrin-Biroulet 2020*, *Sands 2020*, *Sands 2019*). Wszyscy chorzy, którzy ukończyli 44. tydzień leczenia podtrzymującego w badaniu *UNIFI* spełniali kryteria włączenia do przedłużonej fazy badania. Po 44. tygodniu nastąpiło odśledzenie grupy chorych otrzymujących PLC w badaniu *UNIFI*, co było równoznaczne z zakończeniem uczestnictwa w badaniu. Od 56. tygodnia w badaniu *UNIFI-LTE* dopuszczano zwiększenie dawki od 90 mg s.c. co 12 tygodni do 90 mg s.c. co 8 tygodni – podstawą decyzji o zwiększeniu dawki była ocena badacza odnośnie aktywności choroby. Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara® dopuszcza możliwość zmiany dawkowania UST na podstawie oceny klinicznej.¹²

⁹dawka zarejestrowana i zgodna z ChPL

¹⁰według ChPL Stelara® korzyści z dawkowania UST co 8 tygodni mogą odnieść chorzy, którzy utracili odpowiedź przy dawkowaniu co 12 tygodni. Chorzy mogą otrzymywać dawki co 8 tygodni lub co 12 tygodni na podstawie oceny klinicznej

¹¹dane zbierano przez 52 tygodnie – w okresie od 44. do 96. tygodnia badania

¹²przedstawienie szczegółowej charakterystyki badania *UNIFI-LTE* nie było możliwe ze względu na ograniczoną ilość informacji zamieszczoną w abstraktach konferencyjnych

Ocenę homogeniczności, charakterystykę badania *UNIFI* oraz definicje punktów końcowych przedstawiono w części analizy poświęconej metaanalizie sieciowej.

3.6.3. Dodatkowe publikacje

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

- 5 komunikatów PRAC [PRAC 2016, PRAC 2015, PRAC 2014, PRAC 2014a, PRAC 2014b];
- *Charakterystykę Produktu Leczniczego Stelara®* [ChPL Stelara®];
- dokument wydany przez FDA [FDA 2019];
- komunikat wydany przez FDA [FDA 2013]
- komunikat na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [URPLW MiPB 2014];
- dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [ADRReports 2020];
- dane z bazy WHO UMC [WHO UMC 2020].

Odnaleziony w toku przeglądu systematycznego dokument *EMA 2019* zawierał ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla wnioskowanej interwencji, dlatego ta publikacja także posłużyła do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa.

3.7. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny: różnica ryzyka (**RD**) wraz z 95% przedziałami ufności (95% CI). Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas trwania odpowiedzi) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności.

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

Siłę interwencji określano przyjmując założenie, iż wartość $NNT \leq 5$ świadczy o dużej sile, natomiast >15 określa siłę interwencji jako małą. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Uzyskane wartości NNT mogą wskazywać na siłę wpływu leczenia na stan chorego. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, a także od jednostki chorobowej oraz ocenianej interwencji, zatem przyjęte wartości należy traktować z ostrożnością [Chong 2006]. Według niektórych źródeł granica wartości NNT wynosi 10 (poniżej 10 świadczy o dużej sile interwencji, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą) [Jani 2005, Jani 2004].

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

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy (SE), zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 2.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

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

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

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

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego w czasie 8 tygodni leczenia) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania ciężkiego zdarzenia niepożądanego w czasie 8 tygodni leczenia parametr OR wyniósł w badaniu *UNIFI* 0,48 (95% CI: 0,23; 1,01), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 48% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest nieistotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,03 (95% CI: -0,07; -0,0004), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 3% niższe w grupie

leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 34 (95% CI: 15; 2500), co oznacza, że należy poddać 34 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego w czasie 8 tygodni leczenia.

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

4. Przegląd systematyczny – porównanie pośrednie (NMA)

W wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z wybranymi komparatorami. Zgodnie z *Wytocznymi AOTMiT* w takiej sytuacji zalecane jest wykonanie porównania pośredniego. Koniecznym zatem było przeprowadzenie kolejnego przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań pierwotnych dla wnioskowanej populacji porównujących komparatory względem wspólnej referencji (PLC lub inny komparator wśród zdefiniowanych wcześniej w kryteriach włączenia).

4.1. Źródła danych

Podczas wyszukiwania opracowań wtórnych w toku przeglądu systematycznego opisanego w rozdziale 3., zidentyfikowano publikację *Welty 2020* opisującą wyniki metaanalizy sieciowej

Założenia tej NMA są zgodne z założeniami przyjętymi w niniejszej analizie (PICOS), dlatego też uznano, że po aktualizacji (a w przypadku odnalezienia dodatkowych publikacji po ponownym obliczeniu wyniku NMA) może ona stanowić podstawę i źródło danych niniejszej analizy.

Aktualizację przeglądu systematycznego *Werty 2020* przeprowadzono poprzez przeszukanie następujących baz informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed);
- Embase (przez Ovid);
- The Cochrane Library.

4.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 4.5.

4.3. Ocena jakości badań

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2019].

W załączniku 17.9 przedstawiono wzory skal.

4.4. Strategia wyszukiwania

Strategia wyszukiwania opracowana w celu aktualizacji przeglądu *Werty 2020* została oparta (tak jak u autorów publikacji *Werty 2020*) o strukturę PICOS. Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz komparatorów – leków biologicznych, które są obecnie objęte finansowaniem w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w Polsce, tj. INF, WED oraz TOF.

Dodatkowo, w strategii wyszukiwania uwzględniono również takie leki jak adalimumab i golimumab, które nie są w Polsce refundowane w analizowanym wskazaniu, jednak stanowią alternatywne terapie biologiczne zarejestrowane w leczeniu WZJG. Zostały one ponadto uwzględnione jako komparatory w metaanalizie sieciowej opublikowanej w przeglądzie systematycznym *Welty 2020*. Włączenie do struktury NMA ramion z badań także dla tych leków umożliwi uzyskanie większej liczby powiązań i tym samym zwiększy wiarygodność przeprowadzonych oszacowań.

Podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładek dotyczących badań pierwotnych (CENTRAL). W bazie Embase zastosowano deskryptory odnoszące się do tytułu, tytułu oryginalnego, abstraktu i słów kluczowych, a także nazw produktów leczniczych. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor *embase/lim*. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatora. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiałoby wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia. Poszukiwano wyłącznie badań randomizowanych z grupą kontrolną (placebo lub inny lek biologiczny spośród wskazanych jako komparator), w związku z czym zastosowano filtr dotyczący metodyki.

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

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć badania randomizowane eksperymentalne, spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, które nie zostały uwzględnione w metaanalizie sieciowej opublikowanej w przeglądzie systematycznym *Welty 2020*.

Data wyszukiwania w przeglądzie systematycznym *Welly 2020* to 28 marca 2019 r, dlatego w strategii uwzględniono filtr dotyczący daty wydania publikacji (do analizy włączano publikacje opublikowane nie wcześniej niż 01.01.2019 r.¹³).

Strategię wyszukiwania wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 17.3.

4.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

W ramach aktualizacji przeglądu systematycznego *Welly 2020* do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do niniejszego przeglądu systematycznego.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia publikacji.

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – porównanie pośrednie (NMA)

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>Dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG). Pełna charakterystyka populacji docelowej została opisana zapisami wnioskowego programu lekowego.</p> <p>Do analizy włączano badania, w których przedstawiono wyniki z uwzględnieniem podziału na dwie podgrupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po niepowodzeniu leczenia standardowego; • po niepowodzeniu leczenia lekami/lekiem biologicznym.¹⁴ 	<p>Inna niż wymieniona.</p> <p>Nie będą włączane badania, w których uczestniczyły tylko populacje obejmujące inne grupy etniczne, nieuwzględniające rasy kaukaskiej – odpowiedź na leczenie może być zróżnicowana w zależności od pochodzenia etnicznego [Permpoon 2016]. Wniosek dotyczy objęcia refundacją interwencji badanej w Polsce, zatem uznano, że chorzy rasy innej niż kaukaska nie stanowią grupy reprezentatywnej w niniejszej analizie.</p>
Interwencja	<p>Leki finansowane w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego:</p> <p>1) infliksymab (INF) w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p>	<p>Inna niż wymieniona.</p>

¹³uwzględniono okres wyszukiwania częściowo pokrywający się z tym w przeglądzie *Welly 2020*, ze względu na możliwe różnice w indeksowaniu publikacji

¹⁴należy zauważyć, że w czasie rozpoczynania badań dla większości leków terapię stosowaną z wyboru stanowiły inhibitory TNF-alfa, dlatego też w publikacji *Welly 2020* ta podgrupa chorych stanowi *de facto* podgrupę chorych „po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa”. Należy jednak pamiętać, że w badaniu *UNIFI* uczestniczyli chorzy po niepowodzeniu inhibitorów TNF-alfa i/lub wedolizumabie, dlatego też należy się spodziewać, że w przypadku, gdyby w badaniach dla komparatorów również były stosowane inne terapie niż inhibitory TNF-alfa, wyniki w NMA mogłyby być tym bardziej korzystne dla UST.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>2) wedolizumab (WED) w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>3) tofacytynib (TOF) w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Jak również:</p> <p>4) adalimumab (ADA) w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Jest to komparator techniczny uwzględniony dla wzmocnienia sieci – nie stanowi komparatora w niniejszej analizie;</p> <p>5) golimumab (GOL) w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Jest to komparator techniczny uwzględniony dla wzmocnienia sieci – nie stanowi komparatora w niniejszej analizie.</p>	
Komparatory ¹⁵	<ul style="list-style-type: none"> • PLC • Leki wymienione powyżej jako interwencja <p>Metodyka metaanalizy sieciowej dopuszcza zbudowanie sieci powiązań pomiędzy badaniami zarówno dla badań porównujących aktywną interwencję vs PLC, jak i 2 aktywne interwencje.</p> <p>Do analizy włączane będą badania dotyczące zarówno leków oryginalnych, jak i biopodobnych, przy czym w przypadku badań dotyczących porównań leków oryginalnych względem biopodobnych konstrukcja sieci wymaga istnienia ramienia PLC, które będzie dla nich stanowiło wspólną referencję.</p>	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	<p>Istotne klinicznie punkty końcowe analizowane w publikacji <i>Welly 2020</i>, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna; • remisja kliniczna; • wygojenie błony śluzowej. <p>Do metaanalizy włączano badania z okresem obserwacji równym 6-8 tygodni, odpowiadającym okresowi indukcji odpowiedzi na leczenie i/lub całkowitym okresem obserwacji równym 52-60 tygodni.</p>	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	<p>Badania randomizowane z grupą kontrolną.</p> <p>Publikacje pełnotekstowe opisujące nowe badania względem tych włączonych do metaanalizy sieciowej opublikowanej w przeglądzie systematycznym <i>Welly 2020</i>. Publikacje do badań uwzględnionych już w NMA nie będą włączane.</p> <p>Materiały konferencyjne będą dodatkowo wyszukiwane tylko w przypadku włączenia badań opublikowanych w pełnym tekście (badań innych niż włączone do metaanalizy sieciowej opublikowanej w przeglądzie systematycznym <i>Welly 2020</i>).</p> <p>Włączano wyłącznie badania, w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych w grupie.</p> <p>Publikacje w językach: polskim i angielskim.</p>	Opracowania wtórne (przeglądy, opracowania pogładowe), opisy przypadków, badania obserwacyjne, badania jednoramienne, publikacje w językach innych niż polski i angielski.

¹⁵ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

4.6. Badania włączone

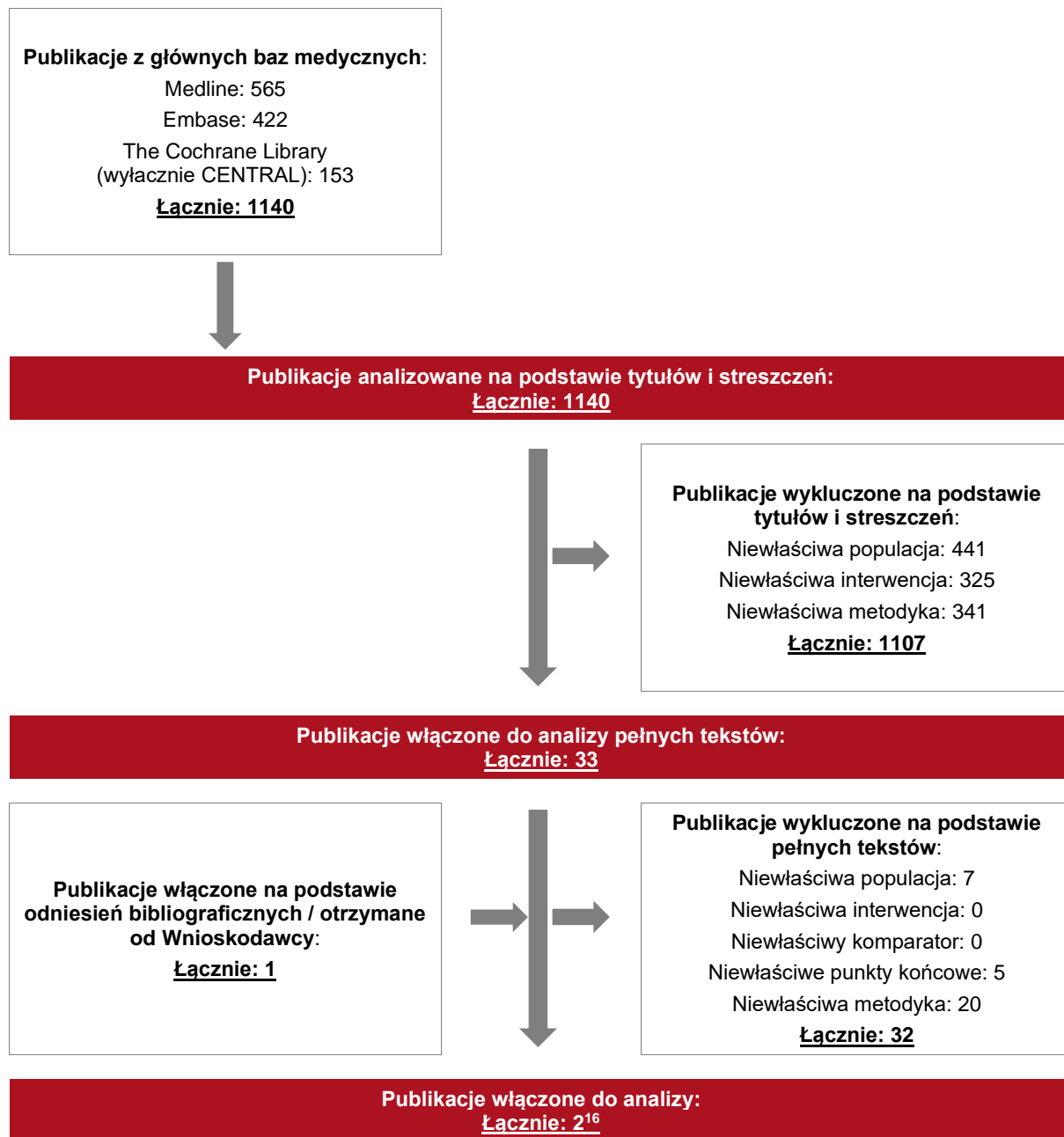
W ramach analizy danych wykonano aktualizację przeglądu *Werty 2020*, w którym data wyszukiwania to 28 marca 2019 r. W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 140 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do analizy, tym samym uznano przegląd systematyczny wykonany w ramach publikacji *Werty 2020* za aktualny na dzień 17 marca 2020 r.

Szczegółowy wykaz badań włączonych do metaanalizy sieciowej w przeglądzie *Werty 2020* przedstawiono w rozdziale 4.6.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (**Rysunek 2**). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w 17.7.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie pośrednie (NMA) – aktualizacja przeglądu systematycznego *Welty 2020*



¹⁶w toku aktualizacji przeglądu odnaleziono pełnotekstową publikację do badania *VARSTY* (publikacja *Sands 2019a*). W przeglądzie systematycznym *Welty 2020* wyniki badania *VARSTY* pochodziły z abstraktu konferencyjnego *Schreiber 2019*. Wyniki publikacji pełnotekstowej *Sands 2019a* pokrywały się z wynikami wykorzystanymi w *Welty 2020* na podstawie abstraktu konferencyjnego *Schreiber 2019*, z tego powodu w niniejszej analizie publikacja *Sands 2019a* została wykorzystana jedynie w celu opisu metodyki badania *VARSTY*.

4.6.1. Charakterystyka oraz ocena homogeniczności włączonych badań pierwotnych

W niniejszej analizie na podstawie metaanalizy sieciowej opublikowanej w przeglądzie systematycznym *Welly 2020* zaprezentowana została ocena skuteczności leczenia ustekinumabem w okresie obserwacji odpowiadającym leczeniu indukcyjnemu oraz po 1 roku leczenia. W ramach NMA nie była wykonywana analiza bezpieczeństwa z uwagi na fakt, iż metaanaliza sieciowa nie jest odpowiednim narzędziem oceny profilu bezpieczeństwa m.in. ze względu na różnice w definicjach populacji chorych otrzymujących PLC w poszczególnych badaniach (różnice są przyczyną braku homogeniczności ramion PLC – różna skuteczność interwencji i ekspozycja na lek może skutkować fałszywymi wnioskami dot. profilu bezpieczeństwa).

W ramach podstawowej analizy danych¹⁷ w metaanalizie sieciowej wykorzystano następujące badania:

- badanie *ACT I* (publikacja *Rutgeerts 2005*);
- badanie *ACT II* (publikacja *Rutgeerts 2005*);
- badanie *GEMINI I* (publikacje *Feagan 2013* i *Feagan 2017*);
- badanie *OCTAVE Induction 1* (publikacje *Sandborn 2017*, *FDA 2018* oraz abstrakt konferencyjny *Dubinsky 2017*);
- badanie *OCTAVE Induction 2* (publikacje *Sandborn 2017*, *FDA 2018* oraz abstrakt konferencyjny *Dubinsky 2017*);
- badanie *OCTAVE Sustain* (publikacje *Sandborn 2017*, *FDA 2018* oraz abstrakt konferencyjny *Dubinsky 2017*);
- badanie *Probert 2003*;
- badanie *PURSUIT-SC Phase 2* (publikacja *Sandborn 2014*);
- badanie *PURSUIT-SC Phase 3* (publikacja *Sandborn 2014*);
- badanie *PURSUIT-M* (publikacja *Sandborn 2014a*);
- badanie *Sandborn 2012* (publikacja *Sandborn 2012*);

¹⁷w niniejszym zestawieniu nie uwzględniono publikacji dotyczących jedynie rasy azjatyckiej. Uznano, że nie jest to grupa reprezentatywna względem chorych na WZJG w Polsce (w przypadku wyników metaanalizy sieciowej badania uwzględniające jedynie populację azjatycką były przedstawione tylko w ramach analizy wrażliwości, dlatego też tym bardziej uzasadnionym wydaje się być odstępianie od ich prezentacji w analizie klinicznej dla produktu leczniczego Stelara®)

- badanie *ULTRA I* (publikacje *Reinisch 2011* i *Reinisch 2013*);
- badanie *ULTRA II* (publikacja *Sandborn 2012a*);
- badanie *UNIFI* (publikacja *Sands 2019*, dokument *EMA 2019¹⁸*);
- badanie *VARISITY* (publikacje *Sands 2019a*, abstrakt konferencyjny *Schreiber 2019*).

W przypadku NMA jedną z kluczowych kwestii decydujących o wiarygodności uzyskanych wyników jest homogeniczność badań włączonych do analizy. Szczególnie istotne jest dokonanie takiego wyboru badań, aby były one jak najbardziej homogeniczne w zakresie metodyki oraz populacji. Należy podkreślić, że sam fakt zidentyfikowania rozbieżności najczęściej nie jest jednoznaczny z koniecznością odstąpienia od wykonania NMA.

W związku z powyższym szczegółową analizę homogeniczności dokonano w zakresie metodyki oraz populacji chorych uczestniczących w poszczególnych badaniach, a następnie skomentowano również zbieżność badań pod względem pozostałych kwestii podlegających ocenie.

Metodyka

Badania włączone dla okresu obserwacji odpowiadającego odpowiedzi na leczenie indukcyjne można uznać za homogeniczne względem ich metodyki. W przypadku badań włączonych w celu przeprowadzenia oceny dla pełnego okresu obserwacji stwierdzono natomiast znaczną heterogeniczność metodyki badań. Źródłem heterogeniczności była ich odmienna konstrukcja. Badania *GEMINI I*, *OCTAVE*, *PURSUIT* oraz *UNIFI* mają konstrukcję typu *response-based re-randomisation*, tj. chorzy, którzy odpowiedzieli na lek badany podczas indukcji byli ponownie randomizowani na początku fazy leczenia podtrzymującego. Z kolei badania *ACT I*, *ULTRA II* i *VARISITY* zostały zaprojektowane jako badania *treat-through*, tj. w ramach leczenia podtrzymującego chorzy kontynuowali ten sam schemat leczenia, który otrzymywali w czasie indukcji. W celu ograniczenia wpływu zaobserwowanej rozbieżności w zakresie metodyki badań na wyniki NMA, jej autorzy zastosowali odpowiednie korekty. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 4.2.

Wszystkie badania dotyczyły porównań względem PLC. Wyjątek stanowiło badanie *VARISITY*, w którym bezpośrednio porównywano wedolizumab z adalimumabem.

¹⁸dokument odnaleziony w toku przeglądu systematycznego mającego na celu wykonanie porównania bezpośredniego

Podejście do testowanej hipotezy badawczej we wszystkich badaniach miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (ang. *superiority*). Badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność badań oceniono za pomocą skali Jadad na 4-5 punktów w zależności od badania.

Uwzględniając powyższe uznano, że pomimo zaobserwowania ograniczeń, rozpatrywane w ramach analizy badania charakteryzują się stosunkowo wysoką homogenicznością. Nie zidentyfikowano czynników determinujących odstępianie od przeprowadzenia NMA.

Populacja

Analiza zbieżności badań pod względem charakterystyki populacji chorych biorących w nich udział wykazała, że jednym ze źródeł heterogeniczności badań był sposób definiowania podgrupy chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

W przypadku niektórych badań nazwa tej grupy odnosiła się do chorych eksponowanych wcześniej na inhibitory TNF-alfa. Jednakże na podstawie wyniku w skali Mayo odpowiadającemu WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, który został odnotowany na początku badania można z wysokim prawdopodobieństwem stwierdzić, że wszyscy chorzy włączeni do badania doświadczyli niepowodzenia dotychczas stosowanych terapii. Dodatkowe rozbieżności odnotowano w przypadku badania *UNIFI*, w którym do podgrupy chorych po niepowodzeniu TNF-alfa zaliczono również chorych po niepowodzeniu inhibitorów TNF-alfa i/lub wedolizumabu. Można zatem uznać, że była to podgrupa bardziej obciążona w porównaniu z pozostałymi, w związku z tym zachowane zostało podejście konserwatywne. Ponadto populacja z badania *UNIFI* jest zgodna z populacją docelową - chorymi po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym lekiem biologicznym, tj. leczenia infliksymabem lub wedolizumabem.

W celu zminimalizowania heterogeniczności wyodrębniono 2 populacje. Oddzielnie przeanalizowano badania, w których uczestniczyli chorzy po niepowodzeniu leków biologicznych i te, w których uczestników stanowiły osoby, u których zastosowano wcześniej leczenie biologiczne, ale nie odnotowano niepowodzenia leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Do metaanalizy sieciowej w przeglądzie systematycznym *Welly 2020* włączono badanie *Probert 2003* dotyczące chorych opornych na leczenie glikokortykosteroidami, w którym zastosowano infliksymab w tygodniu 0. i 2., a więc niezgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym.

Należy jednak podkreślić, że w badaniu tym uczestniczyła relatywnie niewielka próba chorych (23 chorych w grupie stosującej INF oraz 20 chorych stosujących PLC) dostarczająca danych na temat skuteczności UST tylko w ramach leczenia indukcyjnego dla jednego punktu końcowego, dlatego wpływ tego badania na ostateczne wyniki NMA uznano na nieznacznym.

Biorąc pod uwagę argumenty przytoczone powyżej należy wnioskować o stosunkowo wysokiej homogeniczności analizowanych badań pod względem populacji a zaobserwowane rozbieżności należy traktować wyłącznie jako ograniczenie. Nie są one bowiem na tyle istotne, aby mogły stanowić podstawę do odstąpienia od analizy. Co więcej, wydaje się być zasadne wskazanie, że z dużym prawdopodobieństwem rozbieżności te nie mają wpływu na uzyskane w wyniku analizy wnioski.

Badania przeanalizowano również pod względem zbieżności definicji punktów końcowych, w zakresie których nie zidentyfikowano żadnych źródeł heterogeniczności.

Podsumowując, należy wnioskować o stosunkowo wysokiej homogeniczności badań a zaobserwowane rozbieżności dotyczą pojedynczych badań. Tym samym w opinii analityków nie ma przesłanek do odstąpienia od przeprowadzenia NMA.

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystyki badań – jeśli było to możliwe prezentowano również charakterystyki w podziale na analizowane podgrupy chorych, w przeciwnym razie prezentowano charakterystykę dla populacji ogółem.

Tabela 4.
Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA, cz. 1

Badanie (publikacje)	Grupa	Populacja – dane demograficzne								
		Liczba chorych	Mężczyźni, n (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	Wynik w skali Mayo, średnia (SD) [pkt]	Kortykosteroidy, n (%)	Leki immunomodulujące, n (%)	Niepowodzenie leczenia biologicznego, n (%)	
ACT I (Rutgeerts 2005)	Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego – leczenie indukcyjne									
	INF 5 mg/kg	121	78 (64,5)	42,4 (14,3)	5,9 (5,4)	8,5 (1,7)	70 (57,9)	66 (54,5)^	0 (0,0)	
	INF 10 mg/kg	122	72 (59,0)	41,8 (14,9)	8,4 (8,1)	8,4 (1,4)	73 (59,8)	59 (48,4)^		
	PLC	121	72 (59,5)	41,4 (13,7)	6,2 (5,9)	8,4 (1,8)	79 (65,3)	53 (43,8)^		
ACT II (Rutgeerts 2005)	Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego – leczenie indukcyjne									
	INF 5 mg/kg	121	76 (62,8)	40,5 (13,1)	6,7 (5,3)	8,3 (1,5)	60 (49,6)	52 (43,0)^	0 (0,0)	
	INF 10 mg/kg	120	68 (56,7)	40,3 (13,3)	6,5 (5,8)	8,3 (1,6)	66 (55,0)	50 (41,7)^		
	PLC	123	71 (57,7)	39,3 (13,5)	6,5 (6,7)	8,5 (1,5)	60 (48,8)	54 (43,9)^		
GEMINI (Feagan 2013, Feagan 2017)	Populacja ogólna – leczenie indukcyjne									
	Kohorta 1	WED	225	132 (58,7)	40,1 (13,1)	6,1 (5,1)	8,5 (1,8)	79 (35,1)	28 (12,4)^	82 (36,4)
		PLC	149	92 (61,7)	41,2 (12,5)	7,1 (7,2)	8,6 (1,7)	58 (38,9)	18 (12,1)^	63 (42,3)
	Kohorta 2	WED	521	301 (57,8)	40,1 (13,3)	7,2 (6,6)	8,6 (1,8)	195 (37,4)	113 (21,7)^	222 (42,6)
	Populacja ogólna – leczenie podtrzymujące									
	Chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie w 6 tyg.	WED co 8 tyg.	122	70 (57,4)	41,0 (13)	6,2 (5)	8,4 (1,8)	48 (39,3)	21 (17,2)^	43 (35,2)
		WED co 4 tyg.	125	68 (54,4)	38,6 (14)	7,6 (7)	8,3 (1,7)	48 (38,4)	20 (16,0)^	40 (32,0)
PLC		126	69 (54,8)	40,3 (14)	7,8 (7)	8,4 (1,8)	48 (38,1)	27 (21,4)^	38 (30,2)	

Badanie (publikacje)	Grupa		Populacja – dane demograficzne								
			Liczba chorych	Mężczyźni, n (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	Wynik w skali Mayo, średnia (SD) [pkt]	Kortykosteroidy, n (%)	Leki immunomodulujące, n (%)	Niepowodzenie leczenia biologicznego, n (%)	
	Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 6 tyg.	WED co 4 tyg.	373	226 (60,6)	40,3 (13)	6,5 (6)	8,7 (1,8)	130 (34,9)	73 (19,6)^	183 (49,1)	
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego – leczenie indukcyjne										
	Kohorta 1	WED	130	69 (53,1)	39,7 (13,1)	5,8 (5,2)	8,4 (1,8)	42 (32,3)	24 (18,5)^	n/d	
		PLC	76	47 (61,8)	40,5 (11,7)	6,1 (6,4)	8,5 (1,5)	28 (36,8)	10 (13,2)^		
	Kohorta 2	WED	258	151 (58,5)	40,6 (13,6)	6,4 (6,2)	8,5 (1,7)	98 (38,0)	68 (26,4)^		
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego – leczenie podtrzymujące										
	Chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie w 6 tyg.	WED co 8 tyg.	72	39 (54,2)	41,0 (13,8)	5,8 (4,8)	8,3 (1,8)	27 (37,5)	18 (25,0)^	n/d	
		WED co 4 tyg.	73	39 (53,4)	38,3 (12,6)	7,0 (6,2)	8,2 (1,8)	29 (39,7)	14 (19,2)^		
		PLC	79	45 (57,0)	39,5 (14,2)	6,4 (5,6)	8,4 (1,7)	28 (35,4)	19 (24,1)^		
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa – leczenie indukcyjne										
	Kohorta 1	WED	82	50 (61,0)	39,7 (12,5)	6,4 (5,0)	8,7 (1,8)	30 (36,6)	5 (6,1)^	Wszyscy	
		PLC	63	35 (55,6)	41,8 (13,1)	8,0 (7,6)	8,6 (1,9)	27 (42,9)	6 (9,5)^		
	Kohorta 2	WED	222	122 (55,0)	40,2 (13,2)	8,0 (7,0)	8,6 (1,8)	81 (36,5)	37 (16,7)^		
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa – leczenie podtrzymujące										
Chorzy, którzy odpowiedzieli	WED co 8 tyg.	43	24 (55,8)	41,3 (10,9)	6,8 (4,5)	8,5 (1,9)	21 (48,8)	2 (4,7)^	Wszyscy		

		Populacja – dane demograficzne								
Badanie (publikacje)	Grupa		Liczba chorych	Mężczyźni, n (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	Wynik w skali Mayo, średnia (SD) [pkt]	Kortykosteroidy, n (%)	Leki immunomodulujące, n (%)	Niepowodzenie leczenia biologicznego, n (%)
	na leczenie w 6 tyg.	WED co 4 tyg.	40	21 (52,5)	39,9 (18,1)	8,1 (7,4)	8,4 (1,6)	11 (27,5)	5 (12,5)^	
		PLC	38	21 (55,3)	41,6 (13,4)	9,8 (8,4)	8,2 (1,7)	16 (42,1)	6 (15,8)^	
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017, FDA 2018, Dubinsky 2017 ab konf)	Populacja ogólna – leczenie indukcyjne									
		TOF	476	277 (58,2)	41,3 (14,1)	6,5 (0,3; 42,5)*	9,0 (1,4)	214 (45,0)%	b/d	243 (51,1)
		PLC	122	77 (63,1)	41,8 (15,3)	6,0 (0,5; 36,2)*	9,1 (1,4)	58 (47,5)%	b/d	64 (52,5)
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017, FDA 2018, Dubinsky 2017 ab konf)		TOF	429	259 (60,4)	41,1 (13,5)	6,0 (0,4; 39,4)*	9,0 (1,5)	198 (46,2)%	b/d	222 (51,7)
		PLC	112	55 (49,1)	40,4 (13,2)	6,2 (0,4; 27,9)*	8,9 (1,5)	55 (49,1)%	b/d	60 (53,6)
OCTAVE Sustain (Sandborn 2017, FDA 2018, Dubinsky 2017 ab konf)	Populacja ogólna – leczenie podtrzymujące									
		TOF 5 mg	198	103 (52,0)	41,9 (13,7)	6,5 (0,6; 40,3)*	3,3 (1,8)	101 (51,0)%	b/d	83 (41,9)
		TOF 10 mg	197	110 (55,8)	42,9 (14,4)	6,8 (0,6; 35,7)*	3,4 (1,8)	87 (44,2)%	b/d	93 (47,2)
		PLC	198	116 (58,6)	43,4 (14,0)	7,2 (0,6; 42,7)*	3,3 (1,8)	100 (50,5)%	b/d	89 (44,9)
Probert 2003	Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego – leczenie indukcyjne									

Badanie (publikacje)	Grupa	Populacja – dane demograficzne								
		Liczba chorych	Mężczyźni, n (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	Wynik w skali Mayo, średnia (SD) [pkt]	Kortykosteroidy, n (%)	Leki immunomodulujące, n (%)	Niepowodzenie leczenia biologicznego, n (%)	
	INF	23	b/d	41 (35,5; 50,5)**	75 (39; 141)**,**	b/d	b/d	6 (26,1)^^^	0 (0,0)	
	PLC	20		40 (29; 43,5)**	59 (35; 96)**,**			7 (35,0)^^^		
Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego – leczenie indukcyjne										
PURSUIT-SC (Sandborn 2014)	PURSUIT-SC Phase 2	GOL 200/100 mg	331	180 (54,4)	40,0 (13,54)	6,4 (6,17)	8,6 (1,53)	142 (42,9)^##	105 (31,7)	0 (0,0)
		GOL 400/200 mg	331	201 (60,7)	40,7 (13,75)	6,4 (6,27)	8,5 (1,47)	145 (43,8)^##	107 (32,3)	
		GOL 100/50 mg	72	40 (55,6)	40,9 (12,19)	6,6 (7,33)	8,2 (1,36)	35 (48,6)^##	27 (37,5)	
		PLC	331	175 (52,9)	39,0 (13,04)	6,0 (6,65)	8,3 (1,50)	134 (40,5)^##	106 (32,0)	
	PURSUIT-SC Phase 3	GOL 200/100 mg	258	140 (54,3)	39,7 (13,79)	6,4 (6,42)	8,7 (1,60)	112 (43,4)^##	76 (29,5)	0 (0,0)
		GOL 400/200 mg	258	154 (59,7)	40,9 (13,95)	6,5 (6,43)	8,6 (1,50)	119 (46,1)^##	79 (30,6)	
		PLC	258	130 (50,4)	39,7 (13,35)	6,4 (7,23)	8,3 (1,52)	103 (39,9)^##	76 (29,5)	
Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego – leczenie podtrzymujące										
PURSUIT-M# (Sandborn 2014a)	Chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie w indukcji	GOL 50 mg	154	77 (50,0)	41,4 (13,84)	6,8 (6,93)	8,1 (1,38)	77 (50,0)^##	47 (30,5)	0 (0,0)
		GOL 100 mg	154	89 (57,8)	39,1 (13,11)	7,2 (7,04)	8,5 (1,34)	79 (51,3)^##	48 (31,2)	0 (0,0)
		PLC	156	75 (48,1)	40,2 (14,05)	6,9 (6,96)	8,3 (1,37)	83 (53,2)^##	52 (33,3)	

Badanie (publikacje)	Grupa		Populacja – dane demograficzne							
			Liczba chorych	Mężczyźni, n (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	Wynik w skali Mayo, średnia (SD) [pkt]	Kortykosteroidy, n (%)	Leki immunomodulujące, n (%)	Niepowodzenie leczenia biologicznego, n (%)
	Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w indukcji	GOL 100 mg	405	267 (65,9)	41,2 (13,60)	6,1 (5,94)	8,6 (1,54)	168 (41,5) ^{##}	131 (32,3)	0 (0,0)
		PLC	230	131 (57,0)	40,3 (12,67)	6,2 (6,40)	8,2 (1,42)	92 (40,0) ^{##}	79 (34,3)	
	Chorzy, którzy odpowiedzieli na PLC w indukcji	PLC	129	61 (47,3)	38,0 (13,27)	6,3 (7,02)	8,2 (1,65)	63 (48,8) ^{##}	37 (28,7)	0 (0,0)
Sandborn 2012	Populacja ogólna – leczenie indukcyjne									
	TOF 10 mg		33	21 (63,6)	43,2 (12,8)	10,9 (6,6)	8,0 (1,7)	19 (57,6)	b/d	10 (30,3) ^{^^}
	TOF 15 mg		49	26 (53,1)	41,2 (13,5)	7,6 (5,7)	8,0 (1,5)	13 (26,5)		15 (30,6) ^{^^}
	TOF 3 mg		33	19 (57,6)	42,5 (14,3)	8,9 (8,8)	8,3 (1,5)	10 (30,3)		10 (30,3) ^{^^}
	TOF 0,5 mg		31	17 (54,8)	43,8 (13,4)	8,8 (9,1)	8,6 (1,6)	11 (35,5)		9 (29,0) ^{^^}
	PLC		48	23 (47,9)	42,5 (14,7)	8,8 (5,4)	8,2 (1,6)	13 (27,1)		15 (31,0) ^{^^}
Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego – leczenie indukcyjne										
ULTRA I (Reinisch 2011, Reinisch 2013)	ADA 160/80 mg		130	(63,8)	36,5 (18; 75)*	6,06 (0,2; 34,4)*	8,8 (1,61)	48 (36,9)	28 (21,5)	0 (0,0)
	ADA 80/40 mg		130	(60,0)	40 (18; 75)*	6,91 (0,3; 39,7)*	9,0 (1,62)	48 (36,9)	25 (19,2)	
	PLC		130	(63,1)	37 (18; 72)*	5,35 (0,3; 34,1)*	8,7 (1,56)	55 (42,3)	18 (13,8)	

Badanie (publikacje)	Grupa	Populacja – dane demograficzne									
		Liczba chorych	Mężczyźni, n (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	Wynik w skali Mayo, średnia (SD) [pkt]	Kortykosteroidy, n (%)	Leki immunomodulujące, n (%)	Niepowodzenie leczenia biologicznego, n (%)		
ULTRA II (Sandborn 2012a)	Populacja ogólna – leczenie indukcyjne										
	ADA	248	142 (57,3)	39,6 (12,47)	8,1 (7,09)	8,9 (1,50)	150 (60,5)	93 (37,5)^	98 (39,5)^^		
	PLC	246	152 (61,8)	41,3 (13,22)	8,5 (7,37)	8,9 (1,75)	140 (56,9)	80 (32,5)^	101 (41,1)^^		
UNIFI (Sands 2019, EMA 2019)	Populacja ogólna – leczenie indukcyjne										
	UST 6 mg/kg		322	195 (60,6)	41,7 (13,7)	8,2 (7,8)	8,9 (1,5)	168 (52,2) [§]	89 (27,6) ^{%%}	166 (51,6)	
	UST 130 mg		320	190 (59,4)	42,2 (13,9)	8,1 (7,2)	8,9 (1,6)	173 (54,1) [§]	93 (29,1) ^{%%}	164 (51,3)	
	PLC		319	197 (61,8)	41,2 (13,5)	8,0 (7,2)	8,9 (1,6)	157 (49,2) [§]	89 (27,9) ^{%%}	161 (50,5)	
	Populacja ogólna – leczenie podtrzymujące										
	Chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie w indukcji	UST 90 mg co 12 tyg.		172	96 (55,8)	40,7 (13,47)	8,6 (8,31)	8,9 (1,58)	83 (48,3) [§]	44 (25,6) ^{%%}	70 (40,7)
		UST 90 mg co 8 tyg.		176	94 (53,4)	39,5 (13,32)	8,1 (6,57)	8,9 (1,55)	95 (54,0) [§]	46 (26,1) ^{%%}	91 (51,7)
PLC		175	107 (61,1)	42,0 (13,85)	7,5 (6,80)	8,7 (1,52)	95 (54,3) [§]	49 (28,0) ^{%%}	88 (50,3)		
VARSITY (Sands 2019a, Schreiber 2019 ab konf)	Populacja ogólna										
	WED		385	234 (60,8)	40,8 (13,7)	7,3 (7,2)	8,7 (1,6)	139 (36,1) ^{###}	101 (26,2) ^{%%}	72 (18,7)	
	ADA		386	216 (56,0)	40,5 (13,4)	6,4 (6,0) ^{\$\$}	8,7 (1,5)	140 (36,3) ^{###}	100 (25,9) ^{%%}	79 (20,5)	

*mediana (zakres)

**mediana (przedział międzykwartyłowy)

***miesiące

^dane dla leków immunosupresyjnych ogółem (azatiopryna i merkaptopuryna)

^^stosowanie azatiopryny na początku badania

^^^chorzy eksponowani wcześniej na inhibitory TNF-alfa

#dane pochodzą z tygodnia 0. leczenia indukcyjnego dla chorych włączonych do badania

##chorzy przyjmujący kortykosteroidy z wyłączeniem budezonidu

###zasady równoczesnego stosowania kortykosteroidów w czasie trwania badania określono zgodnie z raportem zawartym w interaktywnym internetowym systemie odpowiedzi

%chorzy przyjmujący glikokortykoidy doustnie na początku badania (w przypadku badania *OCTAVE Sustain* dane dotyczą początku tego badania)

%%stosowanymi immunomodulatorami były: azatiopryna, merkaptopuryna i metotreksat

§chorzy otrzymujący kortykosteroidy, w tym budezonid i dipropionian beklometazonu

§§dla jednego chorego z grupy przyjmującej adalimumab nieznanym był czas trwania wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Tabela 5.

Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA, cz. 2

Badanie (publikacje)	Metodyka					
	Randomizacja	Zaślepienie	Ocena w skali Jadad	Liczba ośrodków	Podejście do testowania hipotezy	Okres obserwacji podczas indukcji/indukcji+leczenia podtrzymującego
Badania włączone do oceny skuteczności okresu indukcji						
<i>ACT I (Rutgeerts 2005)</i>	Tak, centralna. Dynamicznie przypisywano chorych do wybranego leczenia, z uwzględnieniem czynników stratyfikujących obejmujących badany ośrodek oraz występowanie steroidooporności.	Tak, podwójne	4/5 (odjęto 1 punkt za brak opisu metody zaślepienia)	62	<i>superiority</i>	8 tyg.
<i>ACT II (Rutgeerts 2005)</i>	Tak, centralna. Dynamicznie przypisywano chorych do wybranego leczenia, z uwzględnieniem czynników stratyfikujących obejmujących badany ośrodek oraz występowanie steroidooporności.	Tak, podwójne	4/5 (odjęto 1 punkt za brak opisu metody zaślepienia)	55	<i>superiority</i>	8 tyg.*
<i>GEMINI I (Feagan 2013, Feagan 2017)</i>	Tak, w indukcji: randomizację przeprowadzono centralnie, z wykorzystaniem generowanej komputerowo listy randomizacyjnej i procesu stratyfikacji. W leczeniu podtrzymującym randomizację prowadzono centralnie, z	Tak (dla kohorty 1 oraz chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie w 6 tyg.)	5/5	211	<i>superiority</i>	6 tyg.

Tabela 5.
Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA, cz. 2

Badanie (publikacje)	Metodyka					
	Randomizacja	Zaślepienie	Ocena w skali Jadad	Liczba ośrodków	Podjęcie do testowania hipotezy	Okres obserwacji podczas indukcji/indukcji+leczenia podtrzymującego
	wykorzystaniem systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej oraz generowanej komputerowo listy randomizacyjnej i procesu stratyfikacji.					
<i>OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017, FDA 2018, Dubinsky 2017 ab konf)</i>	Tak, centralna przy użyciu systemu telerandomizacji ze stratyfikacją.	Tak, podwójne	4/5 (odjęto 1 punkt za brak opisu metody zaślepienia)	144	<i>superiority</i>	8 tyg.
<i>OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017, FDA 2018, Dubinsky 2017 ab konf)</i>		Tak, podwójne	4/5 (odjęto 1 punkt za brak opisu metody zaślepienia)	169	<i>superiority</i>	8 tyg.
<i>Probert 2003</i>	Tak, przeprowadzono randomizację blokową.	Tak, podwójne	4/5 (odjęto 1 punkt za brak opisu utraty chorych z badania)	4	<i>superiority</i>	6 tyg.
<i>PURSUIT-SC Phase 2 (Sandborn 2014)</i>	Tak, centralna z wykorzystaniem interaktywnego systemu głosowego.	Tak, podwójne	4/5 (odjęto 1 punkt za brak opisu metody zaślepienia)	217	<i>superiority</i>	6 tyg.
<i>PURSUIT-SC Phase 3 (Sandborn 2014)</i>	Tak, z wykorzystaniem permutowanych bloków.	Tak, podwójne	4/5 (odjęto 1 punkt za brak opisu metody zaślepienia)	217	<i>superiority</i>	6 tyg.

Tabela 5.
Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA, cz. 2

Badanie (publikacje)	Metodyka					
	Randomizacja	Zaślepienie	Ocena w skali Jadad	Liczba ośrodków	Podejście do testowania hipotezy	Okres obserwacji podczas indukcji/indukcji+lечения podtrzymującego
<i>Sandborn 2012</i>	Tak, centralna z generowanym komputerowo harmonogramem randomizacji, z zastosowaniem permutowanych bloków.	Tak, podwójne	4/5 (odjęto 1 punkt za brak opisu metody zaślepienia)	51	<i>superiority</i>	8 tyg.
<i>ULTRA I (Reinisch 2011, Reinisch 2013)</i>	Tak, centralny schemat randomizacji wygenerowany przez sponsora badania.	Tak, podwójne	5/5	94	<i>superiority</i>	8 tyg.
<i>ULTRA II (Sandborn 2012a)</i>	Tak, centralna ze stratyfikacją.	Tak, podwójne	4/5 (odjęto 1 punkt za brak opisu metody zaślepienia)	103	<i>superiority</i>	8 tyg.
<i>UNIFI (Sands 2019)</i>	Tak, randomizacja ze stratyfikacją metodą permutowanych bloków.	Tak, podwójne	5/5	244	<i>superiority</i>	8 tyg.
Badania włączone do oceny skuteczności okresu indukcji + leczenia podtrzymującego						
<i>ACT I (Rutgeerts 2005)</i>	Tak, centralna. Dynamicznie przypisywano chorych do wybranego leczenia, z uwzględnieniem czynników stratyfikujących obejmujących badany ośrodek oraz występowanie steroidooporności.	Tak, podwójne	4/5 (odjęto 1 punkt za brak opisu metody zaślepienia)	62	<i>superiority</i>	54 tyg.
<i>GEMINI I (Feagan 2013, Feagan 2017)</i>	Tak, w indukcji: randomizację przeprowadzono centralnie, z wykorzystaniem generowanej komputerowo listy randomizacyjnej i procesu stratyfikacji. W leczeniu podtrzymującym randomizację prowadzono centralnie, z	Tak (dla kohorty 1 oraz chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie w 6 tyg.)	5/5	211	<i>superiority</i>	52 tyg.

Tabela 5.
Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA, cz. 2

Badanie (publikacje)	Metodyka					
	Randomizacja	Zaślepienie	Ocena w skali Jadad	Liczba ośrodków	Podejście do testowania hipotezy	Okres obserwacji podczas indukcji/indukcji+leczenia podtrzymującego
	wykorzystaniem systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej oraz generowanej komputerowo listy randomizacyjnej i procesu stratyfikacji.					
<i>OCTAVE Sustain</i> (Sandborn 2017, FDA 2018, Dubinsky 2017 ab konf)	Tak, centralna przy użyciu systemu telerandomizacji ze stratyfikacją.	Tak, podwójne	4/5 (odjęto 1 punkt za brak opisu metody zaślepienia)	297	<i>superiority</i>	60 tyg.
<i>PURSUIT-M</i> (Sandborn 2014a)	Tak, adaptacyjna procedura randomizacji ze stratyfikacją.	Tak, podwójne	4/5 (odjęto 1 punkt za brak opisu metody zaślepienia)	251	<i>superiority</i>	60 tyg.
<i>ULTRA II</i> (Sandborn 2012a)	Tak, centralna ze stratyfikacją.	Tak, podwójne	4/5 (odjęto 1 punkt za brak opisu metody zaślepienia)	103	<i>superiority</i>	52 tyg.
<i>UNIFI</i> (Sands 2019)	Tak, randomizacja ze stratyfikacją z wykorzystaniem permutowanych bloków.	Tak, podwójne	5/5	244	<i>superiority</i>	52 tyg.
<i>VARSITY</i> (Sands 2019a)	Tak, centralna z użyciem komputerowych harmonogramów randomizacji ze stratyfikacją.	Tak, podwójne	4/5 (odjęto 1 punkt za brak opisu metody zaślepienia)	245	<i>superiority</i>	52 tyg.**

*całkowity okres obserwacji w badaniu *ACT II* to 30 tygodni (54 tygodnie wliczając badanie przedłużone oceniające bezpieczeństwo)

**ostatnia wizyta dot. oceny bezpieczeństwa odbyła się w 68. tygodniu

Tabela 6.
Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA, cz. 2

Badanie (publikacje)	Opis utraty chorych z badania	Źródło finansowania
<i>ACT I (Rutgeerts 2005)</i>	Z badania utracono łącznie 135 (37,0%) z 365 chorych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 57 (47,1%) z grupy PLC; • 39 (32,2%) z grupy INF 5 mg/kg; • 39 (32,0%) z grupy INF 10 mg/kg. 	Centocor oraz Schering Plough
<i>ACT II (Rutgeerts 2005)</i>	Z badania utracono łącznie 98 (26,9%) z 364 chorych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 50 (40,7%) z grupy PLC; • 24 (19,8%) z grupy INF 5 mg/kg; • 24 (20,0%) z grupy INF 10 mg/kg. 	Centocor oraz Schering Plough
<i>GEMINI I (Feagan 2013, Feagan 2017)</i>	W publikacji <i>Feagan 2017</i> wskazano, iż spośród 895 chorych włączonych do badania, u 74 (8,3%) chorych (po 15 (1,7%) chorych z grupy PLC i WED z kohorty 1 oraz 44 (4,9%) chorych z grupy WED z kohorty 2) odnotowano wcześniejszą ekspozycję na inhibitory TNF-alfa, ale nie stwierdzono niepowodzenia tej terapii, przez co zostali oni wykluczeni z analizy. <u>Indukcja:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorta 1: utracono łącznie 21 (5,6%) z 374 chorych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 7 (3,1%) z grupy WED; • 14 (9,4%) z grupy PLC. • Kohorta 2: utracono 36 (6,9%) z grupy WED. <u>Leczenie podtrzymujące:</u> utracono łącznie 164 (44,0%) z 373 chorych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 45 (36,9%) z grupy WED co 8 tyg.; • 41 (32,8%) z grupy WED co 4 tyg.; • 78 (61,9%) z grupy PLC. 	Millennium Pharmaceuticals
<i>OCTAVE (Sandborn 2017, FDA 2018, Dubinsky 2017 ab konf)</i>	<u>Leczenie indukcyjne (OCTAVE Induction 1):</u> utracono łącznie 36 (5,9%) z 614 chorych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 31 (6,5%) z grupy TOF 10 mg/2 razy dziennie; • 1 (6,3%) z grupy TOF 15 mg/2 razy dziennie*; • 4 (3,3%) z grupy PLC. <u>Leczenie indukcyjne (OCTAVE Induction 2):</u> utracono łącznie 48 (8,8%) z 547 chorych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 32 (7,5%) z grupy TOF 10 mg/2 razy dziennie; • 1 (16,7%) z grupy TOF 15 mg/2 razy dziennie*; • 15 (13,4%) z grupy PLC. 	Pfizer

Tabela 6.
Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA, cz. 2

Badanie (publikacje)	Opis utraty chorych z badania	Źródło finansowania
	<p>Leczenie podtrzymujące: utracono łącznie 302 (50,9%) z 593 chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 70 (35,7%) z grupy TOF 10 mg/2 razy dziennie; • 87 (43,9%) z grupy TOF 5 mg/2 razy dziennie; • 145 (73,2%) z grupy PLC. <p>*po zmianie protokołu badania zaprzestano stosowania TOF w dawce 15 mg/2 razy dziennie</p>	
<p><i>Probert 2003</i></p>	<p>b/d</p>	<p>Schering Plough</p>
<p><i>PURSUIT-M (Sandborn 2014a)</i> <i>PURSUIT-SC (Sandborn 2014)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>PURSUIT-SC Phase 2:</i> utracono łącznie 6 (3,6%) z 168 chorych*, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 2 (4,8%) z grupy PLC; • 2 (2,4%) z grupy GOL 100/50 mg; • 1 (2,4%) z grupy GOL 200/100 mg; • 1 (2,3%) z grupy GOL 400/200 mg. <p>Spośród 122 chorych dodatkowo zrandomizowanych w momencie trwania analizy danych <i>PURSUIT-SC Phase 2</i> utracono łącznie 10 (8,2%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 (16,1%) z grupy PLC; • 3 (10,0%) z grupy GOL 100/50 mg; • 0 (0,0%) z grupy GOL 200/100 mg; • 2 (6,7%) z grupy GOL 400/200 mg. <p>*zrandomizowano 169 chorych, jednak jeden chory nie otrzymał zaplanowanego leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>PURSUIT-SC Phase 3:</i> utracono łącznie 18 (2,3%) z 774 chorych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 6 (2,3%) z grupy PLC; • 6 (2,3%) z grupy GOL 200/100 mg; • 6 (2,3%) z grupy GOL 400/200 mg. • <i>PURSUIT-M:</i> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy randomizowani, którzy odpowiedzieli na leczenie w indukcji: utracono łącznie 113 (24,4%) z 464 chorych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 41 (26,3%) z grupy PLC; ▪ 34 (22,1%) z grupy GOL 50 mg co 4 tyg.; ▪ 38 (24,7%) z grupy GOL 100 mg co 4 tyg. • chorzy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w indukcji: utracono łącznie 303 (47,7%) z 635 chorych, w tym: 	<p>Janssen Research & Development</p>

Tabela 6.
Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA, cz. 2

Badanie (publikacje)	Opis utraty chorych z badania	Źródło finansowania
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 99 (43,0%) z grupy PLC; ▪ 204 (50,4%) z grupy GOL 100 mg co 4 tyg. • chorzy, którzy odpowiedzieli na PLC w indukcji: utracono 34 (26,4%) ze 129 chorych z grupy PLC; 	
<i>Sandborn 2012</i>	<p>Z badania utracono łącznie 37 (19,1%) ze 194 chorych*, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 13 (27,1%) z grupy PLC; • 11 (35,5%) z grupy TOF 0,5 mg/2 razy dziennie; • 7 (21,2%) z grupy TOF 3 mg/2 razy dziennie; • 2 (6,1%) z grupy TOF 10 mg/2 razy dziennie; • 4 (8,2%) z grupy TOF 15 mg/2 razy dziennie. <p>*zrandomizowano 195 chorych, 1 spośród zrandomizowanych chorych nie otrzymał zaplanowanego leczenia</p>	Pfizer
<i>ULTRA I (Reinisch 2011, Reinisch 2013)</i>	<p>Rozpatrując oryginalną treść protokołu utracono łącznie 25 (13,4%) chorych spośród 186 chorych zrandomizowanych do badania, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ z grupy otrzymującej ADA 160/80 mg utracono 15 (16,1%) chorych z 93 chorych; ⊗ z grupy otrzymującej PLC utracono 10 (10,8%) chorych z 93 chorych. <p>Rozpatrując treść protokołu po poprawce 3. utracono łącznie 30 (7,7%) chorych spośród 390 chorych zrandomizowanych do badania, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ z grupy otrzymującej ADA 160/80 mg utracono 9 (6,9%) chorych spośród 130 chorych; ⊗ z grupy otrzymującej ADA 80/40 mg utracono 12 (9,2%) chorych spośród 130 chorych; ⊗ z grupy otrzymującej PLC utracono 9 (6,9%) chorych spośród 130 chorych. 	Abbott
<i>ULTRA II (Sandborn 2012a)</i>	<p>Spośród 518 chorych zrandomizowanych do badania utracono 233 (45,0%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ z grupy otrzymującej ADA w dawce 160/80/40 mg utracono łącznie 104 (40,3%) chorych spośród 258 chorych; ⊗ z grupy otrzymującej PLC utracono łącznie 129 (49,6%) chorych spośród 260 chorych. 	Abbott Laboratories
<i>UNIFI (Sands 2019)</i>	<p><u>Leczenie indukcyjne:</u> spośród 961 chorych zrandomizowanych do badania utracono 49 (5,1%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z grupy UST 6 mg/kg i.v. utracono 15 (4,7%) z 322 chorych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 3 (1,4%) chorych spośród 221 chorych, którzy nie otrzymali dodatkowej dawki UST w 8. tyg.; • 12 (11,9%) chorych spośród 101 chorych, którzy otrzymali dodatkową dawkę UST w 8 tyg.; • z grupy UST 130 mg i.v. utracono 11 (3,4%) z 320 chorych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 6 (3,2%) chorych spośród 188 chorych, którzy nie otrzymali dodatkowej dawki UST w 8 tyg.; • 5 (3,8%) chorych spośród 132 chorych, którzy otrzymali dodatkową dawkę UST w 8 tyg.; 	Janssen Research and Development

Tabela 6.
Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA, cz. 2

Badanie (publikacje)	Opis utraty chorych z badania	Źródło finansowania
	<ul style="list-style-type: none"> z grupy PLC i.v. utracono 23 (7,2%) z 319 chorych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> 15 (11,1%) chorych spośród 135 chorych, którzy nie otrzymali dawki UST w 8 tyg.; 8 (4,3%) chorych spośród 184 chorych, którzy otrzymali dawkę UST w 8 tyg. <p><u>Leczenie podtrzymujące</u>: spośród 523 chorych zrandomizowanych do badania utracono 29 (5,5%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy UST 90 mg s.c. co 12 tyg. utracono 11 (6,4%) ze 172 chorych; z grupy UST 90 mg s.c. co 8 tyg. utracono 8 (4,5%) ze 176 chorych; z grupy PLC s.c. utracono 10 (5,7%) ze 175 chorych. <p>Spośród 260 chorych, którzy nie zostali zrandomizowani utracono 17 (6,5%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy UST 90 mg s.c. co 8 tyg., którą stanowili chorzy z opóźnioną odpowiedzią na leczenie podczas indukcji utracono 8 (5,1%) spośród 157 chorych; z grupy PLC s.c., którą stanowili chorzy z odpowiedzią na placebo otrzymane podczas indukcji utracono 9 (8,7%) spośród 103 chorych. 	
<p><i>Varsity (Sands 2019a, Schreiber 2019 ab konf)</i></p>	<p>Spośród 771 chorych zrandomizowanych do badania utracono 243 (31,5%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy otrzymującej ADA s.c. utracono 147 (38,1%) spośród 386 chorych; z grupy otrzymującej WED i.v. utracono 96 (24,9%) spośród 385 chorych. 	<p>Takeda</p>

Tabela 7.
Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA, cz. 3

Badanie (publikacja)	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p><i>ACT I (Rutgeerts 2005)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> potwierdzona endoskopowo aktywna postać WZJG (6-12 pkt w całościowej skali Mayo, ocena endoskopowa ≥ 2 w podskali Mayo) mimo równoczesnego leczenia kortykosteroidami w monoterapii lub w skojarzeniu z azatiopryną lub merkaptopuryną (<i>ACT I</i> i <i>ACT II</i>) i lekami zawierającymi 5-aminosalicylany (<i>ACT II</i>); 	<ul style="list-style-type: none"> pozytywny wynik próby tuberkulinowej; rozpoznane nieokreślone zapalenie jelita grubego lub choroba Leśniowskiego-Crohna;
<p><i>ACT II (Rutgeerts 2005)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> brak odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami w ciągu 18 miesięcy poprzedzających włączenie do badania lub nietolerancja tego leczenia bądź brak odpowiedzi na leczenie azatiopryną i 6-merkaptopuryną w ciągu 5 lat poprzedzających włączenie do badania lub nietolerancja tego leczenia; 	<ul style="list-style-type: none"> wyniki badań sugerujące chorobę Leśniowskiego-Crohna (przetoka, ziarniniaki w biopsji); wcześniejsza ekspozycja na infliksymab lub inne inhibitory TNF-alfa.

Badanie (publikacja)	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> tylko dla badania <i>ACT II</i>: brak odpowiedzi na terapię lekami zawierającymi aminosalicylany w ciągu 18 miesięcy poprzedzających włączenie do badania lub nietolerancja tego leczenia. 	
<p><i>Gemini I (Feagan 2013, Feagan 2017)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-80 lat; aktywna postać WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (6-12 w całościowej skali Mayo, ocena endoskopowa ≥ 2 w podskali Mayo w czasie 7 dni przed rozpoczęciem badania) rozpoznana co najmniej 6 miesięcy przed kwalifikacją do badania; zmiany chorobowe występujące na odcinku co najmniej 15 cm od brzegu odbytu. 	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie inhibitorów TNF-alfa w ciągu 60 dni poprzedzających włączenie do badania; stosowanie cyklosporyny, talidomidu lub leków będących w fazie badań w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania; wcześniejsza terapia wedolizumabem, natalizumabem, efalizumabem lub rytuksymabem; chorzy poddani wcześniej ekspozycji na inhibitory TNF-alfa, u których nie odnotowano niepowodzenia tej terapii (dot. podgrup chorych przedstawionych w publikacji <i>Feagan 2017</i>).
<p><i>OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek ≥ 18 r.ż.; ⊗ potwierdzone rozpoznanie aktywnego WZJG (co najmniej 4 miesiące przed włączeniem do badania) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (6-12 wg skali Mayo, wynik oceny krwawienia z odbytu równy 1-3, ocena w endoskopowej skali Mayo 2-3); 	<ul style="list-style-type: none"> wyniki kliniczne sugerujące chorobę Leśniowskiego-Crohna; WZJG ograniczone do 15 cm dystalnego odcinka okrężnicy; objawy kliniczne piorunującego zapalenia jelita grubego, ostrego rozdęcia okrężnicy lub nieokreślonego, mikroskopowego, niedokrwienego lub zakaźnego zapalenia jelita grubego.
<p><i>OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ niepowodzenie leczenia lub nietolerancja leczenia z powodu występowania zdarzeń niepożądanych co najmniej jednym z wymienionych: doustnymi lub dożylnymi GKS, azatiopryną, merkaptopuryną, infliksymabem lub adalimumabem. 	
<p><i>OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)</i></p>		
<p><i>Probert 2003</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> kobiety i mężczyźni ≥ 18 r.ż.; potwierdzone rozpoznanie WZJG (skala UCSS: ≥ 6 oraz skala Barona: ≥ 2); brak odpowiedzi na standardowe leczenie glikokortykosteroidami; brak potrzeby pilnej kolektomii. 	<ul style="list-style-type: none"> choroba o przebiegu piorunującym, która prawdopodobnie wymagałaby kolektomii; kobiety w ciąży lub planujące ciążę podczas lub w ciągu sześciu miesięcy od badania; chorzy, którzy otrzymali cyklosporynę, jakkolwiek środek terapeutyczny stosowany do bezpośredniego zmniejszenia TNF lub dowolny badany lek w ciągu trzech miesięcy od rozpoczęcia badania.

Badanie (publikacja)	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p><i>PURSUIT-SC Phase 2 (Sandborn 2014)</i></p> <p><i>PURSUIT-SC Phase 3 (Sandborn 2014)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • potwierdzone rozpoznanie WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (6-12 w całościowej skali Mayo, ocena endoskopowa ≥ 2 w podskali Mayo), bez określonego minimalnego czasu trwania choroby; • niewystarczająca odpowiedź na leczenie lub brak tolerancji leczenia ≥ 1 standardowej terapii: doustne 5-aminosalicylany, doustne kortykosteroidy lub azatiopryna (AZA) i/lub 6-merkaptopuryna; • chorzy, u których odnotowano steroidozależność (steroidozależność definiowano jako brak możliwości zredukowania dawki kortykosteroidów bez nawrotu objawów choroby); • chorzy leczeni jednocześnie doustnymi 5-aminosalicylanami lub kortykosteroidami powinni przyjmować ich stabilną dawkę co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania, a w przypadku chorych otrzymujących AZA i (lub) 6-merkaptopurynę przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania. 	<p>chorzy z wykonaną kolektomią w wywiadzie lub znajdujący się w grupie ryzyka wykonania kolektomii;</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy, którzy wymagali zabiegu chirurgicznego żołądkowo-jelitowego w ciągu 2 miesięcy przed badaniem przesiewowym; • chorzy z zapaleniem jelita grubego ograniczonym do 20 cm jelita grubego; • chorzy, u których w przeszłości występowała dysplazja błony śluzowej okrężnicy lub gruczolakowate polipy okrężnicy, które nie zostały usunięte; • wcześniejsze stosowanie leków biologicznych, np. inhibitorów TNF-alfa.
<p><i>PURSUIT-M (Sandborn 2014a)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • ukończenie badania dotyczącego leczenia indukcyjnego GOL; • potwierdzone rozpoznanie WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (6-12 w skali Mayo, ocena endoskopowa ≥ 2 w podskali Mayo); • nieodpowiednia odpowiedź na leczenie lub brak tolerancji leczenia ≥ 1 standardowej terapii: doustnych 5-aminosalicylanów, doustnych kortykosteroidów, azatiopryny (AZA) i/lub 6-merkaptopuryny; • steroidozależność definiowana jako brak możliwości zredukowania dawki kortykosteroidów bez nawrotu objawów choroby. 	<ul style="list-style-type: none"> • izolowane zapalenie odbytnicy; • aktywna lub wcześniej zidentyfikowana utajona gruźlica.
<p><i>Sandborn 2012</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 r.ż.; • potwierdzone rozpoznanie WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (6-12 w całościowej skali Mayo, ocena endoskopowa ≥ 2 w podskali Mayo) przez co najmniej 3 miesiące; 	<ul style="list-style-type: none"> • choroba Leśniowskiego-Crohna lub nieokreślone zapalenie jelita grubego, wrzodziejące zapalenie odbytnicy, wcześniej nieleczone wrzodziejące zapalenie jelita grubego;

Badanie (publikacja)	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ dopuszczalne było otrzymywanie doustnej mesalminy lub doustnego prednizonu w stałej dawce wynoszącej 30 mg/dobę lub mniejszej. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ aktualne wyniki wskazujące na niedokrwiennie zapalenie jelita grubego, piorunujące zapalenie jelita grubego, ostre rozdęcie okrężnicy; ⊗ przebyta operacja wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub prawdopodobna konieczność przeprowadzenia operacji w trakcie badania, zaburzone wchłanianie leków stosowanych doustnie (np. z powodu gastrektomii, gastroenteropatii cukrzycowej, operacji bariatrycznej), poważna operacja lub uraz w ciągu 4 tygodni przed badaniem.
<p><i>ULTRA I (Reinisch 2011, Reinisch 2013)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ dorośli chorzy na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (6-12 w całościowej skali Mayo, ocena endoskopowa ≥ 2 w podskali Mayo), pomimo jednoczesnego leczenia stałymi dawkami doustnych kortykosteroidów i/lub immunomodulatorów; ⊗ rozpoznanie WZJG potwierdzone kolonoskopią z biopsją lub elastyczną sigmoidoskopią z biopsją podczas badania przesiewowego; ⊗ w przypadku przyjmowania przez chorych kortykosteroidów – otrzymywanie stałej dawki doustnej dawki GKS. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ wrzodziejące zapalenie odbytu; ⊗ wcześniejsze przyjmowanie jakiegokolwiek inhibitora TNF (przed poprawką 3. protokołu) lub jakiegokolwiek leku biologicznego (po poprawce protokołu), w tym adalimumabu; ⊗ przyjmowanie dożylnych kortykosteroidów w ciągu 14 dni przed badaniem przesiewowym i podczas badań przesiewowych; ⊗ ciąża lub karmienie piersią; ⊗ dodatni wynik na obecność <i>C.difficile</i> w kale; ⊗ nowotwór złośliwy w wywiadzie.
<p><i>ULTRA II (Sandborn 2012a)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ dorośli z WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (6-12 w całościowej skali Mayo, ocena endoskopowa ≥ 2 w podskali Mayo), co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania, pomimo jednoczesnego leczenia steroidami i/lub azatiopryną lub 6-merkaptopuryną; ⊗ rozpoznanie potwierdzone na podstawie biopsji pobranej podczas kolonoskopii przesiewowej lub elastycznej sigmoidoskopii; ⊗ w przypadku przyjmowania przez chorych kortykosteroidów – otrzymywanie stałej dawki doustnej dawki GKS. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ przebyta w przeszłości częściowa kolektomia ze stomią krętniczo-odbytniczą lub kolektomia z zespoleniem krętniczo-odbytniczym, zbiornikiem Kocha lub ileostomia lub planowana operacja jelit; ⊗ wcześniejsze leczenie adalimumabem; ⊗ przyjmowanie dożylnych kortykosteroidów w ciągu 2 tygodni przed badaniem skringingowym.
<p><i>UNIFI (Sands 2019)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 r.ż.; • postać WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (6-12 w całościowej skali Mayo, ocena endoskopowa ≥ 2 w podskali Mayo) rozpoznana co najmniej 3 miesiące przed badaniem przesiewowym; • nieodpowiednia odpowiedź na leczenie lub wystąpienie nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych podczas leczenia inhibitorami TNF-alfa, wedolizumabem lub leczenia standardowego (tj. innego niż biologiczne). 	<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie antagonistą IL-12 lub IL-23; • konieczność wykonania kolektomii w bliskiej przyszłości; • choroby układu pokarmowego, które skutkowałyby koniecznością wykonania zabiegu chirurgicznego; • niejednoznaczne wyniki oceny dotyczącej aktywności choroby; • nowotwór złośliwy; • czynna postać infekcji (w tym gruźlica).

Badanie (publikacja)	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>VARITY (Sands 2019a)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ dorośli w wieku od 18 do 85 lat włącznie; ⊗ postać WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rozpoznana co najmniej 3 miesiące przed badaniem przesiewowym; ⊗ całkowity wynik w skali Mayo 6-12 punktów, ocena endoskopowa w podskali Mayo ≥ 2 pkt; ⊗ zajęcie okrężnicy zmianami chorobowymi na odcinku wynoszącym co najmniej 15 cm; ⊗ chorzy, którzy wcześniej nie stosowali inhibitorów TNF-alfa, a także chorzy, którzy nie odpowiadali lub utracili odpowiedź na leczenie konwencjonalne; ⊗ chorzy, którzy przerwali leczenie inhibitorem TNF (z wyjątkiem adalimumabu) z udokumentowanych przyczyn innych niż bezpieczeństwo (włączenie do prognozy 25%). 	<p><u>Kryteria wykluczenia ze strony przewodu pokarmowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dowody kliniczne ropnia brzucha lub toksycznego rozdęcia okrężnicy podczas wizyty przesiewowej; ⊗ rozległa resekcja okrężnicy, częściowa lub całkowita kolektomia; ⊗ ileostomia, kolostomia lub rozpoznane objawowe zwężenie jelita. <p><u>Kryteria wykluczenia ze względu na chorobę zakaźną:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ czynne zakażenie w okresie przesiewowym; ⊗ objawy zakażenia lub leczenie zakażenia <i>C. difficile</i> lub innego patogenu jelitowego w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką badanej interwencji; ⊗ przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) lub przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV). <p><u>Ogólne kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ nadwrażliwość lub alergie na wedolizumab lub adalimumab w wywiadzie; ⊗ niestabilna lub niekontrolowana choroba sercowo-naczyniowa; ⊗ w wywiadzie wystąpienie toczenia lub chorób związanych z toczeniem; ⊗ zaplanowany poważny zabieg chirurgiczny w czasie trwania badania.

W poniższej tabeli zamieszczono efekty zdrowotne oceniane w poszczególnych badaniach włączonych do NMA dla interwencji badanej oraz komparatorów. W raporcie nie przedstawiano porównań z komparatorami technicznymi, wobec czego badania dot. GOL i ADA nie znajdują się w poniższej tabeli. Punkty końcowe, które nie zostały zamieszczone w poniższej tabeli nie zostały uwzględniane w niniejszej analizie.

Tabela 8.
Punkty końcowe uwzględnione w analizie

Badanie (publikacje)	Punkty końcowe uwzględnione w analizie
<i>ACT I (Rutgeerts 2005)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna; • remisja kliniczna; • wygojenie błony śluzowej.
<i>ACT II (Rutgeerts 2005)</i>	
<i>GEMINI I (Feagan 2013)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna; • remisja kliniczna; • wygojenie błony śluzowej.
<i>OCTAVE (Sandborn 2017)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna; • remisja kliniczna; • wygojenie błony śluzowej.
<i>Probert 2003</i>	<ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna.
<i>Sandborn 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna.
<i>UNIFI (Sands 2019)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna • remisja kliniczna; • wygojenie błony śluzowej; • wynik IBDQ; • zgony; • ciężkie zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane (w tym zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia).

<p style="text-align: center;"> UNIFI-LTE <i>(Sands 2019 ab konf, Peyrin-Biroulet 2020 ab konf, Sands 2020 ab konf)</i> </p>	<ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna w częściowej skali Mayo bez konieczności stosowania kortykosteroidów; • remisja w częściowej skali Mayo w 44. i 92. tygodniu leczenia podtrzymującego; • remisja objawów podmiotowych; • remisja objawów podmiotowych bez konieczności stosowania kortykosteroidów; • remisja objawów podmiotowych w 44. i 92. tygodniu leczenia podtrzymującego; • brak konieczności stosowania kortykosteroidów; • zmiana średniej dawki kortykosteroidów; • zgony; • ciężkie zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane.
<p style="text-align: center;"> VARISITY (Sands 2019a, Schreiber 2019 ab konf) </p>	<ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna; • wygojenie błony śluzowej.

4.7. Punkty końcowe

Zaprezentowano wszystkie punkty końcowe brane pod uwagę w metaanalizie sieciowej *Welly 2020*. Dodatkowo w przypadku badań *UNIFI* (ocena bezpieczeństwa) oraz *UNIFI-LTE* (długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa) uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane w tych badaniach. Informacje odnośnie sposobu ekstrakcji danych przedstawiono w rozdziale 4.9. W przypadku badań włączonych do NMA, które nie dotyczyły interwencji badanej ani komparatorów zdefiniowanych *a priori* stwierdzono zgodność w zakresie definicji punktów końcowych i odstąpiono od ich prezentacji w poniższej tabeli.

Poniżej przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

Tabela 9.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań *UNIFI*, *UNIFI-LTE*, *GEMINI I*, *ACT I i II*, *OCTAVE*, *Probert 2003*, *Sandborn 2012* i *VARSIITY*

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Odpowiedź kliniczna	<i>UNIFI</i> (Sands 2019)	<p><u>W ramach skali Mayo ocenie podlegają 4 kategorie:</u></p> <p><u>Częstość oddawania stolca (wynik w zakresie od 0 do 3):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 0 – normalna liczba stolców dla danego chorego; 1 – 1-2 stolce więcej niż zwykle; 2 – 3-4 stolce więcej niż zwykle; 3 – ≥5 stolców więcej niż zwykle. <p><u>Krwawienie z odbytu (wynik w zakresie od 0 do 3):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 0 – brak krwawienia; 1 – smugi krwi w stolcu w mniej niż połowie stolców; 2 – widoczna krew w stolcu w większości przypadków; 3 – krwawienie. <p><u>Zmiany endoskopowe (wynik w zakresie od 0 do 3):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 0 – bez zmian lub choroba nieaktywna; 1 – łagodna postać choroby – zaczerwienienie, zanik rysunku naczyniowego, łagodna kruchość naczyń; 2 – umiarkowana postać choroby – znaczne zaczerwienienie, brak rysunku naczyniowego, kruchość, nadżerki; 3 – ciężka postać choroby – samoczynne krwawienia, owrzodzenia. <p><u>Ogólna ocena wg lekarza (wynik w zakresie od 0 do 3):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 0 – normalna; 1 – łagodna postać choroby; 2 – umiarkowana postać choroby; 3 – ciężka postać choroby. <p>Całkowity wynik w skali Mayo mieści się w zakresie od 0 do 12, a wynik w poszczególnych kategoriach mieści się w zakresie od 0 do 3 pkt.</p> <p>W badaniu <i>UNIFI</i> dla fazy indukcji jednym z ocenianych drugorzędowych punktów końcowych była odpowiedź kliniczna. Ocenę wykonano w 8. tyg.</p>	<p>Im mniejszy wynik w skali Mayo lub częściowej skali Mayo w stosunku do wyjściowego tym większa skuteczność leczenia.</p> <p>Im większa częstość występowania odpowiedzi klinicznej tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Za istotną klinicznie zmianę w skali Mayo uznaje się zmniejszenie wyniku o co najmniej 3 punkty w skali Mayo lub co najmniej 2 punkty w częściowej skali Mayo [Lewis 2008].</p> <p>W dokumencie <i>EMA 2018</i> [EMA 2018] wskazano, że u chorych na WZJG w ramach drugorzędowych punktów końcowych powinno ocenić się m.in. częstość występowania odpowiedzi na leczenie. Definicja odpowiedzi na leczenie powinna być zgodna z użytymi narzędziami oceny objawów i wyglądu błony śluzowej w badaniu endoskopowym.</p> <p>W związku z tym należy uznać, że odpowiedź kliniczna, oceniana zgodnie z definicją przyjętą w analizowanych</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Odpowiedź kliniczną definiowano jako redukcję całkowitego wyniku w skali Mayo o $\geq 30\%$ i o ≥ 3 punkty względem wartości początkowej z jednoczesnym obniżeniem o ≥ 1 punkt w kategorii krwawienia z odbytnicy lub osiągnięciem wyniku 0 lub 1 pkt w tej kategorii.</p> <p>W fazie leczenia podtrzymującego jednym z głównych drugorzędowych punktów końcowych była ocena utrzymania odpowiedni klinicznej do 44. tyg.</p> <p>Chorych, u których nie odnotowano odpowiedzi klinicznej w żadnym punkcie czasowym przed 44. tygodniem leczenia podtrzymującego rozpatrywano jako chorych z nieodnotowaną utrzymaną odpowiedzią kliniczną.</p>		badaniach, jest punktem istotnym klinicznie.
	<i>GEMINI I (Feagan 2017)</i>	<p>Odpowiedź kliniczną definiowano jako redukcję całkowitego wyniku w skali Mayo o $\geq 30\%$ i o ≥ 3 punkty względem wartości początkowej z jednoczesnym obniżeniem o ≥ 1 punkt w kategorii krwawienia z odbytnicy lub osiągnięciem wyniku 0 lub 1 pkt w tej kategorii.</p> <p>W fazie leczenia podtrzymującego autorzy badania przedstawili wyniki dla „trwałej odpowiedzi klinicznej” (ang. <i>durable clinical response</i>), tj. odpowiedzi odnotowanej w 6. i 52 tyg. leczenia.</p> <p>Odpowiedź kliniczna w 6 tyg. w fazie indukcji stanowiła w badaniu pierwszorzędowy punkt końcowy. Trwała odpowiedź kliniczna w fazie podtrzymującej stanowiła w badaniu drugorzędowy punkt końcowy.</p>		
	<i>ACT I i II (Rutgeerts 2005)</i>	<p>Odpowiedź kliniczną definiowano jako redukcję całkowitego wyniku w skali Mayo o $\geq 30\%$ i o ≥ 3 punkty względem wartości początkowej z jednoczesnym obniżeniem o ≥ 1 punkt w kategorii krwawienia z odbytnicy lub osiągnięciem wyniku 0 lub 1 pkt w tej kategorii.</p>		
	<i>OCTAVE (Dubinsky 2017 ab konf)</i>			
	<i>Sandborn 2012</i>			
Remisja kliniczna	<i>UNIFI (Sands 2019)</i>	<p>Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w fazie indukcji była remisja kliniczna, którą definiowano jako wynik całkowity w skali Mayo wynoszący ≤ 2 pkt bez żadnego wyniku w poszczególnych 4 kategoriach wynoszącego >1 pkt.</p>	Im mniejszy wynik w skali Mayo lub częściowej skali Mayo w stosunku do	Za istotną klinicznie zmianę w skali Mayo uznaje się zmniejszenie wyniku o co najmniej 3

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		W fazie leczenia podtrzymującego remisja kliniczna w 44. tygodniu stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. W ramach głównych drugorzędowych punktów końcowych oceniano remisję kliniczną w 44. tyg. leczenia przy braku stosowania kortykosteroidów i utrzymanie remisji klinicznej do 44. tyg. wśród chorych remisją kliniczna w chwili rozpoczęcia fazy podtrzymującej.	wyjściowego tym większa skuteczność leczenia. Im większa częstość występowania remisji tym większa skuteczność leczenia.	punkty w skali Mayo lub co najmniej 2 punkty w częściowej skali Mayo [Lewis 2008]. W dokumencie EMA wydanym w 2018 roku [EMA 2018] wskazano, że celem leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest osiągnięcie i podtrzymanie objawowej i endoskopowej remisji. Remisja kliniczna powinna stanowić pierwszorzędowy punkt końcowy. W dokumencie EMA 2018 wskazano, że w ramach drugorzędowych punktów końcowych powinno ocenić się m.in. częstość występowania remisji objawów. W związku z tym należy uznać, że remisja, oceniana zgodnie z definicją przyjętą w
	UNIFI-LTE (Sands 2019 ab konf)	W raporcie analizowano dane dotyczące występowania remisji klinicznej w częściowej skali Mayo bez konieczności stosowania kortykosteroidów oraz remisję kliniczną w częściowej skali Mayo w 44. i 92 tygodniu. Remisję kliniczną w częściowej skali Mayo definiowano jako wynik w częściowej skali Mayo wynoszący ≤ 2 .		
	ACT I i II (Rutgeerts 2005)	Remisję kliniczną zdefiniowano jako wynik całkowity w skali Mayo ≤ 2 bez żadnego wyniku w poszczególnych kategoriach wynoszącym > 1 pkt.		
	GEMINI I (Feagan 2017)	Remisję kliniczną zdefiniowano jako wynik całkowity w skali Mayo ≤ 2 bez żadnego wyniku w poszczególnych kategoriach wynoszącym > 1 pkt. W badaniu remisję kliniczną w 6. tyg. oceniano jako drugorzędowy punkt końcowy. W badaniu jako drugorzędowy punkt końcowy analizowano także trwałą remisję kliniczną (remisję w tyg. 6. i 52.).		
	OCTAVE (Dubinsky 2017 ab konf)	W badaniu OCTAVE przedstawiono wyniki dla remisji zdefiniowanej jako wynik całkowity w skali Mayo ≤ 2 bez żadnego wyniku w poszczególnych kategoriach wynoszącego > 1 pkt oraz wynik w kategorii krwawienia z odbytniczy równy 0 pkt. ¹⁹		
	Probert 2003	Remisję kliniczną definiowano jako wynik w skali UCSS* wynoszący < 2 pkt. <u>Skala ta służy do oceny aktywności choroby w ramach 4 domen:</u>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • częstość oddawania stolca; • krwawienie z odbytnicy; • zmiany endoskopowe; <p>ogólna ocena przez lekarza prowadzącego.</p>		analizowanych badaniach, jest punktem istotnym klinicznie.
	VARITY (Sands 2019a)	Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu była ocena częstości występowania remisji klinicznej w 52 tyg., którą definiowano jako całkowity wynik w skali Mayo ≤ 2 bez żadnego wyniku w poszczególnych kategoriach wynoszącego >1 pkt.		
Remisja objawów podmiotowych	UNIFI-LTE (Peyrin-Biroulet 2020 ab konf, Sands 2019 ab konf)	<p>W ramach oceny skuteczności analizowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • remisję objawów podmiotowych; • remisję objawów podmiotowych bez konieczności stosowania kortykosteroidów; • remisję objawów podmiotowych w 44. i 92. tygodniu. <p>Remisję objawów podmiotowych definiowano jako wynik w podskali dotyczącej oceny częstości oddawania stolca skali Mayo wynoszący 0 lub 1 oraz wynik w podskali dotyczącej krwawienia z odbytu skali Mayo wynoszący 0.</p>		
Wygojenie błony śluzowej	UNIFI (Sands 2019)	<p>W badaniu UNIFI dla fazy indukcji jednym z ocenianych drugorzędowych punktów końcowych była poprawa oceny endoskopowej (ang. <i>endoscopic improvement</i>) definiowana jako wynik wynoszący 0 lub 1 pkt w kategorii endoskopowej w skali Mayo. Ocenę wykonano w 8. tyg.</p> <p>W fazie leczenia podtrzymującego jednym z głównych drugorzędowych punktów końcowych była poprawa oceny endoskopowej w 44. tygodniu.</p> <p>Kategoria endoskopowa w skali Mayo została oceniona przez badacza (tj. miejscowego endoskopistę) podczas procedury endoskopii oraz przez osobę przeglądającą wideo z endoskopii w ramach procedury centralnej. Osoby ceniące wynik w ramach procedury centralnej były zaślepione pod kątem wyników lokalnych endoskopistów, przydziału do grupy badanej i wizyt w czasie badania. O ile nie określono inaczej, analiza punktów końcowych związanych z wynikiem endoskopowym, w tym wynikiem w skali Mayo, została oparta na końcowym zgłoszonym wyniku w kategorii endoskopowej. Jeśli wynik wg lokalnego endoskopisty i osoby oceniającej wynik w ramach procedury centralnej był zgodny to wynik był ostatnim raportowanym wynikiem endoskopowym. Jeśli wystąpiła rozbieżność</p>	<p>Im mniejszy wynik w podskali endoskopowej skali Mayo tym większe wygojenie błony śluzowej i większa skuteczność leczenia.</p> <p>Wystąpienie gojenia błony śluzowej u większego odsetka chorych wskazuje na większą skuteczność leczenia.</p>	<p>W dokumencie EMA 2018 [EMA 2018] wskazano, że w ramach drugorzędowych punktów końcowych powinno ocenić się m.in. częstość występowania wygojenia błony śluzowej.</p> <p>Gojenie błony śluzowej jest jedną ze składowych ocenianych w skali Mayo. Przyjmując, że wygojenie błony śluzowej jest jednym z elementów oceny odpowiedzi klinicznej i remisji</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		materiał video z endoskopii został przekazana do drugiej osoby oceniającej wynik w ramach procedury centralnej.		klinicznej, które są punktami końcowymi istotnymi klinicznie, należy uznać, że wygojenie błony śluzowej również jest punktem końcowym istotnym klinicznie.
	<i>ACT I i II (Rutgeerts 2005)</i>	Wygojenie błony śluzowej zdefiniowano jako wynik 0 lub 1 pkt w kategorii endoskopowej w skali Mayo.		
	<i>GEMINI I (Feagan 2017)</i>	Wygojenie błony śluzowej zdefiniowano jako wynik 0 lub 1 pkt w kategorii endoskopowej w skali Mayo. Wygojenie błony śluzowej w 6. i 52 tyg. oceniano oraz w badaniu jako drugorzędowy punkt końcowy.		
	<i>OCTAVE (Dubinsky 2017 ab konf)</i>	Wygojenie błony śluzowej zdefiniowano jako wynik 0 lub 1 pkt w kategorii endoskopowej w skali Mayo.		
	<i>VARSIITY (Sands 2019a)</i>	W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano poprawę w wyniku endoskopowym (zdefiniowaną jako wynik 0 lub 1 pkt w kategorii endoskopowej w skali Mayo [pierwotnie w protokole punkt ten określano jako „wygojenie błony śluzowej”]).		
Zastosowanie kortykosteroidów	<i>UNIFI-LTE (Peyrin-Biroulet 2020)</i>	<p>Analizowano następujące punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak konieczności stosowania kortykosteroidów w 92. tygodniu; • zmiana średniej dawki kortykosteroidów w 92. tygodniu względem wartości początkowej z okresu leczenia podtrzymującego. 	<p>Im mniejsza częstość stosowania kortykosteroidów i im mniejsza dawka stosowanych kortykosteroidów tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną.</p> <p>W dokumencie <i>EMA 2018</i> wskazano, że w ramach drugorzędowych punktów końcowych powinno ocenić się: m.in. liczbę chorych, u których wystąpiła remisja objawowa i/lub endoskopowa bez jednoczesnego stosowania kortykosteroidów oraz liczbę chorych, u których wystąpiła remisja</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				objawowa i/lub endoskopowa przy stosowaniu kortykosteroidów z uwzględnieniem podziału na dawkę. W opinii analityków analizowany punkt końcowy należy uznać za klinicznie istotny.
Wynik kwestionariusza IBDQ	UNIFI (Sands 2019)	<p>Kwestionariusz IBDQ jest kwestionariuszem służącym do oceny jakości życia stosowanym w chorobach zapalnych jelit. Zawiera 32 pytania, na które udzielić można odpowiedzi, stosując 7-punktową skalę Likerta (1 punkt oznacza najgorszą jakość, 7 punktów oznacza najlepszą jakość). Ocenie poddane są 4 domeny: objawy ze strony jelit, czynność układów, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne. Zakres oceny wynosi 32-224 punktów.</p> <p>W raporcie przedstawiono zmianę wyniku kwestionariusza IBDQ w 8 tygodniu leczenia indukcyjnego oraz w 44 tyg. leczenia podtrzymującego względem wartości początkowych</p>	Wyższy wynik świadczy o lepszej ocenie jakości życia przez chorego.	<p>Zwiększenie sumarycznego wyniku o co najmniej 16 punktów oznacza klinicznie istotną poprawę jakości życia.</p> <p>WZJG negatywnie wpływa na jakość życia chorych, dlatego w opinii analityków analizowany punkt końcowy jest klinicznie istotny.</p>
Bezpieczeństwo				
Profil bezpieczeństwa	Ogółem	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; 	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); <ul style="list-style-type: none"> • 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane; • łagodne. 		
	UNIFI (Sands 2019)	<p>Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgony; • ciężkie zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane (w tym zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia). <p>Przedstawiono dane dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8 tyg. obserwacji (uwzględniono dane z ostatniej wizyty dla chorych, którzy nie zostali włączeni do fazy leczenia 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>podtrzymującego (oceny dokonano 20 tygodni po ostatniej dawce UST lub PLC; średni okres obserwacji w grupie UST oraz PLC wynosił odpowiednio: 8,6 oraz 8,7 tygodnia));</p> <ul style="list-style-type: none"> dla 44 tyg. obserwacji (średni okres obserwacji w grupie UST oraz PLC wynosił odpowiednio: 41,8 oraz 40,8 tygodnia). <p>W badaniu analizowano zakażenia, które były oceniane przez badacza. Zdarzenia niepożądane związane z infuzją definiowano jako zdarzenia, które wystąpiły w czasie 1 od podania infuzji w fazie indukcji.</p>		
	<p>UNIFI-LTE (Sands 2020 ab konf)</p>	<p><u>Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie następujących punktów końcowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zgony; ciężkie zdarzenia niepożądane; zdarzenia niepożądane. <p>Dane przedstawiono w raporcie dla 52 tygodni obserwacji (średni okres obserwacji wynosił 44,5 tygodnia).</p> <p>W ramach zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich zdarzeń) analizowano m.in. zakażenia w ocenie badacza.</p>		

*w Analizie Klinicznej dla produktu leczniczego Inflectra® skala UCSS jest utożsamiana ze skalą Mayo [Analiza Kliniczna Inflectra®]

4.8. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań *ACT I i II (Rutgeerts 2005)*, *GEMINI I (Feagan 2013, Feagan 2017)*, *OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)*, *OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)*, *OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)*, *Probert 2003*, *PURSUIT M (Sandborn 2014a)*, *PURSUIT-SC Phase 2 (Sandborn 2014)*, *PURSUIT-SC Phase 3 (Sandborn 2014)*, *Sandborn 2012*, *ULTRA I (Reinisch 2011, Reinisch 2013)*, *ULTRA II (Sandborn 2012a)*, *UNIFI (Sands 2019)* oraz *VARSIITY (Sands 2019a)* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 17.9.

W związku z zastosowaniem zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, w badaniach *GEMINI I (Feagan 2013, Feagan 2017)*, *OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)*, *OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)*, *OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)*, *Probert 2003*, *UNIFI (Sands 2019)* oraz *VARSIITY (Sands 2019a)* ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie. Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z selekcji oraz związanych z oceną punktów końcowych było również niskie dla tych badań.

Dla badań *ACT I i II (Rutgeerts 2005)*, *PURSUIT M (Sandborn 2014a)*, *PURSUIT-SC Phase 2 (Sandborn 2014)*, *PURSUIT-SC Phase 3 (Sandborn 2014)* oraz *ULTRA II (Sandborn 2012a)* błąd związany z oceną punktów końcowych oraz ze znajomością interwencji nie był możliwy do określenia. W przypadku publikacji *Sandborn 2012* niemożliwy do określenia był błąd związany z oceną punktów końcowych oraz wykluczeniem.

W badaniu *ULTRA II* za niemożliwe do określenia uznano też ryzyko związane z utajnieniem kodu randomizacji.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do NMA wg zaleceń Cochrane

Badanie (publikacja)	Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)	Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)	Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)	Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)	Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)	Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)
ACT I i II (Rutgeerts 2005)							
GEMINI I (Feagan 2013, Feagan 2017)							
OCTAVE Induction 1 (Sandborn 2017)							
OCTAVE Induction 2 (Sandborn 2017)							
OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)							
Probert 2003							
PURSUIT M (Sandborn 2014a)							
PURSUIT-SC Phase 2 (Sandborn 2014)							
PURSUIT-SC Phase 3 (Sandborn 2014)							
Sandborn 2012							

Badanie (publikacja)	Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)	Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)	Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)	Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)	Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)	Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)
ULTRA I (Reinisch 2011, Reinisch 2013)							
ULTRA II (Sandborn 2012a)							
UNIFI (Sands 2019)							
VARSITY (Sands 2019a)							

Legenda:

kolor zielony – niskie ryzyko błędu

kolor żółty – niejasne ryzyko błędu

kolor czerwony – wysokie ryzyko błędu

4.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Ocena badań włączonych do analizy skuteczności interwencji w okresie odpowiadającym leczeniu podtrzymującemu wykazała istnienie dwóch głównych typów badań: badania zaprojektowane jako *ITT treat-through design* (w ramach leczenia podtrzymującego chorzy kontynuowali ten sam schemat leczenia) oraz *response-based re-randomised design* (chorzy, którzy odpowiedzieli na lek badany podczas indukcji byli ponownie randomizowani na początku fazy leczenia podtrzymującego). [REDACTED]

[REDACTED]

Mimo to, ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparatory (*head-to-head*) istniała potrzeba wykonania porównania pośredniego. Z tego powodu autorzy przeglądu systematycznego *Welly 2020* zastosowali korekty pozwalające na symulację konstrukcji badania *treat-through* w badaniach *response-based re-randomised*.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

21.

W publikacji *AOTMIT 2019* wskazano, że interpretacja wyniku NMA w ujęciu bayesowskim dotyczy prawdopodobieństwa, że wynik przybierze daną wartość. Wynikom przedstawionym jako estymator punktowy OR oraz przedział wiarygodności w niniejszej analizie towarzyszy prawdopodobieństwo bayesowskie (Pr), że leczenie interwencją badaną wiąże się z większymi korzyściami terapeutycznymi niż leczenie komparatorem. W literaturze sugeruje się, że jeżeli prawdopodobieństwo wynosi $\geq 85\%$ to można je interpretować jako: interwencja badana jest prawdopodobnie bardziej skuteczna niż komparator.

22.

Zastosowanie takiego podejścia przy jednoczesnym pominięciu dowodów odnośnie innych estymacji w porównawczym badaniu skuteczności może prowadzić do suboptymalnego procesu wnioskowania. Wydaje się, że w sytuacji, w której wszystkie porównywane terapie są dostępne dla chorych, a decyzja o rozpoczęciu leczenia którąś z nich pomimo wszystko musi zostać podjęta, preferowanie w pierwszej kolejności interwencji, dla której uzyskano wysokie prawdopodobieństwa bycia skuteczniejszą niż pozostałe porównywane terapie umożliwia podjęcie bardziej racjonalnej decyzji w zakresie wyboru odpowiedniego sposobu leczenia.

Przeprowadzona metaanaliza dotyczyła następujących punktów końcowych:

- odpowiedź kliniczna;

²¹wyniki NMA, w których przedział wiarygodności nie zawierał wartości 1 zostały wyróżnione pogrubioną czcionką zgodnie z konwencją istotności statystycznej przyjętą w przypadku podejścia częstościowego
²²w wytycznych *EunetHTA 2015*, a także w *Cochrane Handbook 2019* oraz publikacji *AOTMIT 2019* dotyczącej porównań pośrednich nie odnaleziono zalecenia odnośnie interpretacji wyników NMA na zasadzie podejścia częstościowego

- remisja kliniczna;
- wygojenie błony śluzowej.

5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (JS, AF) według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Stelara®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5 i 4.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 17.10);
- uwzględniano wyniki dla najdłuższych okresów obserwacji dla fazy leczenia indukcyjnego i podtrzymującego;
- dane przedstawione na wykresach i rysunkach nie były odczytywane ze względu na możliwy błąd odczytu;
- badanie *UNIFI* dotyczyło porównania UST vs PLC – w analizie nie przedstawiano jednak wyników w zakresie analizy skuteczności dla takiego porównania, ponieważ, w ramach leczenia podtrzymującego wyniki były przedstawione łącznie dla stosowania w indukcji dawki UST ok. 6 mg/kg m. c., jak i 130 mg, natomiast w ramach NMA analizowano dane tylko dla chorych stosujących w ramach leczenia indukcyjnego zarejestrowaną dawkę leku (na podstawie indywidualnych danych pacjentów);
- w ramach NMA nie była uwzględniana ocena bezpieczeństwa, dlatego też jako jedno ze źródeł danych o bezpieczeństwie UST wykorzystano badania *UNIFI* oraz *UNIFI-LTE* (ze względu na brak dostępności danych z uwzględnieniem podziału na analizowane podgrupy chorych została przeprowadzona dla populacji ogółem w celu przedstawienia kompleksowej oceny profilu bezpieczeństwa interwencji badanej);

- w przypadku badania *UNIFI* ekstrahowano wyniki dla oceny bezpieczeństwa dla porównania UST→UST vs PLC→PLC. Jeżeli wyniki dla grupy kontrolnej nie były dostępne odstępowano od ekstrahowania wyników jedynie dla grupy badanej;
- w przypadku badania *UNIFI-LTE*, będącym przedłużeniem badania *UNIFI*, ze względu na zakończenie uczestnictwa w badaniu chorych o ścieżce leczenia PLC→PLC zaprezentowano wyniki odnoszące się jedynie do skuteczności i bezpieczeństwa UST na podstawie grupy chorych otrzymującej UST w dawce 90 mg s.c. co 12 tygodni. Uznano, że długoterminowe wyniki z badania *UNIFI-LTE* stanowią cenne uzupełnienie oceny bezpieczeństwa i skuteczności ustekinumabu w analizowanym wskazaniu;
- dodatkowo zaprezentowano wpływ leczenia ustekinumabem na ocenę jakości życia w populacji ogólnej na podstawie badania *UNIFI*. Dane zaprezentowano jedynie w celach poglądowych w załączniku 17.1;
- nie prezentowano wyników przedstawionych dla łącznego dawkowania interwencji badanych (ang. *combined/pooled doses*);
- jako grupę uwzględnianą w analizach dla każdej z interwencji rozpatrywano tę grupę chorych, których ścieżka leczenia jest zgodna lub najbardziej zbliżona do zapisów ChPL odpowiednio każdego z analizowanych produktów leczniczych;
- w przypadku prezentacji wyników NMA przedstawiono wyniki porównania UST vs INF, WED, TOF. Porównania vs ADA i GOL nie były prezentowane, ponieważ stanowiły one jedynie „komparatory techniczne”. Leki te nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce.

6. Ocena skuteczności UST na podstawie NMA

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej będącej podstawą modelu globalnego, opublikowanej w przeglądzie systematycznym *Welly 2020*. Założenia tej NMA są zgodne z założeniami przyjętymi w analizie klinicznej, dlatego też uznano, że po aktualizacji będzie ona stanowić podstawę AKL dla produktu leczniczego Stelara® (jak wspomniano wcześniej – aktualizacja przeglądu nie wskazuje na istnienie nowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy). Do NMA zostały włączone badania dla takich leków jak GOL i ADA, jednak poniżej przedstawiono wyniki wyłącznie dla porównań UST względem leków biologicznych oraz tofacytynibu wskazanych *a priori* jako komparatory (większa liczba włączonych badań nie wpływa znacząco na wyniki analizy klinicznej, natomiast zwiększa precyzję oszacowań NMA).

Wyniki metaanalizy sieciowej zostały zaprezentowane dla porównania UST względem leków zdefiniowanych jako komparatory dla analizowanej interwencji uwzględniając dawkowanie zgodne z zapisami ChPL.

Analizę oceny skuteczności przeprowadzono z uwzględnieniem dwóch podgrup chorych:

- po niepowodzeniu leczenia standardowego: chorzy nieleczeni wcześniej biologicznie oraz chorzy z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa;
- po niepowodzeniu leczenia biologicznego.

Ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie następujących punktów końcowych:

- odpowiedź kliniczna;
- remisja kliniczna;
- wygojenie błony śluzowej.

Zaprezentowano wyniki z uwzględnieniem okresu obserwacji odpowiadającego ocenie odpowiedzi na leczenie (6-8 tyg.) oraz dla rocznego okresu obserwacji na podstawie publikacji *Welly 2020*. W przypadku wygojenia błony śluzowej w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego, ze względu na brak dostępnych danych możliwe było przedstawienie wyników jedynie dla okresu leczenia indukcyjnego.

Metaanalizę sieciową wykonano wykorzystując model bayesowski. Wyniki przedstawiono jako OR (95% CrI). Przedział wiarygodności (CrI – ang. *credible interval*) jest bayesowskim odpowiednikiem przedziału ufności.

Skrót „Pr” oznacza prawdopodobieństwo, że leczenie UST jest bardziej skuteczne niż leczenie komparatorem.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.1. Odpowiedź kliniczna

6.1.1. Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego

W przypadku odpowiedzi klinicznej na leczenie indukcyjne u chorych bez odnotowanego niepowodzenia leczenia biologicznego, prawdopodobieństwo, że leczenie UST wiąże się z wyższą skutecznością niż leczenie WED i TOF wynosiły odpowiednio 63% i 84%.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Wyniki NMA dla odpowiedzi klinicznej w postaci mediany OR (95% CrI) – leczenie indukcyjne

		UST
Chorzy nieleczeni wcześniej biologicznie i chorzy z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa	INF	0,89 (0,49; 1,63) Pr=36%
	WED	1,14 (0,52; 2,47) Pr=63%
	TOF	1,36 (0,74; 2,53) Pr=84%

Wyniki dla rocznego okresu obserwacji wskazują na przewagę UST nad INF oraz TOF w zakresie częstości występowania odpowiedzi klinicznej u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego. Wyniki porównania z WED świadczą natomiast o prawdopodobnie wyższej skuteczności UST.

Poniżej zamieszczono szczegółowe zestawienia wyników.

Tabela 13.
Wyniki NMA dla odpowiedzi klinicznej w postaci mediany OR (95% CrI) – indukcja + leczenie podtrzymujące (1 rok)

		UST
Chorzy nieleczeni wcześniej biologicznie i chorzy z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa	WED	2,15 (0,71; 6,37) Pr=91,35%
	INF	3,10 (1,29; 7,61) Pr=99,43%
	TOF	3,02 (1,26; 7,31) Pr=99,34%

6.1.2. Chorzy po niepowodzeniu leczenia biologicznego

Porównanie częstości występowania odpowiedzi klinicznej dla okresu leczenia indukcyjnego w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego leczonych UST możliwe było w przypadku WED oraz TOF (dla INF w toku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań dla takiej podgrupy chorych). W przypadku obu porównań wartości OR wynosiły >1. Wartość Pr była równa 56% dla porównania z TOF oraz 78% dla porównania z WED.

Szczegółowe wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14.
Wyniki NMA dla odpowiedzi klinicznej w postaci mediany OR (95% CrI) – leczenie indukcyjne

		UST
Chorzy po niepowodzeniu leczenia biologicznego	TOF	1,05 (0,55; 1,98) Pr=56%
	WED	1,43 (0,58; 3,43) Pr=78%

W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego, skuteczność leczenia UST w rocznym okresie obserwacji jest wyższa niż WED oraz TOF (OR >1). Prawdopodobieństwo, że terapia UST jest skuteczniejsza niż terapia WED i TOF wyniosło ponad 80%.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe zestawienia wyników.

Tabela 15.
Wyniki NMA dla odpowiedzi klinicznej w postaci mediany OR (95% CrI) – indukcja + leczenie podtrzymujące (1 rok)

		UST
Chorzy po niepowodzeniu leczenia biologicznego	WED	1,75 (0,48; 6,35) Pr=80,04%
	TOF	1,65 (0,63; 4,28) Pr=84,72%

6.2. Remisja kliniczna

6.2.1. Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego

W zakresie indukcji remisji u chorych nieleczonych wcześniej biologicznie i chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem TNF-alfa nie wskazano na istnienie możliwej przewagi ocenianej interwencji nad komparatorami. Prawdopodobnie korzystniejsze wyniki w indukcji u chorych leczonych INF związane są z mechanizmem działania INF tj. remisja uzyskiwana jest stosunkowo szybko jednak efekt działania leku nie utrzymuje się w długiej perspektywie.

Zestawienie danych zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Wyniki NMA dla remisji klinicznej w postaci mediany OR (95% CrI) – leczenie indukcyjne

		UST
Chorzy nieleczeni wcześniej biologicznie i chorzy z nieodnotowanym	INF	0,49 (0,22; 1,14) Pr=5%
	WED	0,48 (0,13; 1,58) Pr=12%

niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa	TOF	0,90 (0,35; 2,24) Pr=41%
---	-----	-----------------------------

Biorąc pod uwagę roczny okres obserwacji, w przypadku porównania z każdym z komparatorów wykazano przewagę UST (wartości OR >1). Uzyskano wysokie wartości Pr (od ok. 84% w przypadku vs WED do ok. 92% vs INF). Zatem, zwłaszcza w przypadku porównania z INF, przewaga UST jest wysoce prawdopodobna.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17.

Wyniki NMA dla remisji klinicznej w postaci mediany OR (95% CrI) – indukcja + leczenie podtrzymujące (1 rok)

		UST
Chorzy nieleczeni wcześniej biologicznie i chorzy z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa	INF	1,95 (0,78; 4,87) Pr=92,23%
	WED	1,56 (0,64; 3,83) Pr=83,61%
	TOF	1,62 (0,63; 4,11) Pr=84,28%

6.2.2. Chorzy po niepowodzeniu leczenia biologicznego

W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego nie wykazano wyższości UST nad terapią TOF w zakresie indukcji remisji klinicznej, natomiast w przypadku porównania z WED wykazano przewagę leczenia UST (wartość OR >1). Prawdopodobieństwo, że leczenie UST wiąże się z większą skutecznością kliniczną wyniosło 86%, co zgodnie ze statystyką bayesowską oznacza, że przewaga ta jest wysoce prawdopodobna.

Poniżej przedstawiono szczegóły zestawień wyników.

Tabela 18.

Wyniki NMA dla remisji klinicznej w postaci mediany OR (95% CrI) – leczenie indukcyjne

		UST
Chorzy po niepowodzeniu leczenia biologicznego	TOF	0,59 (0,02; 7,92) Pr=35%
	WED	3,60 (0,32; 40,71) Pr=86%

Dla częstości remisji klinicznej u chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego w rocznym okresie obserwacji nie odnotowano przewagi UST nad WED, jednakże w przypadku porównania z TOF wartość OR była większa od 1, a wartość Pr wynosiła ok. 61%. Brak

wykazanej przewagi terapii UST nad WED może być związana z faktem, iż część chorych w badaniu *UNIFI* dla UST była wcześniej przeleczona inhibitorem TNF-alfa oraz wedolizumabem – populację w tym badaniu można uznać zatem za bardziej obciążoną niż w pozostałych badaniach.

Poniżej przedstawiono szczegóły zestawień wyników.

Tabela 19.

Wyniki NMA dla remisji klinicznej w postaci mediany OR (95% CrI) – indukcja + leczenie podtrzymujące (1 rok)

		UST
Chorzy po niepowodzeniu leczenia biologicznego	WED	0,97 (0,22; 4,11) Pr=48,53%
	TOF	1,21 (0,31; 4,52) Pr=60,94%

6.3. Wygojenie błony śluzowej

6.3.1. Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego

U chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego nie wykazano przewagi ustekinumabu względem komparatorów w zakresie częstości uzyskania wygojenia błony śluzowej w okresie leczenia indukcyjnego. Należy mieć na uwadze, że wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą o przewlekłym charakterze – z tego względu za kluczowe należy uznać wyniki w dłuższej perspektywie czasu, i to one powinny stanowić podstawę wnioskowania o skuteczności danej terapii.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 20.

Wyniki NMA dla wygojenia błony śluzowej w postaci mediany OR (95% CrI) – leczenie indukcyjne

		UST
Chorzy nieleczeni wcześniej biologicznie i chorzy z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa	INF	0,57 (0,30; 1,10) Pr=5%
	WED	0,64 (0,29; 1,45) Pr=14%
	TOF	0,85 (0,41; 1,72) Pr=32%

W rocznym okresie obserwacji w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego uzyskano wartości OR większe niż 1 dla porównań UST vs komparatory.

Odnotowano wysokie wartości Pr (od ok. 82% vs INF do ok. 96% vs TOF), zatem uzyskane wyniki świadczą na korzyść terapii UST.

Poniżej zaprezentowano szczegółowe zestawienia wyników.

Tabela 21.

Wyniki NMA dla wygojenia błony śluzowej w postaci mediany OR (95% CrI) – indukcja + leczenie podtrzymujące (1 rok)

		UST
Chorzy nieleczeni wcześniej biologicznie i chorzy z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa	INF	1,50 (0,63; 3,60) Pr=81,93%
	WED	1,65 (0,66; 4,09) Pr=85,86%
	TOF	2,22 (0,92; 5,32) Pr=96,29%

6.3.2. Chorzy po niepowodzeniu leczenia biologicznego

W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego wartość OR równa 2,19 wskazuje na wyższość terapii UST względem WED dla częstości wygojenia błony śluzowej. Prawdopodobieństwo równe 93% oznacza, że terapia UST jest najprawdopodobniej bardziej skuteczna niż terapia WED. W przypadku drugiego komparatora nie wykazano przewagi interwencji badanej.

Ze względu na ograniczenia dostępności danych nie było możliwe przedstawienie wyników dla wygojenia błony śluzowej w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego w rocznym okresie obserwacji.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe zestawienia.

Tabela 22.

Wyniki NMA dla wygojenia błony śluzowej w postaci mediany OR (95% CrI) – leczenie indukcyjne

		UST
Chorzy po niepowodzeniu leczenia biologicznego	TOF	0,87 (0,29; 2,46) Pr=40%
	WED	2,19 (0,76; 6,41) Pr=93%

7. Długoterminowa ocena skuteczności UST

Ocenę długoterminowego efektu leczenia ustekinumabem przeprowadzono na podstawie abstraktów konferencyjnych dostępnych dla badania *UNIFI-LTE* (*Sands 2019, Peyrin-Biroulet 2020*). Okres obserwacji oceny skuteczności wynosił 92 tygodnie leczenia podtrzymującego. Przedstawiono wyniki dla chorych zrandomizowanych na początku okresu leczenia podtrzymującego do grupy stosującej UST w dawce 90 mg co 12 tygodni. W badaniu *UNIFI-LTE* od 56. tygodnia terapii podtrzymującej możliwe było zwiększenie dawkowania leku z 90 mg s.c. co 12 tygodni do 90 mg s.c. co 8 tygodni. Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara® dopuszcza możliwość zwiększenia dawkowania na podstawie oceny klinicznej.

Oceny skuteczności UST dokonano na podstawie następujących punktów końcowych:

- remisja objawów podmiotowych;
- remisja objawów podmiotowych bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- remisja objawów podmiotowych w 44. i 92. tygodniu leczenia podtrzymującego;
- remisja kliniczna w częściowej skali Mayo bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- remisja kliniczna w częściowej skali Mayo w 44. i 92 tygodniu leczenia podtrzymującego;
- brak konieczności stosowania kortykosteroidów;
- zmiana średniej dawki kortykosteroidów.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższych podrozdziałach.

7.1. Remisja objawów podmiotowych

Przy założeniu, że zwiększenie dawki UST oznacza niepowodzenie leczenia częstość występowania remisji objawów podmiotowych wynosiła ok. 65%. W przypadku założenia, że zwiększenie dawki nie jest równoznaczne z niepowodzeniem terapii ten odsetek wynosił ok. 79%.

W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 23.
Częstość występowania remisji objawów podmiotowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UST	
			n (%)	N
UNIFI-LTE (Peyrin-Biroulet 2020 ab konf)	92 tyg.	Remisja objawów podmiotowych przy założeniu, że zwiększenie dawki UST oznacza niepowodzenie leczenia ^{*,**}	92 (65,2)	141
		Remisja objawów podmiotowych przy założeniu, że zwiększenie dawki UST nie oznacza niepowodzenia leczenia ^{**,***}	111 (78,7)	141

*w przypadku braku danych dla obu podskal podczas danej wizyty – częstości wypróżnień oraz krwawienia z odbytnicy uznawano, że chory nie był w stanie remisji objawów podmiotowych podczas tej wizyty

**uznano, że chorzy z wykonanym zabiegiem wyłonienia stomii lub kolektomii, a także chorzy, którzy zaprzestali stosowania interwencji badanej ze względu na brak efektu terapeutycznego lub wystąpienie zdarzenia niepożądanego związanego z pogorszeniem objawów WZJG oraz chorzy, którzy wymagali zwiększenia dawki UST przed zaplanowanym punktem czasowym (tj. przed 56. tygodniem) nie byli w stanie remisji objawów podmiotowych ani w stanie remisji klinicznej wg częściowej skali Mayo przez okres następujący po ww. zdarzeniu

***uznano, że chorzy z wykonanym zabiegiem wyłonienia stomii lub kolektomii, a także chorzy, którzy zaprzestali stosowania interwencji badanej ze względu na brak efektu terapeutycznego lub wystąpienie zdarzenia niepożądanego związanego z pogorszeniem objawów WZJG przed wyznaczoną wizytą nie byli w stanie remisji objawów podmiotowych

7.2. Remisja objawów podmiotowych bez konieczności stosowania kortykosteroidów

W 92. tygodniu badania UNIFI-LTE remisja objawów podmiotowych bez konieczności stosowania kortykosteroidów została odnotowana u ok. 59% chorych przy ocenie niezależnej od zwiększenia dawki UST. Po przyjęciu założenia, według którego zwiększenie dawki UST jest niepowodzeniem leczenia ten odsetek wynosił ok. 64% chorych, natomiast zakładając, że zwiększenie dawki UST nie jest równoznaczne z niepowodzeniem leczenia – ok. 75% chorych.

W 92. tygodniu w przypadku oceny niezależnej od zwiększania dawkowania połowa chorych stosujących kortykosteroidy na początku okresu leczenia podtrzymującego była w stanie remisji objawów podmiotowych bez konieczności stosowania tych leków. Po przyjęciu założenia, że zwiększanie dawkowania oznacza niepowodzenie leczenia remisja objawów podmiotowych występowała z częstością równą ok. 57% wśród chorych stosujących kortykosteroidy na początku okresu leczenia podtrzymującego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 24.

Częstość występowania remisji objawów podmiotowych bez konieczności stosowania kortykosteroidów

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UST	
			n (%)	N
<i>UNIFI-LTE (Sands 2019 ab konf)</i>	92 tyg.	Remisja objawów podmiotowych bez konieczności stosowania kortykosteroidów niezależnie od zwiększenia dawki UST ^{*,**,***}	83 (58,9%)	141
<i>UNIFI-LTE (Peyrin-Biroulet 2020 ab konf)</i>		Remisja objawów podmiotowych bez konieczności stosowania kortykosteroidów przy założeniu, że zwiększenie dawki UST jest niepowodzeniem leczenia ^{*,**}	90 (63,8)	141
<i>UNIFI-LTE (Peyrin-Biroulet 2020 ab konf)</i>		Remisja objawów podmiotowych bez konieczności stosowania kortykosteroidów przy założeniu, że zwiększenie dawki UST nie jest niepowodzeniem leczenia ^{***,****}	106 (75,2)	141
Populacja chorych przyjmujących kortykosteroidy na początku okresu leczenia podtrzymującego				
<i>UNIFI-LTE (Sands 2019 ab konf)</i>	92 tyg.	Remisja objawów podmiotowych bez konieczności stosowania kortykosteroidów wśród chorych przyjmujących kortykosteroidy na początku okresu leczenia podtrzymującego niezależnie od zwiększenia dawki UST ^{*,**,***}	34 (50,0)	68
<i>UNIFI-LTE (Peyrin-Biroulet 2020 ab konf)</i>		Remisja objawów podmiotowych bez konieczności stosowania kortykosteroidów wśród chorych przyjmujących kortykosteroidy na początku okresu leczenia podtrzymującego przy założeniu, że zwiększenie dawki UST oznacza niepowodzenie leczenia ^{*,**,***}	39 (57,4)	68

*uznano, że chorzy z wykonanym zabiegiem wyłonięcia stomii lub kolektomii, a także chorzy, którzy zaprzestali stosowania interwencji badanej ze względu na brak efektu terapeutycznego lub wystąpienie zdarzenia niepożądanego związanego z pogorszeniem objawów WZJG oraz chorzy, którzy wymagali zwiększenia dawki UST przed zaplanowanym punktem czasowym (tj. przed 56. tygodniem) nie byli w stanie remisji objawów podmiotowych ani w stanie remisji klinicznej wg częściowej skali Mayo przez okres następujący po ww. zdarzeniu

**w przypadku braku danych na temat stosowania kortykosteroidów przez chorego uwzględniano ostatnią dostępną wartość tego parametru

***w przypadku braku danych dla obu podskali podczas danej wizyty – częstości wypróżnień oraz krwawienia z odbytnicy uznawano, że chory nie był w stanie remisji objawów podmiotowych podczas tej wizyty

****uznano, że chorzy z wykonanym zabiegiem wyłonięcia stomii lub kolektomii, a także chorzy, którzy zaprzestali stosowania interwencji badanej ze względu na brak efektu terapeutycznego lub wystąpienie zdarzenia niepożądanego związanego z pogorszeniem objawów WZJG przed wyznaczoną wizytą nie byli w stanie remisji objawów podmiotowych

7.3. Remisja objawów podmiotowych w 44. i 92. tygodniu leczenia podtrzymującego

Okolo 77% chorych, którzy byli w stanie remisji objawów podmiotowych w 44. tygodniu leczenia podtrzymującego, doświadczyło remisji objawów również w 92. tygodniu, co świadczy

o utrzymującym się efekcie terapeutycznym leczenia ustekinumabem w długim okresie obserwacji.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 25.
Częstość występowania remisji objawów podmiotowych w 44. i 92. tygodniu badania UNIFI-LTE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UST	
			n (%)	N
UNIFI-LTE (Sands 2019 ab konf)	92 tyg.	Remisja objawów podmiotowych w 44. i 92. tygodniu niezależnie od zwiększenia dawki UST ^{**,***}	27 (77,1)	35*

*chorzy, którzy byli w stanie remisji klinicznej na początku okresu leczenia podtrzymującego

**uznano, że chorzy z wykonanym zabiegiem wyłonienia stomii lub kolektomii, a także chorzy, którzy zaprzestali stosowania interwencji badanej ze względu na brak efektu terapeutycznego lub wystąpienie zdarzenia niepożądanego związanego z pogorszeniem objawów WZJG oraz chorzy, którzy wymagali zwiększenia dawki UST przed zaplanowanym punktem czasowym (tj. przed 56. tygodniem) nie byli w stanie remisji objawów podmiotowych ani w stanie remisji klinicznej wg częściowej skali Mayo przez okres następujący po ww. zdarzeniu

***w przypadku braku danych dla obu podskali podczas danej wizyty – częstości wypróżnień oraz krwawienia z odbytnicy uznawano, że chory nie był w stanie remisji objawów podmiotowych podczas tej wizyty

7.4. Remisja kliniczna w częściowej skali Mayo bez konieczności stosowania kortykosteroidów

W badaniu UNIFI-LTE w 92. tygodniu remisja kliniczna w częściowej skali Mayo bez konieczności stosowania kortykosteroidów została odnotowana u 61% chorych.

Remisja kliniczna w częściowej skali Mayo bez konieczności stosowania kortykosteroidów wśród chorych stosujących kortykosteroidy na początku okresu leczenia podtrzymującego wystąpiła u ok. 53% chorych.

Poniżej zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 26.
Częstość występowania remisji klinicznej w częściowej skali Mayo bez konieczności stosowania kortykosteroidów

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UST	
			n (%)	N
UNIFI-LTE (Sands 2019 ab konf)	92 tyg.	Remisja kliniczna w częściowej skali Mayo bez konieczności stosowania kortykosteroidów niezależnie od zwiększenia dawki UST ^{**,***}	86 (61,0)	141

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UST	
			n (%)	N
		Remisja kliniczna w częściowej skali Mayo bez konieczności stosowania kortykosteroidów wśród chorych przyjmujących kortykosteroidy na początku okresu leczenia podtrzymującego niezależnie od zwiększenia dawki UST ^{*,**,***}	36 (52,9)	68

*uznano, że chorzy z wykonanym zabiegiem wyłonienia stomii lub kolektomii, a także chorzy, którzy zaprzestali stosowania interwencji badanej ze względu na brak efektu terapeutycznego lub wystąpienie zdarzenia niepożądanego związanego z pogorszeniem objawów WZJG oraz chorzy, którzy wymagali zwiększenia dawki UST przed zaplanowanym punktem czasowym (tj. przed 56. tygodniem) nie byli w stanie remisji objawów podmiotowych ani w stanie remisji klinicznej wg częściowej skali Mayo przez okres następujący po ww. zdarzeniu

**w przypadku braku danych na temat stosowania kortykosteroidów przez chorego uwzględniano ostatnią dostępną wartość tego parametru

***jeśli brakowało wyników dla wszystkich trzech kategorii częściowej skali Mayo z danej wizyty uznawano, że chory nie był w stanie remisji klinicznej wg częściowej skali Mayo podczas tej wizyty

7.5. Remisja kliniczna w częściowej skali Mayo w 44. i 92. tygodniu leczenia podtrzymującego

Okolo 77% chorych, którzy byli w stanie remisji objawów podmiotowych w 44. tygodniu leczenia podtrzymującego, doświadczyło remisji objawów również w 92. tygodniu. To świadczy o utrzymującym się efekcie terapeutycznym leczenia ustekinumabem w długim okresie obserwacji.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 27.

Częstość występowania remisji klinicznej w częściowej skali Mayo w 44. i 92. tygodniu badania UNIFI-LTE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UST	
			n (%)	N
UNIFI-LTE (Sands 2019 ab konf)	92 tyg.	Remisja kliniczna w częściowej skali Mayo w 44. i 92. tygodniu ^{***}	27 (77,1)	35 ^{***}

*uznano, że chorzy z wykonanym zabiegiem wyłonienia stomii lub kolektomii, a także chorzy, którzy zaprzestali stosowania interwencji badanej ze względu na brak efektu terapeutycznego lub wystąpienie zdarzenia niepożądanego związanego z pogorszeniem objawów WZJG oraz chorzy, którzy wymagali zwiększenia dawki UST przed zaplanowanym punktem czasowym (tj. przed 56. tygodniem) nie byli w stanie remisji objawów podmiotowych ani w stanie remisji klinicznej wg częściowej skali Mayo przez okres następujący po ww. zdarzeniu

**jeśli brakowało wyników dla wszystkich trzech kategorii częściowej skali Mayo z danej wizyty uznawano, że chory nie był w stanie remisji klinicznej wg częściowej skali Mayo podczas tej wizyty

***chorzy będący w stanie remisji klinicznej na początku okresu leczenia podtrzymującego

7.6. Brak konieczności stosowania kortykosteroidów

W 92. tygodniu badania *UNIFI-LTE* (zakładając, że zwiększenie dawki UST oznacza niepowodzenie leczenia) u ok. 91% chorych nie stwierdzono konieczności stosowania kortykosteroidów.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 28.
Częstość występowania braku konieczności stosowania kortykosteroidów

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UST	
			n (%)	N
<i>UNIFI-LTE (Peyrin-Biroulet 2020 ab konf)</i>	92 tyg.	Brak konieczności stosowania kortykosteroidów przy założeniu, że zwiększenie dawki UST oznacza niepowodzenie leczenia**	62 (91,2)	68*

*chorzy stosujący kortykosteroidy na początku okresu leczenia podtrzymującego

**w przypadku braku danych na temat stosowania kortykosteroidów przez chorego uwzględniano ostatnią dostępną wartość tego parametru

7.7. Zmiana średniej dawki kortykosteroidów

W 92. tygodniu spadek średniej dobowej dawki kortykosteroidów względem wartości początkowej z okresu leczenia podtrzymującego wynosił 11,3 mg/dobę.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe dane.

Tabela 29.
Zmiana dawki kortykosteroidów względem wartości początkowej z okresu leczenia podtrzymującego

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UST	
			Średnia (SD)	N
<i>UNIFI-LTE (Peyrin-Biroulet 2020 ab konf)</i>	92 tyg.	Zmiana średniej dawki kortykosteroidów* względem wartości początkowej z okresu leczenia podtrzymującego [mg/dobę]	-11,3 (8,41)	b/d

*ekwiwalent dawki prednizonu

8. Dodatkowe podsumowanie skuteczności UST na podstawie badania randomizowanego

Poza wynikami NMA wykonanej w celu porównania interwencji badanej z komparatorami warto także mieć na względzie wyniki oceny skuteczności UST uzyskane w głównym badaniu *UNIFI* wskazujące na korzystny efekt terapii UST u chorych na WZJG.

W 8. tygodniu (leczenie indukcyjne) odsetek chorych w stanie remisji klinicznej wynosił 15,5% chorych (dawka UST 6 mg/kg m.c.) i był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie chorych otrzymujących placebo (5,3% chorych). Mając na uwadze chorych nieleczonych wcześniej biologicznie odsetek ten wynosił 18,4% chorych, natomiast wśród chorych z odnotowanym niepowodzeniem leczenia biologicznego 12,7%. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wynosiła odpowiednio 66,7% i 57,2% chorych. Wygojenie błony śluzowej odnotowano u 33,3% chorych nieleczonych wcześniej biologicznie i u 21,1% chorych z niepowodzeniem leczenia biologicznego. Wygojenie błony śluzowej z jednoczesną poprawą w ocenie endoskopowej i histologicznej (ang. *histo-endoscopic mucosal healing*) raportowano odpowiednio u 23,6% i 13,3% chorych [Sands 2019].

W 44. tygodniu leczenia podtrzymującego (dawka UST 90 mg s.c. co 12 tyg.) remisja kliniczna została odnotowana wśród 38,4% chorych, podtrzymanie odpowiedzi klinicznej wśród 68% chorych, wygojenie błony śluzowej wśród 43,6% chorych, a remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów wśród 37,8% chorych. W przypadku wszystkich wymienionych punktów końcowych odnotowano istotną statystycznie przewagę UST nad PLC. Mając na uwadze rozważane podgrupy chorych w 44. tygodniu leczenia podtrzymującego remisję kliniczną uzyskało 22,9% chorych (u 22,9% chorych raportowano remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów), u których odnotowano niepowodzenie leczenia biologicznego i u 47,4% chorych (u 46,3% chorych raportowano remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów) nieleczonych wcześniej biologicznie (dawka UST 90 mg s.c. co 12 tyg.). Podtrzymanie stanu remisji klinicznej wśród chorych, u których odnotowano remisję na początku badania stwierdzono u 37,5% chorych po niepowodzeniu terapii biologicznej, a wśród chorych nieleczonych wcześniej biologicznie aż u 70% chorych. Odpowiedź na leczenie wystąpiła odpowiednio u 55,7% i 76,8% chorych. Wygojenie błony śluzowej odnotowano odpowiednio u 25,7% i 54,7% chorych [Sands 2019].

Korzystny efekt terapeutyczny UST utrzymywał się długoterminowo. Na podstawie badania *UNIFI-LTE*, które stanowi przedłużenie badania *UNIFI* przedstawiono efekt leczenia ustekinumabem u chorych na WZJG w dłuższym horyzoncie czasowym (92 tygodnie leczenia podtrzymującego) w populacji ogólnej. W badaniu *UNIFI-LTE* od 56. tygodnia na podstawie oceny klinicznej dopuszczano możliwość zwiększenia dawkowania UST do co 8 tygodni. Zakładając, że zwiększenie dawki UST oznacza niepowodzenie leczenia, częstość występowania remisji objawów podmiotowych wynosiła ok. 65%. W przypadku założenia, że zwiększenie dawki nie jest równoznaczne z niepowodzeniem terapii ten odsetek wynosił ok. 79%. W 92. tygodniu w zależności od przyjętych założeń autorów publikacji częstość występowania remisji objawów podmiotowych bez konieczności stosowania kortykosteroidów wśród chorych stosujących kortykosteroidy na początku okresu leczenia podtrzymującego wynosiła 50-57,4% chorych. Około 77% chorych, którzy byli w stanie remisji objawów podmiotowych i klinicznej w 44. tygodniu leczenia podtrzymującego, doświadczyło remisji objawów również w 92. tygodniu, co świadczy o utrzymującym się efekcie terapeutycznym leczenia ustekinumabem w długim okresie obserwacji.

Uzyskane wyniki świadczą o wysokiej skuteczności terapii ustekinumabem w analizowanej populacji chorych. Skuteczność interwencji oceniano za pomocą istotnych klinicznie efektów zdrowotnych, wskazując na niewątpliwie korzyści terapeutyczne płynące ze stosowania UST, których utrzymywanie się potwierdzono w dłuższym horyzoncie czasowym.

9. Ocena bezpieczeństwa UST względem PLC na podstawie badania randomizowanego

Analiza bezpieczeństwa UST względem PLC u dorosłych chorych na WZJG została przeprowadzona na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *UNIFI* (publikacja *Sands 2019*). Wyniki uzupełniono o dodatkowe dane do badania *UNIFI* z dokumentu *EMA 2019*. Grupę badaną podczas leczenia indukcyjnego stanowili chorzy otrzymujący UST w dawce dożylniej ok. 6 mg/kg m. c.. Podczas leczenia podtrzymującego grupę badaną stanowili chorzy, którzy odpowiedzieli na przypisane leczenie indukcyjne oraz zostali zrandomizowani do schematu leczenia UST 90 mg s.c. co 12 tygodni, a więc zgodnego z ChPL. Porównanie przeprowadzono względem grupy przyjmującej placebo przez cały czas trwania badania (PLC→PLC). Na podstawie dostępnych danych możliwe było przedstawienie oceny bezpieczeństwa w populacji ogólnej.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

9.1. Zgony

W badaniu *UNIFI* zgon odnotowano u 1 (0,3%) chorego z grupy stosującej UST podczas leczenia indukcyjnego. Przyczyną zgonu był krwotok z żyłaków przełyku. Zdarzenie to zostało uznane przez badacza za niezwiązane z terapią UST. Różnice między grupą badaną a kontrolną nie były znamienne statystycznie.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 30.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UST→UST		PLC→PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zgon									
<i>UNIFI (Sands 2019)</i>	8 tyg.*	Zgon	1 (0,3)	320	0 (0,0)	319	7,37 (0,15; 371,22)	0,01 (-0,01; 0,01)	NIE
	44 tyg.**		0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE

*uwzględniono dane z ostatniej wizyty dla chorych, którzy nie zostali włączeni do fazy leczenia podtrzymującego (oceny dokonano 20 tygodni po ostatniej dawce UST lub PLC. Średni okres obserwacji w grupie UST oraz PLC wynosił odpowiednio: 8,6 oraz 8,7 tygodnia)

**średni okres obserwacji w grupie UST oraz PLC wynosił odpowiednio: 41,8 oraz 40,8 tygodnia

9.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano ogólnie u 3,4% chorych z grupy badanej i 6,9% chorych z grupy kontrolnej podczas leczenia indukcyjnego oraz u 7,6% chorych w grupie stosującej UST i 7,8% chorych z grupy stosującej PLC podczas leczenia podtrzymującego. Różnica między grupami była **istotna statystycznie** tylko w przypadku fazy indukcji (na korzyść badanej interwencji).

Podczas indukcji najczęściej raportowano występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych z kategorii zaburzeń żołądka i jelit (ogółem u ok. 2% chorych w grupie stosującej UST i ok. 4%

w grupie stosującej PLC). W czasie leczenia podtrzymującego częstość występowania zdarzeń z tej kategorii była zbliżona i wynosiła ok. 2% w grupie UST i ok. 3% w grupie stosującej PLC. Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowanych w czasie leczenia podtrzymującego należały zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych (ciężkie zakażenia zaobserwowano ogółem u 3,5% chorych w grupie stosującej UST i 1,9% w grupie stosującej PLC). Częstość występowania poszczególnych zdarzeń we wszystkich kategoriach nie przekraczała 2% w grupie badanej. W przypadku częstości występowania poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UST→UST		PLC→PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
UNIFI (Sands 2019)	8 tyg.*	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	11 (3,4)	320	22 (6,9)	319	0,48 (0,23; 1,01)	-0,03 (-0,07; -0,0004)	34 (15; 2500)	TAK
	44 tyg.**		13 (7,6)	172	8 (7,8)	103	0,97 (0,39; 2,43)	-0,002 (-0,07; 0,06)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
UNIFI (Sands 2019)	8 tyg.*	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	0 (0,0)	320	4 (1,3)	319	0,13 (0,02; 0,95)	-0,01 (-0,03; 0,001)	n/d	NIE
	44 tyg.**		5 (2,9)	172	1 (1,0)	103	3,05 (0,35; 26,51)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
	8 tyg.*	Zakażenia ogółem (w ocenie badacza)	1 (0,3)	320	5 (1,6)	319	0,20 (0,02; 1,69)	-0,01 (-0,03; 0,002)	n/d	NIE
	44 tyg.**		6 (3,5)	172	2 (1,9)	103	1,83 (0,36; 9,22)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
	8 tyg.*	Nieżyt żołądka i jelit	0 (0,0)	320	0 (0,0)	319	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Nieżyt żołądka i jelit wywołany <i>Salmonellą</i>	0 (0,0)	320	0 (0,0)	319	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Odmiedniczkowe zapalenie nerek	0 (0,0)	320	0 (0,0)	319	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Ropień odbytu	0 (0,0)	320	1 (0,3)	319	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Ropień podskórny	0 (0,0)	320	1 (0,3)	319	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Wirusowe zapalenie wątroby typu C	0 (0,0)	320	1 (0,3)	319	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zapalenie płuc wywołane <i>Legionellą</i>	0 (0,0)	320	0 (0,0)	319	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE		

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UST→UST		PLC→PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS		
			n (%)	N	n (%)	N						
		Zakażenie <i>Clostridium difficile</i>	0 (0,0)	320	1 (0,3)	319	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE		
		Zapalenie płuc	0 (0,0)	320	0 (0,0)	319	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE		
	44 tyg.**	Zapalenie jelita grubego spowodowane wirusem cytomegalii	2 (1,2)^	172	0 (0,0)	103	4,98 (0,28; 87,65)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE		
		Grypa	1 (0,6)	172	0 (0,0)	103	4,95 (0,09; 283,81)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE		
		Odmiedniczkowe zapalenie nerek	1 (0,6)	172	0 (0,0)	103	4,95 (0,09; 283,81)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE		
		Zapalenie uchyłków	1 (0,6)^^	172	0 (0,0)	103	4,95 (0,09; 283,81)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE		
		Nieżyt żołądka i jelit	0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE		
		Ropień gardła	0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE		
		Ropień odbytu	0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE		
		Zapalenie tkanki łącznej okolicy oczodołowej	0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE		
		Zapalenie jajowodu	0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE		
		Zapalenie płuc	0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE		
		Zapalenie wyrostka robaczkowego	0 (0,0)	172	1 (1,0)	103	0,07 (0,001; 3,97)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE		
		Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
		UNIFI (Sands 2019)	8 tyg.*	Ogółem	0 (0,0)	320	0 (0,0)	319	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UST→UST		PLC→PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	44 tyg.**		2 (1,2)	172	1 (1,0)	103	1,20 (0,11; 13,40)	0,002 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	8 tyg.*	Gruzołakorak odbytncy	0 (0,0)	320	0 (0,0)	319	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Nowotwór prostaty	0 (0,0)	320	0 (0,0)	319	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	44 tyg.**	Brodawczak piersi	1 (0,6)	172	0 (0,0)	103	4,95 (0,09; 283,81)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Brodawczak skóry	1 (0,6) ^{^^}	172	0 (0,0)	103	4,95 (0,09; 283,81)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Gruzołak jajnika	0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Gruzołak odbytncy	0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Rak jąder	0 (0,0)	172	1 (1,0)	103	0,07 (0,001; 3,97)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Rak jelita grubego	0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Rak podstawnokomórkowy	0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
UNIFI (Sands 2019)	8 tyg.*	Ogółem	0 (0,0)	320	0 (0,0)	319	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	44 tyg.**		2 (1,2)	172	1 (1,0)	103	1,20 (0,11; 13,40)	0,002 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	8 tyg.*	Niedokrwistość hemolityczna autoimmunologiczna	0 (0,0)	320	0 (0,0)	319	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	44 tyg.**	Anemia	2 (1,2)	172	1 (1,0)	103	1,20 (0,11; 13,40)	0,002 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UST→UST		PLC→PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia układu immunologicznego										
UNIFI (Sands 2019)	8 tyg.*	Ogółem	0 (0,0)	320	1 (0,3)	319	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Reakcja anafilaktyczna	0 (0,0)	320	1 (0,3)	319	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
UNIFI (Sands 2019)	44 tyg.**	Ogółem	0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Metaboliczna dekompensacja cukrzycy	0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne										
UNIFI (Sands 2019)	44 tyg.**	Ogółem	0 (0,0)	172	1 (1,0)	103	0,07 (0,001; 3,97)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Splątanie	0 (0,0)	172	1 (1,0)	103	0,07 (0,001; 3,97)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
UNIFI (Sands 2019)	8 tyg.*	Ogółem	1 (0,3)	320	2 (0,6)	319	0,50 (0,04; 5,51)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	44 tyg.**		0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	8 tyg.*	Migreny	1 (0,3)	320	0 (0,0)	319	7,37 (0,15; 371,22)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Afazja	0 (0,0)	320	0 (0,0)	319	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Epilepsja	0 (0,0)	320	1 (0,3)	319	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Stan przedomdleniowy	0 (0,0)	320	0 (0,0)	319	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Udar niedokrwienny	0 (0,0)	320	1 (0,3)	319	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zaburzenia poznawcze	0 (0,0)	320	0 (0,0)	319	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UST→UST		PLC→PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Zaburzenia ruchowe	0 (0,0)	320	0 (0,0)	319	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	44 tyg.**	Uogólniony napad toniczno-kloniczny	0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia ucha i błędnika										
UNIFI (Sands 2019)	8 tyg.*	Ogółem	0 (0,0)	320	1 (0,3)	319	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	44 tyg.**		0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	8 tyg.*	Nagła utrata słuchu	0 (0,0)	320	1 (0,3)	319	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	44 tyg.**	Głuchota neurosensoryczna	0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia serca										
UNIFI (Sands 2019)	44 tyg.**	Ogółem	0 (0,0)	172	1 (1,0)	103	0,07 (0,001; 3,97)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Migotanie przedsionków	0 (0,0)	172	1 (1,0)	103	0,07 (0,001; 3,97)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Zapalenie osierdzia	0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Zatrzymanie akcji serca	0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
UNIFI (Sands 2019)	8 tyg.*	Ogółem	2 (0,6)	320	0 (0,0)	319	7,39 (0,46; 118,39)	0,01 (-0,004; 0,02)	n/d	NIE
	44 tyg.**		0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	8 tyg.*	Zakrzepica żył głębokich	2 (0,6)	320	0 (0,0)	319	7,39 (0,46; 118,39)	0,01 (-0,004; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UST→UST		PLC→PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	44 tyg.**	Krwotok	0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
UNIFI (Sands 2019)	8 tyg.*	Ogółem	1 (0,3)	320	1 (0,3)	319	1,00 (0,06; 16,01)	-0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	44 tyg.**		1 (0,6)	172	0 (0,0)	103	4,95 (0,09; 283,81)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	8 tyg.*	Zatorowość płucna	1 (0,3)	320	0 (0,0)	319	7,37 (0,15; 371,22)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Eozynofilia płucna	0 (0,0)	320	0 (0,0)	319	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Hiperwentylacja	0 (0,0)	320	0 (0,0)	319	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zapalenie opłucnej	0 (0,0)	320	1 (0,3)	319	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	44 tyg.**	Zatorowość płucna	1 (0,6)	172	0 (0,0)	103	4,95 (0,09; 283,81)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Ostra niewydolność oddechowa	0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
UNIFI (Sands 2019)	8 tyg.*	Ogółem	6 (1,9)	320	13 (4,1)	319	0,45 (0,17; 1,20)	-0,02 (-0,05; 0,004)	n/d	NIE
	44 tyg.**		4 (2,3)	172	3 (2,9)	103	0,79 (0,17; 3,62)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
	8 tyg.*	Zdarzenia związane z objawami WZJG	4 (1,3)	320	11 (3,4)	319	0,35 (0,11; 1,13)	-0,02 (-0,05; 0,002)	n/d	NIE
		Biegunka krwotoczna	1 (0,3)	320	0 (0,0)	319	7,37 (0,15; 371,22)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UST→UST		PLC→PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Ból brzucha	1 (0,3)	320	0 (0,0)	319	7,37 (0,15; 371,22)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Krwotok z żyłaków przełyku	1 (0,3)	320	0 (0,0)	319	7,37 (0,15; 371,22)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Dysplazja jelita grubego	0 (0,0)	320	0 (0,0)	319	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Perforacja jelita grubego	0 (0,0)	320	1 (0,3)	319	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Polip jelita grubego	0 (0,0)	320	0 (0,0)	319	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Szczelina odbytu	0 (0,0)	320	1 (0,3)	319	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	44 tyg.**	Przepuklina lędźwiowa	1 (0,6)	172	0 (0,0)	103	4,95 (0,09; 283,81)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Zdarzenia związane z objawami WZJG	1 (0,6)	172	3 (2,9)	103	0,19 (0,02; 1,90)	-0,02 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
		Zapalenie jelit	1 (0,6)	172	0 (0,0)	103	4,95 (0,09; 283,81)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Zwłóknienie krezki	1 (0,6)	172	0 (0,0)	103	4,95 (0,09; 283,81)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Ból brzucha	0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Ból nadbrzusza	0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Choroby odbytu i odbytnicy	0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Dysplazja jelita grubego	0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Podniedożność jelit	0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UST→UST		PLC→PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Przetoka jelitowo-pęcherzowa	0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Wymioty	0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
UNIFI (Sands 2019)	44 tyg.**	Ogółem	0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Zaburzenia czynności wątroby	0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
UNIFI (Sands 2019)	8 tyg.*	Ogółem	1 (0,3)	320	1 (0,3)	319	1,00 (0,06; 16,01)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	44 tyg.**		0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	8 tyg.*	Piodermia zgorzelinowa	1 (0,3)	320	1 (0,3)	319	1,00 (0,06; 16,01)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Wysypka	0 (0,0)	320	0 (0,0)	319	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	44 tyg.**	Zapalenie skóry	0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
UNIFI (Sands 2019)	8 tyg.*	Ogółem	1 (0,3)	320	0 (0,0)	319	7,37 (0,15; 371,22)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	44 tyg.**		0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	8 tyg.*	Kamica moczowodowa	1 (0,3)	320	0 (0,0)	319	7,37 (0,15; 371,22)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UST→UST		PLC→PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Kamica nerkowa	0 (0,0)	320	0 (0,0)	319	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Nietrzymanie moczu	0 (0,0)	320	0 (0,0)	319	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	44 tyg.**	Ostre uszkodzenie nerek	0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy										
UNIFI (Sands 2019)	44 tyg.**	Ogółem	0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Poronienie	0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
UNIFI (Sands 2019)	44 tyg.**	Ogółem	0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Gorączka	0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
UNIFI (Sands 2019)	8 tyg.*	Ogółem	1 (0,3)	320	2 (0,6)	319	0,50 (0,04; 5,51)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	44 tyg.**		0 (0,0)	172	1 (1,0)	103	0,07 (0,001; 3,97)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
	8 tyg.*	Złamanie kostki	1 (0,3)	320	0 (0,0)	319	7,37 (0,15; 371,22)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Uraz kończyn	0 (0,0)	320	1 (0,3)	319	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zabiegowa perforacja jelit	0 (0,0)	320	1 (0,3)	319	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	44 tyg.**	Urazy	0 (0,0)	172	1 (1,0)	103	0,07 (0,001; 3,97)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Złamanie biodra	0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UST→UST		PLC→PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Złamanie kręgow łędźwiowych	0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Złamanie kości promieniowej	0 (0,0)	172	0 (0,0)	103	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

*uwzględniono dane z ostatniej wizyty dla chorych, którzy nie zostali włączeni do fazy leczenia podtrzymującego (oceny dokonano 20 tygodni po ostatniej dawce UST lub PLC). Średni okres obserwacji w grupie UST oraz PLC wynosił odpowiednio: 8,6 oraz 8,7 tygodnia)

**średni okres obserwacji w grupie UST oraz PLC wynosił odpowiednio: 41,8 oraz 40,8 tygodnia

^u obu chorych rozpoznanie nastąpiło podczas okresu obserwacji po odstawieniu UST. Chorzy byli hospitalizowani, poddani leczeniu przeciwwirusowemu, po którym infekcje ustąpiły

^^w publikacji *Sands 2019* podano informację, że u chorego, u którego wystąpiło zapalenie uchyłków rozpoznano nieokreślony nowotwór nerki. Raka nerki rozpoznano, gdy chory został poddany nefrektomii. Nie określono stopnia nasilenia tego zdarzenia

^^u jednego chorego z grupy UST odnotowano 2 przypadki raka płaskonabłonkowego skóry. U tego chorego występowała w przeszłości przewlekła ekspozycja na słońce, chory stosował również azatioprynę przez ponad 2 lata (podczas badania także stosował azatioprynę). U chorego nie odnotowano w wywiadzie uprzedniego wystąpienia nieczerniakowego raka skóry

9.3. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane odnotowano ogółem u ok. 51% chorych z grupy UST i u 48% chorych z grupy PLC podczas leczenia indukcyjnego oraz u ok. 69% chorych z grupy UST i ok. 77% chorych z grupy PLC podczas leczenia podtrzymującego.

Najczęściej raportowano występowanie zdarzeń niepożądanych z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych (ogółem zakażenia wystąpiły u ok. 16% chorych w grupie UST vs ok. 15% chorych w grupie PLC podczas leczenia indukcyjnego, a w leczeniu podtrzymującym odpowiednio ok. 34% vs ok. 43%).

Poza tym do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych podczas leczenia indukcyjnego należał ból głowy (4,1% w grupie UST vs 4,4% w grupie PLC), niedokrwistość (2,5% w grupie UST vs 3,4% w grupie PLC) oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego (2,5% w grupie UST vs 5,6% w grupie PLC). Podczas leczenia indukcyjnego odnotowano również zdarzenia związane z infuzją lub reakcjami w miejscu podania podskórnego u 3 (0,9%) chorych z grupy UST oraz 6 (1,9%) chorych z grupy PLC. Podczas leczenia podtrzymującego zdarzenia te zaobserwowano jedynie u 1 chorego z grupy UST.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w okresie leczenia podtrzymującego (poza wyżej wymienionymi zakażeniami) należały: zapalenie nosogardzieli (18% w grupie UST vs 12,6% w grupie PLC), wrzodziejące zapalenie jelita grubego (11% w grupie UST vs 27,2% w grupie PLC), ból stawów (po 8,7% w grupie UST i w grupie PLC) oraz niedokrwistość (5,2% w grupie UST vs 8,7% w grupie PLC). Pozostałe zdarzenia niepożądane występowały z częstością nie większą niż 5%.

W badaniu *UNIFI* w okresie leczenia podtrzymującego zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia raportowano u 5,2% chorych w grupie otrzymującej UST oraz u 12,6% chorych w grupie stosującej PLC). Różnica w częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania przyjmowania UST lub PLC podczas leczenia podtrzymującego pomiędzy grupą otrzymującą UST a grupą otrzymującą PLC była **istotna statystycznie** na korzyść grupy badanej. **Istotna statystycznie** na korzyść grupy stosującej UST była również różnica między grupą UST a PLC w częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z objawami wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, zarówno podczas indukcji jak i leczenia podtrzymującego. W pozostałych porównaniach nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą badaną a kontrolną.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 32.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UST→UST		PLC→PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane										
<i>UNIFI (Sands 2019)</i>	8 tyg.*	Zdarzenia niepożądane ogółem	162 (50,6)	320	153 (48,0)	319	1,11 (0,82; 1,52)	0,03 (-0,05; 0,10)	n/d	NIE
	44 tyg.**		119 (69,2)	172	79 (76,7)	103	0,68 (0,39; 1,19)	-0,08 (-0,18; 0,03)	n/d	NIE
	8 tyg.*	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	n/d##	320	n/d##	319	n/o	n/o	n/d	n/o
	44 tyg.**		9 (5,2)	172	13 (12,6)	103	0,38 (0,16; 0,93)	-0,07 (-0,15; -0,002)	15 (7; 500)	TAK
	8 tyg.*	Zdarzenia związane z infuzją lub reakcjami w miejscu podania podskórnego#	3 (0,9)	320	6 (1,9)	319	0,49 (0,12; 1,99)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
	44 tyg.**		1 (0,6)	172	0 (0,0)	103	4,95 (0,09; 283,81)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>UNIFI (Sands 2019)</i>	8 tyg.*	Zakażenia ogółem	51 (15,9)	320	49 (15,4)	319	1,04 (0,68; 1,60)	0,01 (-0,05; 0,06)	n/d	NIE
	44 tyg.**		58 (33,7)	172	44 (42,7)	103	0,68 (0,41; 1,13)	-0,09 (-0,21; 0,03)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
<i>UNIFI (Sands 2019)</i>	8 tyg.*	Nowotwory ogółem (z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry)	0 (0,0)	320	0 (0,0)	319	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	44 tyg.**		1 (0,6)	172	1 (1,0)	103	0,60 (0,04; 9,64)	-0,004 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
<i>UNIFI (Sands 2019)</i>	8 tyg.*	Niedokrwistość	8 (2,5)	320	11 (3,4)	319	0,72 (0,28; 1,81)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UST→UST		PLC→PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	44 tyg.**		9 (5,2)	172	9 (8,7)	103	0,58 (0,22; 1,50)	-0,04 (-0,10; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
UNIFI (Sands 2019)	8 tyg.*	Ból głowy	13 (4,1)	320	14 (4,4)	319	0,92 (0,43; 2,00)	-0,003 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
	44 tyg.**		11 (6,4)	172	4 (3,9)	103	1,69 (0,52; 5,46)	0,03 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
UNIFI (Sands 2019)	8 tyg.*	Zapalenie nosogardzieli	2 (0,6)	320	1 (0,3)	319	2,00 (0,18; 22,17)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	44 tyg.**		31 (18,0)	172	13 (12,6)	103	1,52 (0,76; 3,06)	0,05 (-0,03; 0,14)	n/d	NIE
	8 tyg.*	Zakażenia górnych dróg oddechowych	4 (1,3)	320	4 (1,3)	319	1,00 (0,25; 4,02)	-0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	44 tyg.**		5 (2,9)	172	4 (3,9)	103	0,74 (0,19; 2,82)	-0,01 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE
	8 tyg.*	Grypa	1 (0,3)	320	0 (0,0)	319	7,37 (0,15; 371,22)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	44 tyg.**		6 (3,5)	172	7 (6,8)	103	0,50 (0,16; 1,52)	-0,03 (-0,09; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
UNIFI (Sands 2019)	8 tyg.*	Zdarzenia związane z objawami WZJG	8 (2,5)	320	18 (5,6)	319	0,43 (0,18; 1,00)	-0,03 (-0,06; -0,001)	34 (17; 1000)	TAK
	44 tyg.**		19 (11,0)	172	28 (27,2)	103	0,33 (0,17; 0,63)	-0,16 (-0,26; -0,06)	7 (4; 17)	TAK
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
UNIFI (Sands 2019)	8 tyg.*	Ból stawów	6 (1,9)	320	2 (0,6)	319	3,03 (0,61; 15,12)	0,01 (-0,005; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UST→UST		PLC→PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	44 tyg.**		15 (8,7)	172	9 (8,7)	103	1,00 (0,42; 2,37)	-0,0002 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>UNIFI (Sands 2019)</i>	8 tyg.*	Gorączka	6 (1,9)	320	6 (1,9)	319	1,00 (0,32; 3,12)	-0,0001 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	44 tyg.**		1 (0,6)	172	5 (4,9)	103	0,11 (0,01; 1,00)	-0,04 (-0,09; 0,0003)	n/d	NIE

*uwzględniono dane z ostatniej wizyty dla chorych, którzy nie zostali włączeni do fazy leczenia podtrzymującego (oceny dokonano 20 tygodni po ostatniej dawce UST lub PLC). Średni okres obserwacji w grupie UST oraz PLC wynosił odpowiednio: 8,6 oraz 8,7 tygodnia

**średni okres obserwacji w grupie UST oraz PLC wynosił odpowiednio: 41,8 oraz 40,8 tygodnia

#zdarzenia niepożądane związane z infuzją dotyczą zdarzeń, które wystąpiły w ciągu 1 godziny po infuzji podanej podczas indukcji

###podczas leczenia indukcyjnego UST lub PLC podawano w pojedynczym wlewie dożylnym w tygodniu 0., dlatego ta kategoria zdarzeń nie znajduje odniesienia do okresu indukcji

9.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia

W dokumencie *EMA 2019* wyróżniono zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia odnotowane w badaniu *UNIFI* w fazie indukcji. Wśród nich do najczęściej występujących należały: wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych (5% w grupie UST vs 2,5% w grupie PLC), ból głowy (4,1% w grupie UST vs 4,4% w grupie PLC), niedokrwistość (2,5% w grupie UST vs 3,4% w grupie PLC), ból jamy ustnej i gardła (2,5% w grupie UST vs 0,3% w grupie PLC), zmęczenie (2,5% w grupie UST vs 1,6% w grupie PLC). W czasie leczenia indukcyjnego odnotowano znamienne statystycznie różnicę pomiędzy grupami UST a PLC w przypadku zdarzenia niepożądanego jakim był ból jamy ustnej i gardła na niekorzyść interwencji badanej. Natomiast w przypadku częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z objawami WZJG różnica pomiędzy grupami była **istotna statystycznie** na korzyść grupy badanej. Nie zaobserwowano statystycznie znamiennych różnic dla pozostałych zdarzeń.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 33.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia występujące z częstością $\geq 2\%$

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UST→UST		PLC→PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane										
EMA 2019	8 tyg.*	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	160 (50,0)	320	153 (48,0)	319	1,08 (0,80; 1,48)	0,02 (-0,06; 0,10)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
EMA 2019	8 tyg.*	Niedokrwistość	8 (2,5)	320	11 (3,4)	319	0,72 (0,28; 1,81)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
EMA 2019	8 tyg.*	Ból głowy	13 (4,1)	320	14 (4,4)	319	0,92 (0,43; 2,00)	-0,003 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
EMA 2019	8 tyg.*	Wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych	16 (5,0)	320	8 (2,5)	319	2,05 (0,86; 4,85)	0,02 (-0,005; 0,05)	n/d	NIE
		Zapalenie zatok	1 (0,3)	320	1 (0,3)	319	1,00 (0,06; 16,01)	-0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
EMA 2019	8 tyg.*	Zdarzenia związane z objawami WZJG	7 (2,2)	320	18 (5,6)	319	0,37 (0,15; 0,91)	-0,03 (-0,06; -0,005)	NNT=34 (17; 200)	TAK
		Ból jamy ustnej i gardła	8 (2,5)	320	1 (0,3)	319	8,15 (1,01; 65,58)	0,02 (0,004; 0,04)	NNH=50 (25; 250)	TAK
		Nudności	7 (2,2)	320	6 (1,9)	319	1,17 (0,39; 3,51)	0,003 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Ból brzucha	6 (1,9)	320	7 (2,2)	319	0,85 (0,28; 2,56)	-0,003 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UST→UST		PLC→PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>EMA 2019</i>	8 tyg.*	Świąd	3 (0,9)	320	4 (1,3)	319	0,75 (0,17; 3,36)	-0,003 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>EMA 2019</i>	8 tyg.*	Zmęczenie	8 (2,5)	320	5 (1,6)	319	1,61 (0,52; 4,98)	0,01 (-0,01, 0,03)	n/d	NIE

*średni okres obserwacji w grupie UST oraz PLC wynosił odpowiednio: 8,2 oraz 8,0 tygodnia

10. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa UST

Na podstawie abstraktu konferencyjnego *Sands 2020* dotyczącego badania *UNIFI-LTE* możliwe było przeprowadzenie długoterminowej oceny bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu w analizowanym wskazaniu. Ustekinumab był stosowany w dawce 90 mg s.c. co 12 tygodni. Dane zbierano przez 52 tygodnie – w okresie od 44. do 96. tygodnia badania.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

10.1. Zgony

W badaniu *UNIFI-LTE* w czasie 52 tygodni obserwacji chorych nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Poniżej znajdują się szczegóły.

Tabela 34.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UST	
			n (%)	N
<i>UNIFI-LTE</i> (<i>Sands 2020</i> <i>ab konf</i>)	52 tyg.	Zgon	0 (0,0)	141

10.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 5% chorych stosujących UST, a ciężkie zakażenia u ok. 3% chorych.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe dane.

Tabela 35.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UST	
			n (%)	N
<i>UNIFI-LTE (Sands 2020 ab konf)</i>	52 tyg.*	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	7 (5,0)	141
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>UNIFI-LTE (Sands 2020 ab konf)</i>	52 tyg.*	Ciężkie zakażenia ogółem**	4 (2,8)	141

*średni okres obserwacji wynosił 44,5 tygodnia

**ciężkie zakażenia w ocenie badacza

10.3. Zdarzenia niepożądane

Ogólnie w badaniu *UNIFI-LTE* podczas 52 tygodni obserwacji zdarzenia niepożądane odnotowano u ok. 67% chorych stosujących UST. Zakażenia ogółem wystąpiły u ok. 43% chorych. Odnotowano także jeden przypadek nieczerniakowego raka skóry. Częstość występowania zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia wynosiła ok. 4%.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 36.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UST	
			n (%)	N
<i>UNIFI-LTE (Sands 2020 ab konf)</i>	52 tyg.*	Zdarzenia niepożądane ogółem	95 (67,4)	141
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	6 (4,3)	141
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>UNIFI-LTE (Sands 2020 ab konf)</i>	52 tyg.*	Zakażenia ogółem**	61 (43,3)	141
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
<i>UNIFI-LTE (Sands 2020 ab konf)</i>	52 tyg.*	Nowotwory ogółem	1 (0,7)	141
		Nieczerniakowy rak skóry	1 (0,7)	141
		Nowotwory (z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry)	0 (0,0)	141

*średni okres obserwacji wynosił 44,5 tygodnia

**zakażenia w ocenie badacza

11. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

W dokumencie EMA 2019 zamieszczono informację, że zaprezentowane istotne klinicznie korzyści terapeutyczne leczenia ustekinumabem przeważają nad ryzykiem jego stosowania u chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją na leczenie konwencjonalne lub biologiczne lub z przeciwwskazaniem do stosowania tych terapii. Biorąc pod uwagę dotychczas dostępne dane częstość występowania zdarzeń niepożądanych u chorych z umiarkowaną do ciężkiej postaci WZJG jest zgodna ze spodziewanym profilem bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu [EMA 2019].

W dokumencie EMA wskazano, iż główne badania kliniczne zostały odpowiednio zaprojektowane i są reprezentatywne dla wskazanej populacji chorych. Dla pierwszorzędowego punktu końcowego tj. remisji klinicznej, wykazano, iż terapia indukcyjna ustekinumabem była skuteczniejsza niż placebo, nawet u chorych leczonych wcześniej znaczną liczbą terapii. Wykazano także statystycznie istotną korzyść UST w odniesieniu do głównych drugorzędowych punktów końcowych [EMA 2019].

W badaniu dotyczącym leczenia podtrzymującego głównym punktem końcowym była remisja kliniczna po 44 tygodniach i została ona osiągnięta. Remisję bez konieczności stosowania kortykosteroidów analizowano jako drugorzędowy punkt końcowy, ale omówiono go z pierwszorzędowym punktem końcowym w celu dalszego dostosowania się do wytycznych CHMP. Punkt ten został osiągnięty i dlatego wykazano klinicznie istotną korzyść dla ustekinumabu u chorych z wcześniejszym niepowodzeniem terapii biologicznej i bez niej [EMA 2019].

Ustekinumab jest lekiem o nowym mechanizmie działania względem tych już stosowanych w leczeniu WZJG, a rzadkie dawkowanie (co 12 tygodni lub co 8 tygodni, jeśli wystąpiła utrata odpowiedzi) można uznać za korzystne dla chorego. Z tego samego powodu należy wziąć pod uwagę kwestie dotyczące stosowania się chorych do zaleceń w odniesieniu do rzadkiego dawkowania i nawrotów choroby w naturalnym przebiegu WZJG [EMA 2019].

Profil bezpieczeństwa wydaje się być zgodny ze znanym profilem ustekinumabu. Nowo zidentyfikowane działanie niepożądane dotyczące zapalenia zatok nie zmienia stosunku korzyści do ryzyka dla UST. Jak wskazano w RMP (plan zarządzania ryzykiem, ang. *risk management plan*), dalsze długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa ustekinumabu w

leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego zostaną udostępnione na podstawie uśrednionych wyników z dwóch badań PASS (badanie dotyczące oceny bezpieczeństwa po dopuszczeniu leku do obrotu, ang. *Post-authorisation Safety Study*) kategorii 3 i przedłużonego badania dotyczącego oceny długoterminowego bezpieczeństwa UST w fazie leczenia podtrzymującego [EMA 2019].

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Stelara® w analizowanej populacji chorych oceniono jako pozytywny [EMA 2019].

12. Zestawienie profili bezpieczeństwa ustekinumabu i komparatorów na podstawie ChPL

Porównanie profili bezpieczeństwa ustekinumabu oraz innych leków biologicznych i tofacytynibu przeprowadzone na podstawie charakterystyk produktów leczniczych (wedolizumabu, infliksymabu i tofacytynibu), wskazuje, że wśród chorych stosujących ustekinumab, odnotowano mniejszą liczbę działań niepożądanych (odnotowanych zarówno w ramach badań klinicznych, jak i zgłoszonych po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek) niż w przypadku pozostałych leków poddanych zestawieniu.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w ChPL wśród chorych stosujących ustekinumab nie odnotowano występowania zdarzeń niepożądanych m.in. w kategoriach takich jak:

- nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy);
- zaburzenia krwi i układu chłonnego;
- zaburzenia oka;
- zaburzenia serca;
- zaburzenia naczyniowe;
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych;

których występowanie odnotowano w przypadku stosowania pozostałych leków.

Wśród chorych przyjmujących ustekinumab nie odnotowano również występowania zdarzeń niepożądanych z kategorii zaburzeń nerek i dróg moczowych oraz piersi i układu rozrodczego.

W przypadku zaburzeń układu immunologicznego, podczas stosowania ustekinumabu odnotowano występowanie reakcji nadwrażliwości i reakcje ciężkiej nadwrażliwości, występowały one odpowiednio: niezbyt często oraz rzadko. Natomiast wśród chorych

przyjmujących infliksymab raportowano często występujące reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego, a zdarzenia takie jak zespół toczniopodobny, choroba posurowicza, objawy przypominające chorobę posurowiczą występowały niezbyt często lub rzadko.

Z kategorii zaburzeń psychicznych w przypadku stosowania ustekinumabu jedynym raportowanym zdarzeniem niepożądanym była depresja (odnotowana jako występująca niezbyt często), natomiast w przypadku pozostałych leków były to dodatkowo bezsenność, amnezja, pobudzenie, splątanie, senność, nerwowość, apatia.

Wśród chorych stosujących pozostałe, zawarte w porównaniu leki, z kategorii zaburzeń układu nerwowego raportowano zdarzenia niepożądane takie jak: ból głowy, parestezje, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, napad padaczkowy, neuropatię, podczas gdy wśród chorych stosujących ustekinumab raportowano jedynie zawroty głowy, ból głowy (często) oraz porażenie nerwu twarzowego (niezbyt często).

W przypadku zaburzeń żołądka i jelit, u chorych przyjmujących inne leki biologiczne i tofacytynib odnotowywano bóle brzucha, nudności, biegunka, nudności, nieżyt błony śluzowej żołądka, niestrawność, krwotoki żołądkowo-jelitowe, dyspepsję, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie, ropień odbytu, szczelinę odbytu. Chorych przyjmujących ustekinumab dotyczyło spośród tych zdarzeń występowanie biegunki, nudności i wymiotów (często).

U chorych przyjmujących inne rozpatrywane w zestawieniu leki wśród zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania występowały m.in. reakcje związane z infuzją, ból, obrzęk obwodowy, ból w klatce piersiowej, zmęczenie czy gorączka. U chorych przyjmujących ustekinumab również odnotowano występowanie uczucia zmęczenia, rumień/ból/odcyny w miejscu wstrzyknięcia.

Przeciwwskazaniami do stosowania ustekinumabu według *ChPL Stelara*® jest nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą oraz istotna klinicznie, aktywna postać zakażenia (np. czynna gruźlica). Wśród specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności wymienionych w tym dokumencie podkreślono, że stosowanie leku Stelara® może zwiększać ryzyko wystąpienia nowych zakażeń oraz reaktywację zakażeń utajonych. Przed rozpoczęciem terapii zaleca się przeprowadzenie badań, które mają na celu wykrycie zakażenia gruźlicą, natomiast w trakcie leczenia oraz po jego zakończeniu chorzy powinni być monitorowani pod względem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych związanych z tą chorobą. Ponieważ leki immunosupresyjne, takie jak ustekinumab, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych wszystkich chorych, w szczególności w

wieku powyżej 60 lat, lub poddawanych długotrwałemu leczeniu immunosupresyjnemu lub leczonych PUVA, należy monitorować, pod kątem wystąpienia raka skóry niebędącego czerniakiem. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości (niektóre z nich występowały kilka dni po leczeniu), jak również reakcji anafilaktycznej i obrzęku naczynioruchowego. Ciężkie zdarzenia obejmowały niewydolność oddechową i długotrwałą hospitalizację. Podczas przyjmowania leku Stelara® nie zaleca się jednoczesnego podawania żywych szczepionek wirusowych lub bakteryjnych (takich jak *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)).

W ChPL innych leków biologicznych i tofacytynibu jako przeciwwskazania do rozpoczęcia terapii wskazano m.in.:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- czynną gruźlicą lub inne ciężkie zakażenia (np. posocznica, cytomegalia, listerioza, ropnie, zakażenia oportunistyczne);
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- ciąża i laktacja.

Dla innych leków, w rozdziale „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” odpowiednich ChPL wskazano m.in., że:

- stosowanie leków biologicznych/tofacytynibu powoduje zwiększone ryzyko wystąpienie infekcji. Zaleca się przeprowadzanie dokładnych badań kontrolnych przed rozpoczęciem terapii, w trakcie jej trwania, a także po jej zakończeniu. Jeżeli występujące podczas leczenia zakażenia mają przebieg ciężki konieczne jest przerwanie terapii lekiem biologicznym i wdrożenie odpowiedniego leczenia. U chorych, u których w wywiadzie stwierdzono przewlekłe lub nawracające zakażenia należy dokładnie rozważyć ryzyko oraz ewentualne korzyści płynące z podawania leków biologicznych. Bardzo ważne jest także dokładne zdiagnozowanie chorego pod kątem występowania gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku aktywnej postaci tej choroby nie powinno się rozpoczynać terapii lekiem biologicznym/tofacytynibem. Jeśli gruźlica ma postać utajoną, należy wcześniej przeprowadzić profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicowe. W ChPL Xeljanz® wskazano, również na przypadki reaktywacji wirusów z grupy *herpes* (np. półpaśca).
- u chorych leczonych inhibitorem TNF- α (Remsima®), przed rozpoczęciem terapii należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. Jeśli wynik jest dodatni, należy

bardzo uważnie monitorować chorego w trakcie i po zakończeniu terapii. Jeśli nastąpi nawrót HBV, należy przerwać podawanie leku biologicznego i wdrożyć leczenie przeciwwirusowe;

- stosowanie preparatu Xeljanz® może wiązać się z wystąpieniem przypadków żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) o ciężkim przebiegu, w tym zatorowości płucnej (ZP) oraz zakrzepicy żył głębokich (ZŻG). Chorych u których wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe ŻChZZ, należy poddać niezwłocznej ocenie oraz przerwać leczenie, niezależnie od dawki czy wskazania;
- stosowanie leków biologicznych związane jest również z ryzykiem wystąpienia reakcji związanych z wlewem (IRR) oraz reakcji nadwrażliwości. Jeśli mają one przebieg ciężki należy niezwłocznie przerwać podawanie leku. Aby zapobiec łagodnym i przemijającym reakcjom związanym z infuzją, można rozważyć zastosowanie premedykacji (np. lekiem przeciwhistaminowym, hydrokortyzonem i (lub) paracetamolem) przed kolejnym wlewem;
- leczenie lekami biologicznymi/tofacytynibem jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworów złośliwych. Należy zachować szczególną ostrożność podczas rozpoczynania terapii z wykorzystaniem antagonistów TNF- α u chorych z nowotworami złośliwymi w wywiadzie oraz rozważyć korzyści i ryzyko płynące z kontynuowania leczenia u chorych, u których rozwinął się nowotwór złośliwy. U chorych przyjmujących leki blokujące aktywność TNF zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry, a zwłaszcza u tych, u których stwierdzono czynniki ryzyka rozwoju raka skóry. Szczególną ostrożność należy również zachować u chorych z łuszczycą, u których wcześniej stosowano intensywne leczenie immunosupresyjne lub długotrwałą fotochemioterapię i wykluczyć przed zastosowaniem terapii biologicznej obecność raka skóry;
- u chorych przyjmujących produkt Remsima® mogą wystąpić zaburzenia hematologiczne jak również zjawiska autoimmunologiczne, także o przebiegu ciężkim. W takim przypadku należy rozważyć przerwanie terapii tymi środkami;
- infliksymab, który jest substancją czynną leku Remsima®, ma stosunkowo długi okres półtrwania, należy wziąć to pod uwagę podczas planowania zabiegów chirurgicznych oraz zwrócić szczególną uwagę na monitorowane chorych poddanych zabiegowi pod kątem ewentualnych zakażeń;

-
- stosowanie produktu leczniczego Remsima® może powodować uszkodzenie wątroby, jeśli u chorego wystąpią objawy wskazujące na dysfunkcję tego narządu należy przeprowadzić ocenę stanu wątroby i w razie ciężkiej dysfunkcji zaprzestać stosowania leku;
 - podczas stosowania leków biologicznych niewskazane jest równoczesne podawanie żywych szczepionek.

Podsumowując, stosowanie ustekinumabu, według danych przedstawionych w odpowiednich ChPL, wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, (w tym nowotworów, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń układu rozrodczego czy też zaburzeń psychicznych) niż w przypadku innych leków biologicznych i tofacytynibu.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie częstości występowania działań niepożądanych u chorych leczonych ustekinumabem, wedolizumabem, infliksymabem i tofacytynibem w ramach badań klinicznych oraz/ lub zgłoszonych po wprowadzeniu danego produktu leczniczego na rynek.

Tabela 37.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych ustekinumabem, wedolizumabem, infliksymabem i tofacytynibem w ramach badań klinicznych oraz/ lub zgłoszonych po wprowadzeniu danego produktu leczniczego na rynek

	Ustekinumab [ChPL Stelara®]	Wedolizumab [ChPL Entyvio®]	Infliksymab [ChPL Remsima®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Bardzo często	-	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	Zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem <i>herpes</i>).	-
Często	Zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie zatok.	Zapalenie oskrzeli, zapalenie przewodu pokarmowego, zakażenie górnych dróg oddechowych, grypa, zapalenie zatok, zapalenie gardła	Zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień).	Zapalenie płuc, grypa, półpasiec, zakażenie dróg moczowych, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie gardła.
Niezbyt często	Zapalenie tkanki łącznej, zakażenia zębów, półpasiec, zakażenie dolnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, grzybicze zakażenie sromu i pochwy.	Zakażenie dróg oddechowych, kandydoza sromu i pochwy, kandydoza jamy ustnej, półpasiec	Gruźlica, zakażenia grzybicze (np. kandydoza, grzybica paznokci)	Gruźlica, zapalenie uchyłków, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie tkanki łącznej, opryszczka zwykła, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, zakażenie wirusowe.
Rzadko	-	-	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia oportunistyczne (takie jak inwazyjne zakażenia grzybicze, (pneumocystoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcydioidomykoza, kryptokokoza, blastomykoza), zakażenia bakteryjne (zakażenia	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

	Ustekinumab [ChPL Stelara®]	Wedolizumab [ChPL Entyvio®]	Infliksymab [ChPL Remsima®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
			atypowymi mykobakteriami, listerioza, salmonelloza), oraz zakażenia wirusowe (wirus cytomegalii), zakażenia pasożytnicze, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.	atypowa, zakażenie wirusem cytomegalii, bakteryjne zapalenie stawów.
Bardzo rzadko	-	Zapalenie płuc.	-	Gruźlica ośrodkowego układu nerwowego, kryptokokowe zapalenie opon mózgowych, zakażenie wywołane przez <i>Mycobacterium avium complex</i> .
Częstość nieznana	-	-	Zakażenie z przełamania po zaszczepieniu (po narażeniu w okresie życia płodowego na infliksymab)*	-
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
Niezbyt często	-	-	-	Nieczerniakowe nowotwory skóry.
Rzadko	-	-	Chłoniak, chłoniak niezmierny, choroba Hodgkina, białaczka, czerniak, rak szyjki macicy.	-
Częstość nieznana	-	-	Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (szczególnie u młodzieży oraz młodych dorosłych mężczyzn z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego), rak z komórek Merkla.	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				

	Ustekinumab [ChPL Stelara®]	Wedolizumab [ChPL Entyvio®]	Inflixymab [ChPL Remsima®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
Często	-	-	Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych.	Niedokrwistość.
Niezbyt często	-	-	Małopłytkowość, limfopenia, limfocytoza.	Leukopenia, limfopenia, neutropenia.
Rzadko	-	-	Agranulocytoza (w tym u niemowląt po narażeniu w okresie życia płodowego na inflixymab), zakrzepowa płamica małopłytkowa, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, samoistna płamica małopłytkowa.	-
Zaburzenia układu immunologicznego				
Często	-	-	Reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego.	-
Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, pokrzywka).	-	Reakcje anafilaktyczne, zespół toczniopodobny, choroba posurowicza, objawy przypominające chorobę posurowiczną.	-
Rzadko	Ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy).	-	Wstrząs anafilaktyczny, zapalenie naczyń, reakcja sarkoidopodobna.	-
Bardzo rzadko	-	Reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny.	-	-
Częstość nieznana	-	-	-	Nadwrażliwość na lek**, obrzęk naczynioruchowy**, pokrzywka**.

	Ustekinumab [ChPL Stelara®]	Wedolizumab [ChPL Entyvio®]	Infliksymab [ChPL Remsima®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Niezbyt często	-	-	-	Dyslipidemia, hiperlipidemia, odwodnienie.
Zaburzenia psychiczne				
Często	-	-	Depresja, bezsenność.	-
Niezbyt często	Depresja.	-	Amnezja, pobudzenie, splątanie, senność, nerwowość.	Bezsenność.
Rzadko	-	-	Apatia.	-
Zaburzenia układu nerwowego				
Bardzo często	-	Ból głowy.	Ból głowy.	-
Często	Zawroty głowy, bóle głowy.	Parestezje.	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczulica, parestezja.	Ból głowy.
Niezbyt często	Porażenie nerwu twarzowego.	-	Napad padaczkowy, neuropatia.	Parestezje.
Rzadko	-	-	Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego (choroba podobna do stwardnienia rozsianego i zapalenie nerwu wzrokowego), choroby demielinizacyjne obwodowego układu nerwowego (takie jak: zespół Guillain-Barré, przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna i	-

	Ustekinumab [ChPL Stelara®]	Wedolizumab [ChPL Entyvio®]	Infliksymab [ChPL Remsima®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
			wielogniskowa neuropatia ruchowa).	
Częstość nieznana	-	-	Incydenty naczyniowo-mózgowe występujące w ścisłym związku czasowym z infuzją.	-
Zaburzenia oka				
Często	-	-	Zapalenie spojówek.	-
Niezbyt często	-	-	Zapalenie rogówki, obrzęk okołoooczdolowy, jęczmień.	-
Rzadko	-	-	Wewnętrzne zapalenie oka.	-
Bardzo rzadko	-	Niewyraźne widzenie.	-	-
Częstość nieznana	-	-	Przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w ciągu dwóch godzin po infuzji.	-
Zaburzenia ucha i błędnika				
Często	-	-	-	-
Niezbyt często	-	-	-	-
Zaburzenia serca				
Często	-	-	Tachykardia, kołatania serca.	-
Niezbyt często	-	-	Niewydolność serca (nowe zachorowania lub nasilenie), arytmia, omdlenia, bradykardia.	-

	Ustekinumab [ChPL Stelara®]	Wedolizumab [ChPL Entyvio®]	Infliksymab [ChPL Remsima®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
Rzadko	-	-	Sinica, wysięk osierdziowy.	-
Częstość nieznana	-	-	Niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego.	-
Zaburzenia naczyniowe				
Często	-	Nadciśnienie tętnicze.	Niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy.	Nadciśnienie tętnicze.
Niezbyt często	-	-	Niedokrwienie obwodowe, zakrzepowe zapalenie żył, krwiaki.	Żyłna choroba zakrzepowozatorowa***.
Rzadko	-	-	Niewydolność krążenia, wybroczyny, skurcz naczyń.	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Bardzo często	-	-	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok.	-
Często	Ból jamy ustnej i gardła.	Ból jamy ustnej i gardła, niedrożność nosa, kaszel.	Zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa.	Kaszel.
Niezbyt często	Przekrwienie jamy nosowej.	-	Obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, zapalenie opłucnej, wysięk opłucnowy.	Duszność, niedrożność zatok.
Rzadko	Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, eozynofilowe zapalenie płuc.	-	Śródmiąższowe choroby płuc (w tym choroba gwałtownie postępująca, zwłóknienie płuc oraz zapalenie płuc).	-

	Ustekinumab [ChPL Stelara®]	Wedolizumab [ChPL Entyvio®]	Infliksymab [ChPL Remsima®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
Bardzo rzadko	Organizujące się zapalenie płuc.	-	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit				
Bardzo często	-	-	Bóle brzucha, nudności.	-
Często	Biegunka, nudności, wymioty.	Ropień odbytu, szczelina odbytu, nudności, niestrawność, zaparcie, rozdęcie jamy brzusznej, wzdęcie z oddawaniem wiatrów, guzki krwawnicze odbytu.	Krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie.	Ból brzucha, wymioty, biegunka, nudności, nieżyt błony śluzowej żołądka, niestrawność.
Niezbyt często	-	-	Perforacja jelit, zwężenie jelit, zapalenie uchyłka, zapalenie trzustki, zapalenie warg.	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
Często	-	-	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz.	-
Niezbyt często	-	-	Zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, zapalenie pęcherzyka żółciowego.	Stłuszczenie wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności aminotransferaz, nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy.
Rzadko	-	-	Autoimmunologiczne zapalenie wątroby, żółtaczką.	-
Częstość nieznana	-	-	Niewydolność wątroby.	-

	Ustekinumab [ChPL Stelara®]	Wedolizumab [ChPL Entyvio®]	Infliksymab [ChPL Remsima®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Często	Świąd.	Wysypka, świąd, wyprysk, rumień, nocne poty, trądzik.	Nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycy krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie.	Wysypka.
Niezbyt często	Łuszczycza krostkowa, złuszczenie skóry, trądzik.	Zapalenie mieszków włosowych.	Wysypka pęcherzowa, łojotok, trądzik różowaty, brodawka skórna, hiperkeratoza, nieprawidłowa pigmentacja skóry.	Rumień, świąd.
Rzadko	Złuszczające zapalenie skóry.	-	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, czyrączność, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, ostra uogólniona osutka krostkowa, reakcje liszajowate.	-
Częstość nieznana	-	-	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego.	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Bardzo często	-	Bóle stawów.	-	-
Często	Ból pleców, ból mięśni, ból stawów.	Skurcze mięśni, ból pleców, osłabienie mięśni, zmęczenie, bóle kończyn.	Bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców.	Ból stawów.
Niezbyt często	-	-	-	Ból mięśniowo-szkieletowy, obrzęk stawów, zapalenie ścięgien.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				

	Ustekinumab [ChPL Stelara®]	Wedolizumab [ChPL Entyvio®]	Infliksymab [ChPL Remsima®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
Często	-	-	Zakażenie układu moczowego.	-
Niezbyt często	-	-	Odmiedniczkowe zapalenie nerek.	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				
Niezbyt często	-	-	Zapalenie pochwy.	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Bardzo często	-	-	Reakcje związane z infuzją, ból.	-
Często	Uczucie zmęczenia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia.	Gorączka.	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk.	Gorączka, obrzęk obwodowy, zmęczenie.
Niezbyt często	Odczyny w miejscu wstrzyknięcia (m.in.: krwawienie, krwiak, stwardnienie, obrzęk i świąd), astenia.	Reakcja w miejscu wlewu (obejmująca: ból w miejscu wlewu i podrażnienie w miejscu wlewu), reakcja związana z wlewem, dreszcze, uczucie zimna.	Zaburzenia procesów gojenia.	-
Rzadko	-	-	Zmiany ziarniniakowe.	-
Badania diagnostyczne				
Często	-	-	-	Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi.
Niezbyt często	-	-	Dodatnie autoprzeciwciała.	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, zwiększone stężenie lipoprotein o niskiej gęstości, zwiększenie masy ciała.

	Ustekinumab [ChPL Stelara®]	Wedolizumab [ChPL Entyvio®]	Infliksymab [ChPL Remsima®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
Rzadko	-	-	Nieprawidłowy układ dopełniacza.	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
Niezbyt często	-	-	-	Naciągnięcie więzadła, nadwyrężenie mięśni.

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Entyvio®, ChPL Remsima®, ChPL Stelara® oraz ChPL Xeljanz®

*w tym gruźlica bydłęca (rozsiane zakażenie BCG)

**dane pochodzące ze spontanicznego raportowania

***żylna choroba zakrzepowo-zatorowa obejmuje ZP i ZŻG

13. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara[®];
- PRAC²³2016, PRAC 2015, PRAC 2014, PRAC 2014a, PRAC 2014b;
- FDA 2019;
- FDA 2013;
- URPLW MiPB 2014;
- dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports);
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa przedstawiono szczegółowo w poniższych rozdziałach.

13.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL Stelara[®]

13.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Możliwość identyfikacji produktu

W celu poprawy możliwości identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować w dokumentacji nazwę handlową oraz numer serii podanego produktu leczniczego.

Zakażenia

Ustekinumab może zwiększać ryzyko wystąpienia nowych infekcji oraz reaktywację zakażeń utajonych. W trakcie badań klinicznych, u chorych przyjmujących produkt leczniczy Stelara[®], zaobserwowano ciężkie infekcje o podłożu bakteryjnym, grzybiczym i wirusowym.

²³ Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

Ze szczególną uwagą należy rozważyć kwestię stosowania produktu leczniczego Stelara[®] u chorych z przewlekłym zakażeniem lub z nawracającymi infekcjami w wywiadzie.

Przed rozpoczęciem terapii, należy zbadać czy u chorego nie występuje infekcja gruźlicza. Produktu leczniczego Stelara[®] nie wolno podawać chorym z aktywną postacią gruźlicy. Przed podaniem należy rozpocząć terapię postaci utajonej gruźlicy. Leczenie przeciwgruźlicze należy również rozważyć przed zastosowaniem produktu leczniczego Stelara[®], u chorych z utajoną lub aktywną postacią gruźlicy w wywiadzie, u których nie można potwierdzić właściwie przeprowadzonego postępowania leczniczego. Chorzy, którzy otrzymują produkt leczniczy Stelara[®] powinni być ściśle monitorowani, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe aktywnej postaci gruźlicy, w czasie oraz po zakończeniu leczenia.

Należy poinformować chorych o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych, sugerujących istnienie zakażenia. W przypadku wystąpienia u chorego ciężkiej infekcji, powinien być on ściśle monitorowany, a produktu leczniczego Stelara[®] nie należy podawać, aż do momentu ustąpienia objawów infekcji.

Nowotwory złośliwe

Leki immunosupresyjne, takie jak ustekinumab, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. U niektórych chorych, przyjmujących produkt leczniczy Stelara[®] w trakcie badań klinicznych, pojawiły się nowotwory złośliwe skóry lub o innej lokalizacji.

Nie przeprowadzono żadnych badań obejmujących chorych z dodatnim wywiadem w kierunku nowotworów złośliwych lub kontynuujących leczenie po rozwinięciu nowotworu złośliwego w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Stelara[®]. Dlatego należy ze szczególną uwagą rozważyć zastosowanie go u tych chorych.

Wszystkich chorych, w szczególności w wieku powyżej 60 lat, wcześniej poddawanych długotrwałemu leczeniu immunosupresyjnemu lub wcześniej poddawanych leczeniu PUVA, należy monitorować, czy nie występuje u nich rak skóry niebędący czerniakiem.

Układowe i oddechowe reakcje nadwrażliwości

Układowe

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości. Niektóre z nich wystąpiły kilka dni po leczeniu. Występowała reakcja anafilaktyczna i obrzęk

naczynioruchowy. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy zastosować odpowiednie leczenie i przerwać podawanie produktu leczniczego Stelara®.

Oddechowe

Po wprowadzeniu ustekinumabu do obrotu zgłaszano przypadki alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych, eozynofilowego zapalenia płuc i niezakaźnego organizującego się zapalenia płuc. Do objawów klinicznych należały: kaszel, duszność i nacieki śródmiąższowe po podaniu jednej do trzech dawek. Ciężkie zdarzenia obejmowały niewydolność oddechową i długotrwałą hospitalizację. Stwierdzano poprawę po odstawieniu ustekinumabu, a także, w niektórych przypadkach, po podaniu kortykosteroidów. W przypadku wykluczenia zakażenia i potwierdzenia rozpoznania należy zaprzestać stosowania ustekinumabu i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Wrażliwość na lateks

Osłona na igłę strzykawki w ampułkostrzykawce produktu leczniczego Stelara® jest produkowana z suchego kauczuku naturalnego (pochodna lateksu), który może powodować reakcje alergiczne u osób z wrażliwością na lateks.

Szczepienia

Nie zaleca się podawania żywych szczepionek wirusowych lub bakteryjnych (takich jak *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)) jednocześnie z produktem leczniczym Stelara®. Nie przeprowadzono szczegółowych badań z udziałem chorych, którzy niedawno otrzymali żywą szczepionkę wirusową lub bakteryjną. Przed rozpoczęciem szczepienia żywą szczepionką wirusową lub bakteryjną terapia produktem leczniczym Stelara® powinna zostać wstrzymana przez okres co najmniej 15 tygodni od podania ostatniej dawki leku i może być wznowiona po co najmniej 2 tygodniach po wykonaniu szczepienia. Chorzy leczeni produktem leczniczym Stelara® mogą przyjmować jednocześnie szczepionki inaktywowane lub zawierające nieżywe drobnoustroje.

Długotrwałe leczenie produktem leczniczym Stelara® nie hamuje humoralnej odpowiedzi immunologicznej na polisacharydy pneumokokowe lub szczepionki przeciwtężcowe.

Jednoczesna terapia immunosupresyjna

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność skojarzenia produktu leczniczego Stelara® oraz leków immunosupresyjnych, w tym preparatów biologicznych lub fototerapii nie były przedmiotem badań klinicznych dotyczących łuszczycy. W badaniach klinicznych dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów jednoczesne stosowanie metotreksatu nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Stelara®. W badaniach klinicznych dotyczących choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, jednoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych lub kortykosteroidów również nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność. Należy zachować szczególną ostrożność przy rozważaniu jednoczesnego stosowania innych leków immunosupresyjnych i produktu leczniczego Stelara® oraz w przypadku zmiany ze stosowania innych biologicznych preparatów immunosupresyjnych.

Immunoterapia

Stelara® nie był badany u chorych, u których stosowana była immunoterapia alergii, w związku z czym nie wiadomo, czy produkt leczniczy Stelara® wpływa na immunoterapię alergii.

Ciężkie zmiany skórne

Zgłaszano przypadki złuszczonego zapalenia skóry u chorych z łuszczycą, po zastosowaniu leczenia ustekinumabem. U chorych z łuszczycą plackowatą jako element naturalnego przebiegu choroby, może rozwinąć się łuszczycy erythrodermalna z objawami, które nie różnią się klinicznie od złuszczonego zapalenia skóry. W razie wystąpienia objawów łuszczycy erythrodermalnej lub złuszczonego zapalenia skóry należy wdrożyć odpowiednie leczenie. Należy przerwać podawanie produktu leczniczego Stelara®, jeśli podejrzewa się reakcję polekową.

Szczególne grupy chorych

Chorzy w podeszłym wieku (≥65 lat)

U chorych w wieku 65 lat i starszych, którzy otrzymywali produkt leczniczy Stelara® generalnie nie stwierdzano różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania tego leku w badaniach klinicznych w zatwierdzonych wskazaniach w porównaniu z młodszymi chorymi, jednak liczba chorych w wieku 65 lat i starszych nie była wystarczająca, by stwierdzić, czy reagują oni inaczej niż osoby młodsze. Ponieważ zasadniczo u chorych w podeszłym wieku częstość

występowania infekcji jest większa, należy zachować ostrożność podczas leczenia tych chorych.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy Stelara® zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w dawce, uznaje się go za produkt „wolny od sodu”. Jednakże produkt leczniczy Stelara® rozcieńcza się 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do infuzji. Należy wziąć to pod uwagę u chorych kontrolujących zawartość sodu w diecie.

13.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (>5%) ustekinumabu u dorosłych w kontrolowanych okresach badań klinicznych dotyczących łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów, choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego były: stany zapalne jamy nosowo-gardłowej i ból głowy. **Większość z nich była łagodna i nie było konieczności przerwania leczenia w trakcie badania klinicznego.** Najcięższymi działaniami niepożądanymi, które zgłaszano po zastosowaniu produktu leczniczego Stelara® są ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja. Ogólny profil bezpieczeństwa był podobny u chorych z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Poniżej wymieniono działania niepożądane zgodnie z częstością i klasyfikacją układów i narządów. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania jest określana jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Tabela 38.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych ustekinumabem

	Ustekinumab	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie zatok	Często

	Ustekinumab	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Zapalenie tkanki łącznej, zakażenia zębów, półpasiec, zakażenie dolnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, grzybicze zakażenie sromu i pochwy	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, pokrzywka)	Niezbyt często
	Ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy)	Rzadko
Zaburzenia psychiczne	Depresja	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, bóle głowy	Często
	Porażenie nerwu twarzewego	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból jamy ustnej i gardła	Często
	Przekrwienie jamy nosowej	Niezbyt często
	Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, eozynofilowe zapalenie płuc	Rzadko
	Organizujące się zapalenie płuc	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności, wymioty	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często
	Łuszczyca krostkowa, złuszczenie skóry, trądzik	Niezbyt często
	Złuszczające zapalenie skóry	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców, ból mięśni, ból stawów	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia	Często
	Odczyny w miejscu wstrzyknięcia (m.in.: krwawienie, krwiak, stwardnienie, obrzęk i świąd), astenia	Niezbyt często

13.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W badaniach z kontrolą placebo u chorych z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego częstość występowania infekcji lub ciężkich infekcji była podobna wśród chorych leczonych ustekinumabem i otrzymujących placebo. W okresie badań klinicznych z kontrolą placebo, częstość występowania infekcji wynosiła 1,36 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku chorych otrzymujących ustekinumab oraz 1,34 w przypadku chorych otrzymujących placebo. Ciężkie zakażenia wystąpiły z częstością 0,03 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w

przypadku chorych otrzymujących ustekinumab (30 przypadków ciężkich infekcji w grupie 930 pacjento-lat obserwacji) oraz 0,03 w przypadku chorych otrzymujących placebo (15 przypadków ciężkich infekcji w grupie 434 pacjento-lat obserwacji).

W kontrolowanych i niekontrolowanych okresach badań klinicznych nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, stanowiących 11 581 pacjento-lat ekspozycji u 6709 chorych, mediana czasu obserwacji wyniosła 1,0 rok; 1,1 roku w badaniach nad łuszczycą, 0,6 roku w badaniach nad chorobą Crohna i 1,0 rok w badaniach nad wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Częstość występowania infekcji wynosiła 0,91 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku chorych otrzymujących ustekinumab, a częstość występowania ciężkich infekcji wyniosła 0,02 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku chorych otrzymujących ustekinumab (199 przypadków ciężkich infekcji w grupie 11 581 pacjento-lat obserwacji), a odnotowane ciężkie infekcje, obejmowały przypadki zapalenia płuc, ropnia odbytu, zapalenia tkanki łącznej, zapalenia uchyłków, zapalenia żołądka i jelit oraz zakażeń wirusowych.

W badaniach klinicznych u chorych z postacią gruźlicy utajonej, którzy jednocześnie przyjmowali izoniazyd, nie zaobserwowano rozwoju gruźlicy.

Nowotwory złośliwe

W kontrolowanych placebo okresach badań klinicznych nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego częstość występowania nowotworów złośliwych, z wyjątkiem raka skóry niebędącego czerniakiem wynosiła 0,11 w przeliczeniu na 100 pacjento-lat obserwacji w przypadku chorych otrzymujących ustekinumab (1 przypadek w grupie 929 pacjento-lat obserwacji) w porównaniu z 0,23 w przypadku chorych przyjmujących placebo (1 przypadek w grupie 434 pacjento-lat obserwacji). Częstość występowania raka skóry niebędącego czerniakiem wynosiła 0,43 w przeliczeniu na 100 pacjento-lat obserwacji w przypadku chorych przyjmujących ustekinumab (4 przypadki w grupie 929 pacjento-lat obserwacji) w porównaniu z 0,46 w przypadku przyjmujących placebo (2 przypadki w grupie 433 pacjento-lat obserwacji).

W kontrolowanych i niekontrolowanych okresach badań klinicznych, nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, reprezentujących 11 561 pacjento-lat ekspozycji u 6709 chorych, mediana czasu

obserwacji wyniosła 1 rok; 1,1 roku w badaniach nad łuszczycą, 0,6 roku w badaniach nad chorobą Crohna i 1,0 rok w badaniach nad wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Nowotwory złośliwe, z wyjątkiem raków skóry niebędących czerniakiem, zgłoszono u 62 chorych z 11 561 pacjento-lat obserwacji (częstość występowania 0,54 na 100 pacjento-lat obserwacji u chorych leczonych ustekinumabem). **Częstość występowania nowotworów złośliwych odnotowana u chorych leczonych ustekinumabem była porównywalna z częstością spodziewaną w populacji ogólnej** (standardowy wskaźnik zapadalności =0,93 [95% przedział ufności: 0,71; 1,20] dostosowany do wieku, płci i rasy).

Najczęściej zgłaszanymi nowotworami złośliwymi, innymi niż rak skóry niebędący czerniakiem, były raki gruczołu krokowego, rak okrężnicy i odbytnicy, czerniak i rak piersi. Częstość występowania raka skóry niebędącego czerniakiem wynosiła 0,49 na 100 pacjento-lat obserwacji u chorych leczonych ustekinumabem (56 chorych w grupie 11 545 pacjento-lat obserwacji). Stosunek liczby chorych z rakiem skóry podstawnokomórkowym do liczby chorych z rakiem skóry kolczystokomórkowym (3:1) jest porównywalny ze spodziewanym w populacji ogólnej.

Reakcje nadwrażliwości i reakcje związane z infuzją

W badaniach dożylniej indukcji leczenia choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego nie stwierdzono przypadków anafilaksji ani innych ciężkich reakcji związanych z infuzją po podaniu pojedynczej dawki dożylniej. W tych badaniach 2,2% z 785 chorych otrzymujących placebo i 1,9% z 790 chorych leczonych zalecaną dawką ustekinumabu zgłaszało działania niepożądane występujące podczas lub w ciągu godziny od infuzji.

Dzieci i młodzież (w wieku od 6 lat z łuszczycą plackowatą)

Bezpieczeństwo stosowania ustekinumabu oceniano w dwóch badaniach fazy III u dzieci i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą. Pierwsze badanie przeprowadzono u 110 chorych w wieku od 12 do 17 lat, leczonych do 60 tygodni, a drugie badanie przeprowadzono u 44 chorych w wieku od 6 do 11 lat, leczonych do 56 tygodni. Zasadniczo, działania niepożądane stwierdzone w tych dwóch badaniach z danymi dotyczącymi bezpieczeństwa z okresu 1 roku były podobne do zaobserwowanych we wcześniejszych badaniach u dorosłych z łuszczycą plackowatą.

13.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC

Odnaleziono 5 dokumentów wydanych przez PRAC odnoszących się do leku Stelara®. Wśród zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych, informacje o łuszczycy erythrodermalnej i złuszczającego zapalenia skóry zostały, zgodnie z zaleceniem Komitetu, zamieszczone w ChPL i w ulotce zawierającej informacje dotyczące produktu leczniczego Stelara®.

PRAC 2016

Komunikat odnoszący się do sygnałów o ryzyku wystąpienia pemfigoidu. Komitet odniósł się do odpowiedzi podmiotu odpowiedzialnego w tej sprawie. Biorąc pod uwagę dane dostępne z badań klinicznych, długoterminowe dane z rejestru *PSOLAR* i dane dotyczące wprowadzenia leku do obrotu dotyczące częstości występowania pemfigoidu pęcherzowego oraz zmian pęcherzowych, Komitet uznał, że obecnie dostępne dane nie stanowią wystarczających dowodów na związek przyczynowy ze stosowaniem ustekinumabu. Z tego powodu uznano, że nie ma konieczności uzupełniania tych informacji w dokumentacji. Polecono jednak, żeby podmiot odpowiedzialny ściśle monitorował ryzyko występowania pemfigoidu pęcherzowego oraz zmian pęcherzowych w ramach rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

PRAC 2015

Komitet wysunął prośbę o poinformowanie przez podmiot odpowiedzialny o wszystkich przypadkach wystąpienia pemfigoidu zgłaszanych podczas stosowania ustekinumabu ze względu na przesłanki o potencjalnym zagrożeniu pochodzące z bazy *EudraVigilance* i literatury. Podmiot odpowiedzialny powinien dostarczyć EMA, w ciągu 60 dni, zbiorczą analizę wszystkich przypadków pemfigoidu i powiązanych zdarzeń zgłoszonych w związku ze stosowaniem ustekinumabu. Należy uwzględnić przypadki wynikające z badań klinicznych i obserwacyjnych, spontanicznych raportów po wprowadzeniu leku do obrotu i dane z literatury naukowej. Podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić analizę możliwych związków przyczynowo-skutkowych oraz zaproponować prawdopodobny mechanizm ww. oddziaływania.

PRAC 2014, PRAC 2014a

Komitet ocenił nowe informacje pochodzące z badań klinicznych oraz danych post-marketingowych wskazujące na związek przyczynowy pomiędzy stosowaniem ustekinumabu a przypadkami łuszczycy erythrodermalnej i złuszczonego zapalenia skóry. Dane wskazują, że reakcje występują głównie podczas pierwszego tygodnia leczenia. Nie wykazano związku pomiędzy występowaniem zagrożenia a zastosowanymi dawkami lub płcią. Podmiot odpowiedzialny powinien zaproponować zmiany w ChPL i ulotce uwzględniające ww. zagrożenie jako działanie niepożądane. Powinien zaproponować także odpowiedni komunikat dla dermatologów o ryzyku wystąpienia łuszczycy erythrodermalnej i złuszczenia skóry w ramach komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych skierowanych do fachowych pracowników ochrony zdrowia (ang. *Direct Healthcare Professional Communication*). Podmiot odpowiedzialny został zobowiązany do aktualizacji Planu Zarządzania Ryzykiem w zakresie ryzyka występowania łuszczycy erythrodermalnej, które powinno być zaklasyfikowane jako istotne zidentyfikowane ryzyko. W następnym dokumencie PSUR podmiot odpowiedzialny powinien omówić wykonalność wykorzystania danych z nowego lub trwającego badania epidemiologicznego w celu dalszego nadzorowania przypadków złuszczenia się skóry, złuszczonego zapalenia skóry lub łuszczycy erythrodermicznej.

PRAC 2014b

W komunikacie wskazano, że Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP) w wersji 11.1 dla produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) w kontekście zdarzenia podlegającego ocenie przez CHMP (tj. przypadków łuszczycy erythrodermalnej i złuszczonego zapalenia skóry) został uznany za akceptowalny, pod warunkiem, że odniesienia do rutynowych środków minimalizacji ryzyka w całym RMP zostaną zaktualizowane w celu odzwierciedlenia ostatecznej uzgodnionej treści ChPL.

13.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA 2019

13.3.1. Ostrzeżenia i środki ostrożności

W dokumencie odnalezionym na stronie FDA z 2019 roku przedstawiono następujące informacje na temat oceny bezpieczeństwa dotyczącej stosowania ustekinumabu u chorych na WZJG:

Zakażenia

Produkt leczniczy Stelara® może zwiększać ryzyko wystąpienia zakażeń oraz reaktywacji zakażeń utajonych. U chorych otrzymujących produkt leczniczy Stelara® obserwowano ciężkie zakażenia bakteryjne, prątkowe, grzybicze i wirusowe. Ciężkie zakażenia wymagające hospitalizacji lub inne istotne klinicznie zakażenia, zgłaszane w badaniach klinicznych, w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego obejmowały zapalenie żołądka i jelit, półpaśca ocznego, zapalenie płuc oraz listeriozę.

Leczenia produktem leczniczym Stelara® nie należy rozpoczynać u chorych z objawami klinicznie istotnego czynnego zakażenia, do momentu jego ustąpienia lub do momentu, gdy zostanie odpowiednio wyleczone. Należy rozważyć ryzyko oraz korzyści leczenia przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Stelara® u chorych, u których w wywiadzie stwierdzono przewlekłe lub nawracające zakażenie. Chorych należy poinstruować, aby zwrócili się o pomoc lekarską, jeśli wystąpią u nich objawy podmiotowe lub przedmiotowe zakażenia podczas leczenia produktem leczniczym Stelara®, w przypadku ciężkich lub klinicznie istotnych zakażeń należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Stelara® do czasu ustąpienia zakażenia lub zakończenia odpowiedniego leczenia.

Teoretyczne ryzyko podatności na określone zakażenia

Chorzy z genetycznym niedoborem IL-12/IL-23 są szczególnie podatni na rozprzestrzenianie się infekcji wywołanych przez prątki (w tym prątki nieziarnicze, prątki środowiskowe), salmonellę (w tym szczepy nietypowe) oraz szczepienia Bacillus Calmette-Guerin (BCG). U takich chorych zgłaszano występowanie ciężkich zakażeń oraz zgonów.

Nie jest wiadome, czy chorzy z farmakologiczną blokadą IL-12/IL-23 spowodowaną leczeniem produktem leczniczym Stelara® mogą być podatni na tego rodzaju zakażenia. Należy rozważyć

odpowiednie testy diagnostyczne, np. hodowlę tkanek lub posiew stolca, w zależności od okoliczności klinicznych.

Ocena chorych w kierunku gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia należy dokonać oceny chorych pod kątem zakażenia prątkami gruźlicy. Nie należy podawać produktu leczniczego Stelara® chorym z czynną gruźlicą. U chorych, u których wystąpiła utajona lub czynna gruźlica w przeszłości i u których nie można potwierdzić odpowiedniego przebiegu leczenia należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed podaniem produktu leczniczego Stelara®. Należy ściśle monitorować chorych otrzymujących produkt leczniczy Stelara® pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych czynnej gruźlicy podczas leczenia oraz po leczeniu.

Nowotwory złośliwe

Produkt leczniczy Stelara® jest lekiem immunosupresyjnym i może zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. Nowotwory złośliwe zgłaszano wśród chorych, którzy otrzymywali produkt leczniczy Stelara® w badaniach klinicznych. Bezpieczeństwo tego produktu leczniczego nie zostało ocenione u chorych, u których w przeszłości występował nowotwór złośliwy lub u chorych z rozpoznaniem nowotworem złośliwym. Po wprowadzeniu do obrotu pojawiły się doniesienia o szybkim pojawieniu się wielu przypadków raka płaskonabłonkowego skóry u chorych otrzymujących produkt leczniczy Stelara®, u których występowały wcześniej czynniki ryzyka rozwoju raka skóry niebędącego czerniakiem. Wszyscy chorzy otrzymujący produkt Stelara® powinni być monitorowani pod kątem pojawienia się nieczerniakowego raka skóry. Chorzy w wieku powyżej 60 lat, chorzy z przedłużonym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie oraz chorzy, u których w przeszłości stosowano leczenie PUVA²⁴, powinni być pod ścisłą kontrolą.

Nadwrażliwość

Podczas stosowania produktu leczniczego Stelara® zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję oraz obrzęk naczynioruchowy. Jeśli wystąpi reakcja anafilaktyczna lub inna klinicznie istotna reakcja nadwrażliwości, należy wdrożyć odpowiednią terapię oraz przerwać stosowanie produktu leczniczego Stelara®.

²⁴ ang. *Psoralen Ultra-Violet A* - jedna z metod fotochemioterapii

Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii

W badaniach klinicznych z udziałem chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego nie zaobserwowano przypadków zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii.

W przypadku podejrzenia zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii należy zastosować odpowiednie leczenie i przerwać stosowanie produktu leczniczego Stelara[®].

Szczepienia ochronne

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Stelara[®] chorzy powinni otrzymać wszystkie odpowiednie dla wieku chorego szczepienia ochronne, zgodnie z zaleceniami aktualnych wytycznych dotyczących szczepień ochronnych. Chorzy leczeni produktem leczniczym Stelara[®] nie powinni natomiast otrzymywać żywych szczepionek. Szczepionki BCG nie należy podawać podczas leczenia, a także przez rok przed planowanym rozpoczęciem leczenia lub przez rok po zakończonym leczeniu produktem leczniczym Stelara[®]. Zaleca się ostrożność podczas podawania żywych szczepionek osobom będącym w bezpośrednim kontakcie z chorymi otrzymującymi produkt leczniczy Stelara[®] ze względu na potencjalne ryzyko przeniesienia zakażenia od osoby zaszczepionej.

Szczepienia inne niż żywe otrzymane podczas cyklu leczenia produktem Stelara[®] mogą nie wywoływać odpowiedzi immunologicznej wystarczającej do prewencji choroby.

Niezakaźne zapalenie płuc

Zgłaszano przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc, eozynofilowego zapalenia płuc i kryptogennego organizującego się zapalenia płuc podczas stosowania produktu leczniczego Stelara[®] po dopuszczeniu do obrotu. Manifestacje kliniczne obejmowały: kaszel, duszność i nacieki śródmiąższowe po przyjęciu jednej do trzech dawek. Poważne następstwa obejmowały: niewydolność oddechową oraz przedłużoną hospitalizację. U chorych nastąpiła poprawa po zaprzestaniu leczenia, a w niektórych przypadkach po podaniu kortykosteroidów. Jeśli rozpoznanie zostanie potwierdzone, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Stelara[®] oraz rozpocząć odpowiednie leczenie.

13.3.2. Zdarzenia/działania niepożądane

Doświadczenie z badań klinicznych

Ponieważ badania kliniczne prowadzone są w bardzo różnych warunkach, częstości występowania zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych nie można bezpośrednio porównać z częstościami z badań klinicznych innego produktu leczniczego oraz mogą nie odzwierciedlać wskaźników obserwowanych w praktyce.

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Stelara® wśród chorych na WZJG oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych z grupą kontrolną (UC-1 [indukcja, IV] i UC-2 [podtrzymanie, SC]) u 960 dorosłych chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.

Ogólny profil bezpieczeństwa Stelara® u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach. Działania niepożądane zgłaszane u co najmniej 3% chorych leczonych produktem leczniczym Stelara® i częściej niż w grupie placebo to:

- leczenie indukcyjne (UC-1): zapalenie nosogardzieli (7% vs 4%);
- leczenie podtrzymujące (UC-2): zapalenie nosogardzieli (24% vs 20%), ból głowy (10% vs 4%), ból brzucha (7% vs 3%), grypa (6% vs 5%), gorączka (5% vs 4%), biegunka (4% vs 1%), zapalenie zatok (4% vs 1%), zmęczenie (4% vs 2%) i nudności (3% vs 2%).

Zakażenia

U chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego poważne lub inne klinicznie istotne zakażenia obejmowały zapalenie żołądka i jelit oraz zapalenie płuc. Ponadto u jednego chorego zgłoszono listeriozę oraz u jednego półpaśca ocznego.

Nowotwory złośliwe

Wystąpienie nieczerniakowego raka skóry raportowano podczas trwającego do 1. roku leczenia u 0,4% chorych na WZJG w grupie leczonych produktem leczniczym Stelara® (0,48 zdarzenia na sto pacjento-lat) i u 0,0% chorych na WZJG otrzymujących placebo (0,00 zdarzeń na sto pacjento-lat).

Nowotwory złośliwe inne niż nieczerniakowy rak skóry wystąpiły u 0,5% chorych leczonych produktem leczniczym Stelara[®] (0,64 zdarzenia na sto pacjento-lat) i u 0,2% chorych otrzymujących placebo (0,40 zdarzeń na sto pacjento-lat).

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje potencjał immunogenności. Wykrywanie tworzenia przeciwciał jest wysoce zależne od czułości i swoistości testu. Porównanie częstości występowania przeciwciał przeciwko ustekinumabowi w badaniach opisanych poniżej z częstością występowania przeciwciał przeciwko innym produktom może być mylące ze względu na obserwowaną częstość występowania pozytywnego wyniku w teście na obecność przeciwciał (w tym przeciwciała neutralizującego). Wpływ na wynik testu może mieć kilka czynników, w tym metodologia testu, sposób postępowania z próbkami, czas pobierania próbek, leczenie wspomagające i choroba podstawowa.

W badaniach klinicznych dotyczących choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego odpowiednio u 2,9% i 4,6% chorych wytworzyły się przeciwciała przeciwko ustekinumabowi podczas leczenia przez około rok produktem leczniczym Stelara[®]. Nie zaobserwowano widocznego związku między rozwojem przeciwciał przeciwko ustekinumabowi a rozwojem reakcji w miejscu iniekcji.

Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu

Podczas wprowadzenia produktu leczniczego Stelara[®] do obrotu zostały zgłoszone następujące zdarzenia niepożądane:

- zaburzenia układu immunologicznego: ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy), inne reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka i pokrzywka);
- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenie dolnych dróg oddechowych (w tym oportunistyczne zakażenia grzybicze i gruźlica);
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: śródmiąższowe zapalenie płuc, eozynofilowe zapalenie płuc i kryptogenne organizujące się zapalenie płuc;
- reakcje skórne: łuszczyca krostkowa, łuszczyca erythrodermiczna.

Ponieważ reakcje te są zgłaszane dobrowolnie w populacji o niepewnej wielkości, nie zawsze można wiarygodnie oszacować ich częstość lub ustalić związek przyczynowy z ekspozycją na produkt leczniczy Stelara®.

13.3.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatu FDA 2013

W komunikacie wskazano na potencjalne ryzyko wystąpienia ciężkiego zakażenia, nowotworu złośliwego i RPLS u chorych na łuszczycę stosujących produkt leczniczy Stelara®. W badaniach klinicznych zgłoszono jeden przypadek zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii u chorego stosującego lek Stelara®. RPLS jest zaburzeniem neurologicznym, które nie jest spowodowane demielinizacją lub znanym czynnikiem zakaźnym. Objawy RPLS mogą obejmować bóle głowy, drgawki, splątanie i zaburzenia widzenia. W komunikacie zalecono by w przypadku chorych, u których podczas leczenia lekiem lek Stelara® rozwinie się ciężkie zakażenie lub RPLS oraz w przypadku chorych z chorobą nowotworową występującą w dowolnym momencie po otrzymaniu leku Stelara®, zgłosić te przypadki, nawet jeśli lekarz nie sądzi, że istnieje związek przyczynowo-skutkowy. W komunikacie wskazano także iż przez okres 10 lat prowadzony będzie rejestr PSOLAR (ang. *Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry*) – to dobrowolny rejestr specyficzny dla choroby, opracowany przez Janssen Biotech, Inc., którego celem jest gromadzenie informacji od chorych z łuszczycą i leczących ich lekarzy. Rejestr pomoże lepiej zrozumieć ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących z opóźnieniem, takich jak nowotwory złośliwe, które mogą wystąpić po narażeniu chorego na działanie produktu leczniczego Stelara®.

13.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatu URPLW MiPB 2014

W komunikacie wydanym przez URPLW MiPB w 2014 roku dotyczącym bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Stelara® poinformowano o odnotowaniu rzadkich przypadków złuszczonego zapalenia skóry u chorych z łuszczycą otrzymujących ustekinumab. Zgłaszano także złuszczenie skóry bez innych objawów złuszczonego zapalenia skóry. Poinformowano, że chorych otrzymujących ustekinumab należy obserwować pod kątem objawów złuszczonego zapalenia skóry (objawy złuszczonego zapalenia skóry mogą nie różnić się od objawów łuszczycy erythrodermalnej; u chorych z łuszczycą plackowatą

jako element naturalnego rozwoju choroby może rozwinąć się łuszczyca erythrodermalna). W razie wystąpienia takich objawów, należy bezzwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie. Zalecono przerwanie leczenia ustekinumabem, jeśli podejrzewa się reakcję polekową i poinformowanie chorych otrzymujących ustekinumab, aby zwracali uwagę na objawy łuszczycy erythrodermalnej lub złuszczającego zapalenia skóry (np. zaczerwienienie i złuszczenie skóry na dużej powierzchni ciała) oraz skontaktowali się z lekarzem w razie stwierdzenia takich objawów.

Zgodnie z zapowiedzią zawartą w treści komunikatu stosowne ostrzeżenie w celu minimalizacji potencjalnego ryzyka zostało zamieszczone w ChPL oraz ulotce dla chorego.

13.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

W Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków raportowano przypadki zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych UST, które zostały wskazane w tabeli poniżej. Dane te zbierano do 14 marca 2020 roku. Jak podano na stronie internetowej bazy, zamieszczone informacje dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych, tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (2914 przypadków), zakażeń i zarażeń pasożytniczych (2224 przypadki), zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (2088 przypadków), urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (1913 przypadków), zaburzeń żołądka i jelit (1827 przypadków).

Tabela 39.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych ustekinumabem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2 224
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1 408
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	351
Zaburzenia układu immunologicznego	375
Zaburzenia endokrynologiczne	84
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	293

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia psychiczne	487
Zaburzenia układu nerwowego	1 231
Zaburzenia w obrębie oka	305
Zaburzenia ucha i błędnika	90
Zaburzenia serca	662
Zaburzenia naczyńiowe	440
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	754
Zaburzenia żołądka i jelit	1 827
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	314
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2 088
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 644
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	288
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	133
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	142
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	39
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	2 914
Badania diagnostyczne	1 073
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 913
Uwarunkowania społeczne	105
Procedury medyczne i chirurgiczne	408
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issues</i>)	114

13.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej *centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab). Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (11493), zakażeń i zarażeń pasożytniczych (9406 przypadków), urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (8908 przypadków), zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (7253 przypadki).

W bazie WHO UMC odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

Tabela 40.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Stelara®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	9 406
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2 453
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	519
Zaburzenia układu immunologicznego	649
Zaburzenia endokrynologiczne	113
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	674
Zaburzenia psychiczne	1 223
Zaburzenia układu nerwowego	3 437
Zaburzenia w obrębie oka	712
Zaburzenia ucha i błędnika	216
Zaburzenia serca	1 006
Zaburzenia naczyniowe	840
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 880
Zaburzenia żołądka i jelit	4 421
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	485
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	7 253
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	3 888
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	572
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	206
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	336
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	55
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	11 493
Badania diagnostyczne	2 492
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	8 908
Uwarunkowania społeczne	222
Procedury medyczne i chirurgiczne	1 501
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issues</i>)	1 335

14. Ograniczenia

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

- ⊕ ocenę skuteczności oparto o porównanie pośrednie. W wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z wybranymi komparatorami, dlatego koniecznym było przeprowadzenie kolejnego przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań pierwotnych umożliwiających wykonanie porównania pośredniego. Ostatecznie, po aktualizacji przedstawiono w raporcie wyniki metaanalizy sieciowej będącej podstawą modelu globalnego Wnioskodawcy opublikowanej w przeglądzie systematycznym *Welly 2020*. Wyniki NMA dotyczyły porównania UST względem opcji terapeutycznych wskazanych w *Analizie Problemu Decyzyjnego* jako komparatory (tj. INF, WED, TOF);
- ⊕ dane dostępne dla okresu leczenia podtrzymującego w głównej publikacji do badania *UNIFI* (publikacja *Sands 2019*) uniemożliwiają przedstawienie oceny skuteczności dla dawki leczenia indukcyjnego wynoszącej ok. 6 mg/kg m.c., ponieważ dane prezentowano łącznie dla chorych stosujących w indukcji UST 6 mg/kg m.c. oraz 130 mg. W niniejszej analizie przedstawiono jednakże ocenę skuteczności interwencji badanej na podstawie wyników metaanalizy sieciowej, w której dostęp do indywidualnych danych pacjentów (ang. *individual patient data*) umożliwił prezentację wyników dla grupy chorych, którzy otrzymali w indukcji UST w badaniu *UNIFI* w dawce ok. 6 mg/kg m.c., a więc zgodnie z ChPL Stelara®. W przypadku oceny bezpieczeństwa (której nie przedstawiono na podstawie metaanalizy sieciowej) poza danymi zaprezentowanymi na podstawie badania *UNIFI* i jego przedłużenia w niniejszej analizie przedstawiono także dodatkową ocenę bezpieczeństwa m.in. na podstawie komunikatów o bezpieczeństwie stosowania UST w warunkach po dopuszczeniu do obrotu, a także zestawiono dane z ChPL i omówiono zagrożenia związane ze stosowaniem UST i komparatorów. Można więc uznać, że pomimo ograniczenia spowodowanego nieprawidłowym dawkowaniem UST u części chorych w indukcji w badaniu *UNIFI* ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona kompleksowo i stanowi wiarygodne źródło informacji na temat profilu bezpieczeństwa interwencji badanej;
- ⊕ nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy, pozwalających na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego badanej interwencji;

- ⊗ do metaanalizy sieciowej w przeglądzie systematycznym *Welty 2020* włączono badanie *Probert 2003* dotyczące chorych opornych na leczenie glikokortykosteroidami, w którym zastosowano infliksymab tylko w tygodniu 0. i 2., a więc niezgodnie z dawkowaniem wskazanym w ChPL. Należy jednak podkreślić, że w badaniu tym uczestniczyła relatywnie niewielka próba chorych (23 chorych w grupie stosującej INF oraz 20 chorych stosujących PLC) dostarczająca danych na temat skuteczności INF tylko w ramach leczenia indukcyjnego, dlatego wpływ tego badania na ostateczne wyniki NMA można uznać za nieznaczący;
- ⊗ ocena bezpieczeństwa w badaniu *UNIFI* została przedstawiona w porównaniu ze ścieżką leczenia PLC→PLC stanowiącą ramię nierandomizowane w badaniu. Jednakże w ten sposób zniwelowano efekt przeniesienia ustekinumabu wynikający z dłuższego czasu utrzymywania się efektu leczenia niż w przypadku wybranych komparatorów – odnotowano znaczne różnice pomiędzy odsetkami obserwowanymi w grupach kontrolnych badań dla UST i komparatorów. Takie podejście można zatem uznać za konserwatywne;
- ⊗ wyniki badania *UNIFI-LTE* zostały zaprezentowane na podstawie abstraktów konferencyjnych. Z tego powodu nie było możliwe przedstawienie szczegółowej charakterystyki tego badania. Odnotowano nieścisłości w przypadku raportowania wyników częstości występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów zależnie od przyjętych założeń względem zmiany schematu dawkowania (oznaczające niepowodzenie leczenia lub nieodnotowane niepowodzenie leczenia). Rozbieżności można prawdopodobnie wyjaśnić różną datą opublikowania danych – abstrakt konferencyjny *Sands 2019* został opublikowany wcześniej niż *Peyrin-Biroulet 2020*;
- ⊗ w populacji chorych z niepowodzeniem terapii biologicznej niska liczba zdarzeń dotyczących remisji klinicznej w grupach stosujących placebo (szczególnie w badaniach *OCTAVE* i *UNIFI*) doprowadziła do większej niepewności wyników, co odzwierciedlają szersze przedziały wiarygodności;
- ⊗ w badaniu *OCTAVE* ocena endoskopowa była prowadzona centralnie, natomiast w ocenie skuteczności metodą NMA dla wszystkich pozostałych badań analizowanych w publikacji *Welty 2020* uwzględniano ocenę miejscową (lokalną). Może to wpływać na bezwzględną częstość występowania remisji i wygojenia błony śluzowej w ocenie endoskopowej w ramieniu stosującym aktywną interwencję, które oparte jest głównie na danych z badania *OCTAVE*;

- ⊗ populacja chorych z niepowodzeniem terapii biologicznej w badaniu *UNIFI* obejmowała chorych z niepowodzeniem terapii inhibitorami TNF-alfa i WED, podczas gdy w innych badaniach populacja ta obejmowała tylko chorych z niepowodzeniem terapii inhibitorami TNF-alfa, a w przypadku badania *ULTRA II* wykluczano chorych z pierwotnym brakiem odpowiedzi na inhibitory TNF-alfa. Biorąc to pod uwagę można uznać, że podgrupa chorych w badaniu *UNIFI* po niepowodzeniu leczenia biologicznego jest bardziej oporna na leczenie i bardziej obciążona (część chorych była wcześniej przeleczona wedolizumabem), a wykazanie przewagi UST względem komparatorów będzie trudniejsze. Takie podejście można uznać za konserwatywne. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że populacja z badania *UNIFI* odzwierciedla sytuację chorych z podgrupy po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym lekiem z PL;
 - ⊗ w badaniu *UNIFI* analizowano chorych w podgrupach w zależności od niepowodzenia pierwotnej terapii biologicznej (ang. *biologic failure vs non-biologic failure*). W pozostałych badaniach analiza obejmowała podgrupę chorych z niepowodzeniem/wcześniejszą ekspozycją na inhibitory TNF-alfa i/lub podgrupę chorych, która nie stosowała wcześniej leczenia biologicznego/inhibitorów TNF-alfa. Należy jednak zauważyć, iż tylko niewielki odsetek chorych biorących udział w badaniu *UNIFI* z wcześniejszą ekspozycją na terapię biologiczną nie wykazał niepowodzenia terapii biologicznej (27 z 961 chorych [2,8%] w pierwotnej analizie skuteczności w ramach fazy leczenia indukcyjnego), dlatego ta podgrupa z badania *UNIFI* może być porównywana z podgrupą chorych z innych badań, która nie stosowała wcześniej leczenia biologicznego/inhibitorów TNF-alfa. W przypadku badań, w których podgrupę chorych po niepowodzeniu inhibitorów TNF-alfa stanowili chorzy ekspozowani wcześniej na inhibitory TNF-alfa należy zauważyć, że na podstawie wyniku w skali Mayo odpowiadającemu WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, który został odnotowany na początku badania można z wysokim prawdopodobieństwem stwierdzić, że wszyscy chorzy włączeni do badania doświadczyli niepowodzenia dotychczas stosowanych terapii, dlatego jest to grupa porównywalna z podgrupą chorych *biologic failure* z badania *UNIFI*;
-
-
-

⊗ [REDACTED]

⊗ [REDACTED]

⊗ [REDACTED]

⊕

[Redacted content]

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo ustekinumabu w populacji dorosłych chorych na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.

Obecnie w Polsce chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego mogą być leczeni w ramach programu lekowego B.55. (*Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*) infliksymabem lub wedolizumabem lub tofacytynibem. Z tego powodu ustekinumab został porównany w niniejszym raporcie z INF, WED oraz TOF.

Ocena skuteczności leczenia ustekinumabem na podstawie metaanalizy sieciowej

Ocena skuteczności UST została oparta o wyniki metaanalizy sieciowej.

W przypadku odpowiedzi klinicznej na leczenie indukcyjne u chorych bez odnotowanego niepowodzenia leczenia biologicznego, prawdopodobieństwo, że leczenie UST wiąże się z wyższą skutecznością niż leczenie WED i TOF wynosiło odpowiednio 63% i 84%. Dla rocznego okresu obserwacji w tej podgrupie uzyskano niemal stuprocentowe prawdopodobieństwa oraz 95% CrI dla OR niezawierający 1, co wskazuje na przewagę UST nad INF (Pr=99,43%) oraz TOF (Pr=99,34%) zakresie częstości występowania odpowiedzi klinicznej u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego. Wyniki porównania z WED świadczą natomiast o prawdopodobnie wyższej skuteczności UST (Pr=91,35%).

U chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego prawdopodobieństwa uzyskane dla porównań częstości występowania odpowiedzi klinicznej dla okresu indukcji wynosiły 56% dla UST vs TOF oraz 78% dla UST vs WED. Ponownie, dla dłuższego okresu obserwacji wartości prawdopodobieństw są o wiele wyższe. Skuteczność leczenia UST w rocznym okresie obserwacji jest wyższa niż WED oraz TOF (OR >1). Prawdopodobieństwo, że terapia UST jest skuteczniejsza (w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi klinicznej) niż terapia WED i TOF wyniosło ponad 80%.

Wyniki dla remisji klinicznej w okresie indukcji dla chorych po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego nie wskazują na przewagę UST względem komparatorów. Niskie wartości Pr względem INF można wytłumaczyć mechanizmem jego działania, tj. remisja u chorych leczonych INF uzyskiwana jest stosunkowo szybko, ale efekt działania leku nie utrzymuje się w dłuższej perspektywie. Potwierdzają to wyniki dla dłuższego okresu (1 rok) obserwacji, gdzie uzyskano – biorąc pod uwagę roczny okres obserwacji, w przypadku porównania z każdym z komparatorów przewagę UST (wartości OR >1). Uzyskano wysokie wartości Pr (od ok. 84% w przypadku porównania UST vs WED do ok. 92% dla porównania vs INF). Zatem, zwłaszcza w przypadku porównania z INF, prawdopodobieństwo przewagi UST w odniesieniu do występowania remisji klinicznej jest wysokie.

W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego nie wykazano wyższości UST nad terapią TOF w zakresie indukcji remisji klinicznej, natomiast w przypadku porównania z WED wykazano przewagę leczenia UST (wartość OR >1). Prawdopodobieństwo, że leczenie UST wiąże się z większą skutecznością kliniczną wyniosło 86%, co zgodnie ze statystyką bayesowską oznacza, że przewaga ta jest wysoce prawdopodobna. Dla częstości występowania remisji klinicznej u chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego w okresie obserwacji wynoszącym 1 rok nie odnotowano przewagi UST nad WED (Pr=48,53%), jednakże w przypadku porównania z TOF wartość OR była większa od 1, a wartość Pr wynosiła ok. 61%. Brak wykazanej przewagi terapii UST nad WED może być związany z faktem, iż część chorych w badaniu *UNIFI* dla UST była wcześniej przeleczona inhibitorem TNF-alfa oraz wedolizumabem – populację w tym badaniu można uznać zatem za bardziej oporną na leczenie niż w pozostałych badaniach.

U chorych wcześniej nieleczonych biologicznie lub bez odnotowanego niepowodzenia leczenia biologicznego nie wykazano przewagi ustekinumabu względem komparatorów w zakresie częstości uzyskania wygojenia błony śluzowej w okresie leczenia indukcyjnego. W rocznym okresie obserwacji natomiast uzyskano wartości OR większe niż 1 dla porównań UST

vs komparatory. Odnotowano wysokie wartości Pr (od ok. 82% vs INF do ok. 96% vs TOF), zatem uzyskane wyniki świadczą na korzyść terapii UST.

W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego wartość OR równa 2,19 wskazuje na wyższość terapii UST względem WED dla częstości wygojenia błony śluzowej. Wysokie prawdopodobieństwo równe 93% oznacza, że terapia UST jest najprawdopodobniej bardziej skuteczna niż terapia WED. W przypadku porównania z TOF nie wykazano przewagi interwencji badanej.

Ze względu na ograniczenia dostępności danych nie było możliwe przedstawienie wyników dla wygojenia błony śluzowej w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego w rocznym okresie obserwacji.

Biorąc pod uwagę, że WZJG jest chorobą przewlekłą, a całkowite wyleczenie jest prawdopodobnie niemożliwe, za kluczowe należy uznać wyniki w dłuższym horyzoncie czasowym i to one powinny stanowić podstawę wnioskowania o skuteczności danej terapii. Zgodnie z zapisami projektu zmienionego programu lekowego B.55. (*Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*) chorzy będą leczeni ustekinumabem przez 24 miesiące.

Ocena jakości życia na podstawie badania UNIFI

W celach poglądowych zdecydowano o przedstawieniu wyników dla punktu końcowego związanego z jakością życia – kwestionariuszem IBDQ w populacji ogólnej. Dane te znajdują się w załączniku 17.1. Po 8 tygodniach leczenia, średnia zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ względem wartości początkowych **była istotnie statystycznie** większa w grupie UST niż w grupie kontrolnej i wynosiła odpowiednio 35,0 pkt i 16,1 pkt. U chorych kontynuujących stosowanie UST w fazie leczenia podtrzymującego odnotowano dalszą poprawę jakości życia.

Ocena bezpieczeństwa leczenia ustekinumabem względem placebo na podstawie badania randomizowanego UNIFI w populacji ogólnej

Ocenę bezpieczeństwa na podstawie randomizowanego badania UNIFI przedstawiono w populacji ogólnej, ponieważ dane uwzględniające podgrupy chorych wyodrębnione w ramach populacji docelowej nie były dostępne. W celu przeprowadzenia pełnej oceny profilu bezpieczeństwa dane dla ustekinumabu zestawiono z grupą PLC→PLC (tj. chorych z populacji nierandomizowanej otrzymującej PLC przez cały okres leczenia).

Zgon odnotowano tylko u jednego chorego w grupie otrzymującej UST w okresie leczenia indukcyjnego. To zdarzenie zostało jednak uznane przez badacza za niezwiązane z terapią ustekinumabem. Natomiast do 44. tygodnia leczenia podtrzymującego nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem występowały u ok. 3% chorych z grupy stosującej UST vs ok. 7% chorych z grupy PLC podczas leczenia indukcyjnego. Różnica w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w 8. tygodniu badania *UNIFI* pomiędzy grupą otrzymującą UST a grupą otrzymującą PLC była **istotna statystycznie** na korzyść grupy badanej. Podczas leczenia podtrzymującego natomiast obserwowano zbliżony odsetek chorych w grupie badanej i kontrolnej (7,6% chorych w grupie stosującej UST i 7,8% chorych z grupy stosującej PLC), u których odnotowano wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

Zdarzenia niepożądane ogółem podczas leczenia indukcyjnego zaobserwowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach (u ok. 51% chorych z grupy otrzymującej UST i u 48% chorych z grupy otrzymującej PLC). Niekorzystny istotny statystycznie efekt terapii ustekinumabem w 8. tygodniu badania *UNIFI* zaobserwowano w przypadku zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia – w grupie otrzymującej interwencję badaną częściej raportowano ból jamy ustnej i gardła. Natomiast w przypadku częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z objawami WZJG różnica pomiędzy grupami była **istotna statystycznie** na korzyść grupy badanej. Natomiast w 44. tygodniu leczenia podtrzymującego mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane obserwowano w grupie otrzymującej interwencję badaną (ok. 69% chorych w grupie UST→UST vs ok. 77% chorych w grupie PLC→PLC). Najczęściej u chorych występowały zdarzenia niepożądane z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych (u ok. 16% chorych w grupie UST vs ok. 15% chorych w grupie PLC podczas leczenia indukcyjnego, a w leczeniu podtrzymującym odpowiednio ok. 34% vs ok. 43%). W badaniu *UNIFI* w okresie leczenia podtrzymującego zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia raportowano u 5,2% chorych w grupie otrzymującej UST oraz u 12,6% chorych w grupie stosującej PLC i była to różnica **znamienna statystycznie** na korzyść interwencji badanej.

Długoterminowa ocena skuteczności leczenia ustekinumabem na podstawie badania *UNIFI-LTE* w populacji ogólnej

Na podstawie badania *UNIFI-LTE* będącym przedłużeniem badania *UNIFI* przedstawiono efekt leczenia ustekinumabem u chorych na WZJG w dłuższym horyzoncie czasowym (92

tygodnie leczenia podtrzymującego). W badaniu *UNIFI-LTE* od 56. tygodnia na podstawie oceny klinicznej dopuszczano możliwość zwiększenia dawkowania UST do co 8 tygodni. Zakładając, że zwiększenie dawki UST oznacza niepowodzenie leczenia, częstość występowania remisji objawów podmiotowych wynosiła ok. 65%. W przypadku założenia, że zwiększenie dawki nie jest równoznaczne z niepowodzeniem terapii ten odsetek wynosił ok. 79%. W 92. tygodniu w zależności od przyjętych założeń autorów publikacji częstość występowania remisji objawów podmiotowych bez konieczności stosowania kortykosteroidów wśród chorych stosujących kortykosteroidy na początku okresu leczenia podtrzymującego wynosiła 50-57,4% chorych. Około 77% chorych, którzy byli w stanie remisji objawów podmiotowych i klinicznej w 44. tygodniu leczenia podtrzymującego, doświadczyło remisji objawów również w 92. tygodniu, co świadczy o utrzymującym się efekcie terapeutycznym leczenia ustekinumabem w długim okresie obserwacji. Remisja kliniczna w częściowej skali Mayo bez konieczności stosowania kortykosteroidów w ocenie niezależnej od zwiększenia dawki UST po 56. tygodniu wystąpiła u 61% wszystkich chorych oraz u ok. 53% chorych przyjmujących kortykosteroidy na początku okresu leczenia podtrzymującego. W 92. tygodniu badania *UNIFI-LTE* (przy założeniu, że zwiększenie dawki UST oznacza niepowodzenie leczenia) u ok. 91% chorych nie stwierdzono konieczności stosowania kortykosteroidów. Średnia zmiana dawki kortykosteroidów w 92 tygodniu wyniosła ok. -11 mg/dobę ekwiwalentu dawki prednizonu.

Długoterminowa ocena bezpieczeństwa leczenia ustekinumabem na podstawie badania *UNIFI-LTE* w populacji ogólnej

W badaniu *UNIFI-LTE* dane na temat bezpieczeństwa interwencji badanej zbierano przez 52 tygodnie – w okresie od 44. tygodnia do 96. tygodnia badania. W tym czasie nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 5% chorych, a ciężkie zakażenia u ok. 3% chorych. Wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego dotyczyło ok. 67% chorych. Odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia był niewielki i wynosił ok. 4%. Zakażenia ogółem występowały z częstością ok. 43%. Nowotwór wystąpił u jednego chorego (nieczerniakowy rak skóry).

Ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa ocena bezpieczeństwa ustekinumabu

W dokumencie *EMA 2019* wskazano, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Stelara® w analizowanej populacji chorych oceniono jako pozytywny.

Analiza dokumentów opublikowanych przez EMA i FDA wskazuje, iż podczas terapii UST należy mieć na uwadze możliwość wystąpienia zakażeń, nowotworów, układowych i oddechowych reakcji nadwrażliwości, ciężkich zmian skórnych, zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii oraz niezakaźnego zapalenia płuc.

Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń raportowanych w bazach ADRReports i WHO UMC należały zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach, zaburzeń żołądka i jelit.

Wnioski

Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczącej oceny skuteczności potwierdzają korzyści płynące ze stosowania ustekinumabu u dorosłych chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Uzupełniająca ocena skuteczności opracowana na podstawie wyników badania *UNIFI-LTE* wskazuje na efekt leczenia utrzymujący się w dłuższej perspektywie czasu, m.in. w zakresie remisji objawów podmiotowych i remisji w częściowej skali Mayo.

Analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, iż podanie UST nie wiąże się ze zwiększeniem częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanym ogółem, a stosunek korzyści do ryzyka pozostaje pozytywny.

Uwzględniając przewlekły i postępujący charakter choroby znacznie obniżającej jakość życia stwierdzono, iż uzyskane wyniki wskazują na istotne klinicznie korzyści płynące z zastosowania ustekinumabu w praktyce klinicznej i można go uznać za skuteczną metodę leczenia chorych na WZJG.

16. Dyskusja

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Pełna charakterystyka populacji docelowej została opisana zapisami wnioskowanego programu lekowego. Biorąc pod uwagę odmienny status

chorych względem wcześniej stosowanych terapii w analizie zostały uwzględnione dwie podgrupy chorych: po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego oraz co najmniej jednym lekiem z PL.

Jak wskazano w *Analizie problemu decyzyjnego* wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą znacznie obniżającą jakość życia chorych. Objawy WZJG wywołują u chorych przewlekły stres – nieustannie towarzyszą im obawy dotyczące nawrotu choroby, konieczności zastosowania stomii czy konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego, jak również bólu czy niepełnosprawności. Wśród najgorszych wspomnień związanych z chorobą chorzy wymieniali ból brzucha, trudności z wypróżnianiem się, biegunki, wymioty. Negatywnym aspektem choroby są także sytuacje, w których chorzy nie zdążyli lub nie mieli dostępu do toalety. Częstość przeprowadzania kolektomii w czasie 10 lat od rozpoznania choroby wynosi 20-30%, a u osób chorujących długo z rozległymi zmianami wskaźnik ten wzrasta do 40% [Ordás 2012].

Obecnie chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postaci WZJG mogą być leczeni w Polsce infliksymabem lub wedolizumabem w ramach programu lekowego B.55. *Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*. Niestety u chorych, którzy początkowo odpowiadali na terapię, wtórny brak odpowiedzi może być przyczyną konieczności intensyfikacji leczenia lub jego przerwania nawet u 50% chorych po 1 roku leczenia [Fine 2019], natomiast wśród chorych po odnotowanym niepowodzeniu terapii tymi lekami, leczonych wedolizumabem utrata odpowiedzi wśród chorych początkowo na nie odpowiadających występuje u ok. 40% [Peyrin-Biroulet 2019]. **Istnieje zatem niezaspokojona potrzeba lecznicza dostępu chorych do skutecznych i bezpiecznych terapii, innych niż obecnie stosowane w ramach programu lekowego.**

W ramach analizy klinicznej przedstawiono ocenę skuteczności i profil bezpieczeństwa ustekinumabu u dorosłych chorych na WZJG. W toku przeglądu systematycznego odnaleziono publikację *Sands 2019* do badania *UNIFI*. Ponadto odnaleziono materiały konferencyjne dotyczące badania *UNIFI-LTE*, będącego przedłużeniem badania *UNIFI*. Na jego podstawie możliwe było przedstawienie efektu leczenia oraz bezpieczeństwa ustekinumabu dla dłuższego okresu obserwacji.

W wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z wybranymi komparatorami. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w takiej sytuacji zalecane jest wykonanie porównania pośredniego. Koniecznym zatem było przeprowadzenie kolejnego przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie

badania pierwotnych dla wnioskowanej populacji porównujących komparatory względem wspólnej referencji (PLC lub inny komparator wśród zdefiniowanych wcześniej w kryteriach włączenia).

Podczas wyszukiwania opracowań wtórnych odnaleziono publikację *Welty 2020* opisującą wyniki metaanalizy sieciowej będącej podstawą modelu globalnego Wnioskodawcy. Autorzy przeglądu systematycznego *Welty 2020* uwzględnili badania, w której populację stanowili chorzy na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego po niepowodzeniu leczenia standardowego lub którzy doświadczyli niepowodzenia leczenia biologicznego. Data wyszukiwania w przeglądzie systematycznym *Welty 2020* to 28 marca 2019 r. Ponieważ przegląd ten nie uwzględnia badań opublikowanych później niż w marcu 2019 r. wykonano aktualizację przeszukiwania baz głównych (na podstawie przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie ze schematem PICOS, którego kryteria zostały ustanowione *a priori* w protokole do niniejszego przeglądu systematycznego) w ramach niniejszej analizy. Aktualizacja przeglądu nie wskazała na istnienie nowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy, tym samym uznano przegląd systematyczny wykonany w ramach publikacji *Welty 2020* za aktualny na dzień 17 marca 2020 r.

Na podstawie publikacji *Welty 2020* w raporcie przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania UST względem leków biologicznych zdefiniowanych jako komparatory dla analizowanej interwencji.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań włączonych do analizy. Do analizy włączono randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *UNIFI*. W ramach analizy uwzględniono także wyniki metaanalizy sieciowej opublikowanej w przeglądzie systematycznym *Welty 2020*, w którym uwzględniono randomizowane badania *ACT I*, *ACT II*, *GEMINI I*, *OCTAVE*, *Probert 2003*, *PURSUIT M*, *PURSUIT-SC*, *Sandborn 2012*, *ULTRA I*, *ULTRA II*, *UNIFI* oraz *VARSAITY*. Badania te oceniono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. W większości rozpatrywanych domen ryzyko błędu w analizowanych badaniach oceniono jako niskie. W żadnej domenie ryzyko błędu nie zostało ocenione na wysokie. Badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność wszystkich badań oceniono za pomocą skali Jadad na 4-5 punktów w zależności od badania.

Wiarygodność wewnętrzna została oceniona jako wysoka, ponieważ w raporcie uwzględniono wyniki NMA, której sieć zbudowana została na podstawie randomizowanych badań

klinicznych, których populacja odpowiada populacji docelowej – może zatem zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia, ponieważ w raporcie uwzględniono badania randomizowane (w tym metaanalizę sieciową). Nie odnaleziono badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy. W raporcie przedstawiono jednak ocenę długoterminowego efektu leczenia ustekinumabem na podstawie dostępnych publikacji dla badania *UNIFI-LTE* oraz uzupełniającą ocenę bezpieczeństwa badanej interwencji na podstawie danych odnalezionych na stronie EMA, FDA, danych z bazy WHO UMC czy danych z bazy ADRReports. Uwzględniono także komunikat odnaleziony na stronie URPLWMIPB. Dodatkowo w raporcie zestawiono dane z ChPL i omówiono zagrożenia związane ze stosowaniem UST i komparatorów.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 5 przeglądów systematycznych (*AGA 2020a*, *Danese 2020*, *Singh 2020*, *Welty 2020*, *BSG 2019*) spełniających kryterium populacji i interwencji, w których analizowane były wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa ustekinumabu. Wnioski autorów przeglądów systematycznych dotyczące stosowania ustekinumabu w analizowanej populacji są zbliżone – stosowanie UST korzystnie wpływa m.in. na osiągnięcie odpowiedzi i remisji klinicznej u chorych na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Wyniki metaanalizy sieciowej wykonanej przez autorów przeglądu *Singh 2020* wskazują na najwyższą skuteczność terapii ustekinumabem (oraz tofacytynibem) w zakresie indukcji remisji u chorych po niepowodzeniu leczenia infliksymabem – wykazano także wyższą skuteczność tych interwencji w porównaniu z wedolizumabem lub adalimumabem. Ponadto autorzy przeglądu *Danese 2020* postulują, że ustekinumab może być brany pod uwagę jako pierwsza opcja leczenia biologicznego po niepowodzeniu konwencjonalnej terapii lub jako ważna alternatywa dla chorych, u których nie powiodło się leczenie inhibitorami TNF-alfa i/lub wedolizumabem.

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono rekordów opisujących badania kliniczne zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, wobec tego nie przypuszcza się, iż w najbliższym czasie zostaną opublikowane nowe badania dla populacji ściśle odpowiadającej wnioskowanemu wskazaniu.

Skuteczność interwencji względem komparatora oceniono we włączonych badaniach za pomocą istotnych klinicznie punktów końcowych. Według dokumentu *EMA 2018* celem leczenia WZJG powinna być indukcja i podtrzymanie remisji, dlatego remisja kliniczna i remisja

w ocenie endoskopowej (wygojenie błony śluzowej) powinny stanowić pierwszorzędowe punkty końcowe w badaniach klinicznych. W ramach drugorzędowych punktów końcowych EMA zaleca ocenę m.in. częstości występowania wygojenia błony śluzowej i odpowiedzi na leczenie. Ponadto według EMA punkty końcowe związane z jakością życia powinny oceniać się za pomocą zwalidowanych narzędzi, np. kwestionariusza IBDQ. Dlatego ogólnie wybór punktów końcowych w analizowanych badaniach należy uznać za prawidłowy.

Ocena skuteczności UST została przeprowadzona w oparciu o wyniki metaanalizy sieciowej.

Wyniki NMA wskazują, że w przypadku wielu porównań terapia ustekinumabem wiązała się z wyższym prawdopodobieństwem wykazania skuteczności niż w przypadku ocenianych komparatorów (zwłaszcza po 1. roku obserwacji).

Należy wspomnieć, że niektóre wyniki NMA mogą być postrzegane jako nieco konserwatywne w odniesieniu do UST, tj.:

- ⊕ w badaniu *OCTAVE* ponownie randomizowano zarówno osoby odpowiadające na indukcję PLC, jak i TOF, w wyniku czego chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję otrzymując placebo mogli otrzymać TOF po raz pierwszy w fazie podtrzymującej (jeśli zostali zrandomizowani do aktywnego leczenia podtrzymującego). Może to potencjalnie przeszacować ogólne odpowiedzi na leczenie podtrzymujące TOF;
- ⊕ w przypadku badania *UNIFI* włączono do populacji chorych z niepowodzeniem terapii biologicznej – chorych, którzy wcześniej otrzymywali WED i/lub terapię anty-TNF, jednak, tak jak wspomniano wyżej nie było to kryterium włączenia chorych do populacji z niepowodzeniem terapii biologicznej w innych badaniach (chorzy wcześniej stosowali/doświadczyli niepowodzenia terapii jedynie inhibitorami TNF-alfa). Ponadto wyniki dla ADA w populacji chorych z niepowodzeniem terapii biologicznej nie odzwierciedlają prawdziwej populacji chorych z niepowodzeniem terapii biologicznej, ponieważ z populacji tej wykluczono chorych z pierwotnym brakiem odpowiedzi na INF i wielokrotnym niepowodzeniem terapii anty-TNF, co oznacza, że była to populacja mniej obciążona niż analogiczna podgrupa chorych w innych badaniach;
- ⊕ w badaniach *PURSUIT* i *UNIFI*, chorzy odpowiadający na leczenie z opóźnieniem, musieli odpowiedzieć w odpowiednio 14. i 16. tygodniu leczenia. To potencjalnie wpływa na niedoszacowanie liczby chorych z opóźnioną odpowiedzią ujętych w grupach stosujących GOL i UST.

Poza wynikiem porównania w NMA warto także mieć na względzie wyniki oceny skuteczności UST uzyskane w głównym badaniu *UNIFI*. W 8. tygodniu odsetek chorych w stanie remisji klinicznej wynosił 15,5% chorych (dawka UST 6 mg/kg m.c.) i był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie chorych otrzymujących placebo (5,3% chorych). Mając na uwadze chorych nieleczonych wcześniej biologicznie odsetek ten wynosił 18,4% chorych, natomiast wśród chorych z odnotowanym niepowodzeniem leczenia biologicznego 12,7%. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wynosiła odpowiednio 66,7% i 57,2% chorych. Wygojenie błony śluzowej odnotowano u 33,3% chorych nieleczonych wcześniej biologicznie i u 21,1% chorych z niepowodzeniem leczenia biologicznego. Wygojenie błony śluzowej z jednoczesną poprawą w ocenie endoskopowej i histologicznej (ang. *histo-endoscopic mucosal healing*) raportowano odpowiednio u 23,6% i 13,3% chorych. Z kolei w 44. tygodniu leczenia podtrzymującego remisję kliniczną uzyskało 22,9% chorych (u 22,9% chorych raportowano remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów), u których odnotowano niepowodzenie leczenia biologicznego i u 47,4% chorych (u 46,3% chorych raportowano remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów) nieleczonych wcześniej biologicznie (dawka UST 90 mg s.c. co 12 tyg.). Odpowiedź na leczenie wystąpiła odpowiednio u 55,7% i 76,8% chorych. Wygojenie błony śluzowej odnotowano odpowiednio u 25,7% i 54,7% chorych [Sands 2019]. Uzyskane wyniki wskazują na wysoką skuteczność ustekinumabu w analizowanej populacji chorych.

Przy interpretacji wyników należy mieć na uwadze, że WZJG jest chorobą przewlekłą, a całkowite wyleczenie prawdopodobnie nie jest możliwe. Z tego powodu za kluczowe należy uznać wyniki uzyskane w dłuższej perspektywie czasu (indukcja + leczenie podtrzymujące) i to one powinny stanowić podstawę wnioskowania o skuteczności danej terapii. Badanie *UNIFI-LTE* umożliwiło ocenę efektu leczenia ustekinumabem do 92 tygodnia terapii. Wyniki wskazują na utrzymywanie się skuteczności leczenia w tym okresie obserwacji. **Należy także zauważyć, że ustekinumab jest jedynym lekiem spośród stosowanych w obecnym programie lekowym B.55., dla którego istnieją dowody skuteczności wśród chorych po niepowodzeniu leczenia wedolizumabem.**

Profil bezpieczeństwa stosowania UST można uznać za korzystny. Terapia produktem leczniczym Stelara® nie wiązała się ze zwiększeniem ogólnej liczby ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych, a nawet w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia indukcyjnego istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych doświadczył tych zdarzeń w grupie badanej niż kontrolnej. Na bezpieczeństwo stosowania ustekinumabu zwrócili uwagę również autorzy włączonych

opracowań wtórnych. W przeglądzie systematycznym *Singh 2020* wskazują oni na wyższość ustekinumabu nad tofacytynibem w zakresie profilu bezpieczeństwa mając na uwadze ostatnie doniesienia związane z ryzykiem chorób zakrzepowo-zatorowych żył w przypadku terapii tofacytynibem. Ponadto porównanie profilu bezpieczeństwa ustekinumabu oraz innych leków biologicznych refundowanych w Polsce w leczeniu WZJG w ramach Programu lekowego i tofacytynibu przeprowadzone na podstawie odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych (wedolizumabu, infliksymabu i tofacytynibu), wskazuje, że wśród chorych stosujących ustekinumab, odnotowano mniejszą liczbę działań niepożądanych (odnotowanych zarówno w ramach badań klinicznych, jak i zgłoszonych po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek) niż w przypadku pozostałych leków poddanych zestawieniu. Co ważne, w porównaniu do komparatorów, wśród chorych stosujących ustekinumab nie odnotowano występowania działań niepożądanych m.in. w kategoriach takich jak nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia oka, zaburzenia serca, zaburzenia naczyniowe i zaburzenia wątroby i dróg żółciowych.

Warto zauważyć, że produkt leczniczy Stelara® został dopuszczony do obrotu ponad 10 lat temu (tj. 16 stycznia 2009 roku), a tym samym profil bezpieczeństwa ustekinumabu został dobrze poznany. Obecnie, poza wnioskowanym wskazaniem, lek jest zarejestrowany i stosowany także w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów, łuszczycy plackowatej oraz choroby Leśniowskiego-Crohna. Nawiązując do dokumentu *EMA 2020*, działania niepożądane leku uznano za możliwe do kontrolowania i zgodne z przewidywaniami [EMA 2020]. Wyniki zbiorczej analizy dostępnych danych z rzeczywistej praktyki klinicznej wśród chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna wskazują, że profil bezpieczeństwa był dobry i porównywalny lub nawet nieco bardziej korzystny od tego, który raportowany był w badaniach RCT [Engel 2019]. W przypadku chorych na łuszczycę autorzy badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej również wskazują na bezpieczeństwo stosowania ustekinumabu [Campo 2019, Queiro 2018].

Zidentyfikowano kilka ograniczeń analizy. Dostępne dane dla okresu leczenia podtrzymującego w głównej publikacji do badania *UNIFI* (publikacja *Sands 2019*) uniemożliwiały przedstawienie oceny skuteczności i bezpieczeństwa dla dawki leczenia indukcyjnego wynoszącej ok. 6 mg/kg m.c., ponieważ dane prezentowano łącznie dla chorych stosujących w indukcji UST 6 mg/kg m.c. oraz 130 mg. W niniejszej analizie przedstawiono jednakże ocenę skuteczności interwencji badanej na podstawie wyników metaanalizy sieciowej, w której dostęp do indywidualnych danych chorych (ang. *individual patient data*)

umożliwił prezentację wyników dla grupy chorych, którzy otrzymali w indukcji UST w dawce ok. 6 mg/kg m.c., a więc zgodnie z ChPL Stelara®. W przypadku oceny bezpieczeństwa (której nie przedstawiono na podstawie metaanalizy sieciowej) poza danymi zaprezentowanymi z badania *UNIFI* i jego przedłużenia w niniejszej analizie przedstawiono także dodatkową ocenę bezpieczeństwa m.in. na podstawie komunikatów o bezpieczeństwie stosowania UST w warunkach po dopuszczeniu do obrotu, a także zestawiono dane z ChPL i omówiono zagrożenia związane ze stosowaniem UST i komparatorów. Można więc uznać, że pomimo ograniczenia spowodowanego niezgodnym z ChPL dawkowaniem UST u części chorych w indukcji w badaniu *UNIFI* ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona kompleksowo i stanowi wiarygodne źródło informacji na temat profilu bezpieczeństwa interwencji badanej.

Wyniki badania *UNIFI-LTE* zostały przedstawione na podstawie materiałów konferencyjnych, co związane jest z pewnymi ograniczeniami, m.in. brakiem możliwości przedstawienia pełnej charakterystyki badania.

Ponadto oszacowania na podstawie NMA mają pewne ograniczenia związane z niepewnością wyników. Jednakże heterogeniczność włączonych badań była znaczna jedynie w zakresie metodyki, ale zastosowane przez autorów korekty pozwoliły na wiarygodną analizę danych. W obliczu braku badań bezpośrednio porównujących dwie interwencje zalecanym jest przeprowadzenie porównania pośredniego. Należy przy tym zaznaczyć, iż w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorem przedstawienie wyników metaanalizy sieciowej pozwala uzyskać bardziej wiarygodne wyniki niż wykonywanie prostych porównań pośrednich badanej interwencji osobno dla każdego z komparatorów. Podejście to jest zgodne z wytycznymi AOTMiT: „porównanie pośrednie powinno zostać przeprowadzone z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej, np. metody Buchera, porównania mieszanego/sieciowego metodą Bayesa, metaanalizy sieciowej metodą Lumley’a lub metaregresji [AOTMiT 2016].

Można zatem stwierdzić, że niniejsza analiza została przeprowadzona z wykorzystaniem najlepszych dostępnych dowodów naukowych (ang. *best available scientific evidence*).

Ponadto w toku przeglądu systematycznego zidentyfikowano **badanie *Ochsenkühn 2020*, w którym oceniano skuteczność leczenia ustekinumabem wśród chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej**. To badanie nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszej analizy (m.in. dlatego, że UST podawano w ramach leczenia podtrzymującego co 8 tygodni w ramach terapii ratunkowej), aczkolwiek jego wyniki potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ustekinumabu

u chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Po 1. roku obserwacji, 15 (74%) spośród 19 chorych włączonych do badania utrzymało się na terapii UST (4 chorych utracono z powodu niepowodzenia, a jednego chorego z powodu zdarzeń niepożądanych). Remisja kliniczna w 1. roku odnotowana została u 10 chorych – u 8 chorych z aktywną chorobą na początku badania (54,6% chorych) i u dwóch chorych w stanie remisji klinicznej również na początku badania. Wszyscy z nich oprócz jednego chorego byli w stanie remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów, u tych chorych odnotowano także wygojenie błony śluzowej. **Ostatecznie stwierdzono, że profil bezpieczeństwa UST jest porównywalny z tym uzyskanym w randomizowanym badaniu UNIFI** [Ochsenkühn 2020, Pugliese 2020].

Na podstawie analizy dokumentów odnalezionych na stronie EMA stwierdzono **korzystny stosunek korzyści do ryzyka dla leku Stelara® w rozpatrywanej populacji docelowej** [EMA 2019].

Podsumowując, ustekinumab jako nowa opcja terapeutyczna w leczeniu WZJG o korzystnych wynikach skuteczności odznaczająca się dobrym profilem bezpieczeństwa w dłuższym okresie obserwacji może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą u chorych, którzy doświadczyli niepowodzenia terapii standardowej oraz po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym lekiem z PL.

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne informacje, uznano, iż zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego Stelara® w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w ramach programu lekowego B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51).

17. Załączniki

17.1. Ocena jakości życia dla porównania UST względem PLC na podstawie badania randomizowanego

Jak wskazano w *Analizie problemu decyzyjnego* wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą znacznie obniżającą jakość życia chorych, u których występują nieustanne obawy, stres, ból prowadzące do wycofania z życia zawodowego i towarzyskiego. W związku z powyższym, jednym z punktów końcowych w ramach *Analizy klinicznej* dla ustekinumabu w populacji docelowej, które wymieniono w kryteriach włączenia do niniejszej analizy, była analiza wpływu terapii na jakość życia chorych.

Ocenę skuteczności UST przeprowadzono w raporcie na podstawie wyników metaanalizy sieciowej będącej podstawą modelu globalnego, opublikowanej w przeglądzie systematycznym *Werty 2020*. W przeglądzie tym nie analizowano punktów końcowych dotyczących oceny jakości życia.

W związku z powyższym uznano za zasadne przedstawienie wyników oceny wpływu terapii UST na jakość życia chorych na WZJG, w ramach oceny uzupełniającej, na podstawie wyników randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *UNIFI* (publikacja *Sands 2019*, dokument *EMA 2019*).

W niniejszym rozdziale przedstawiono dane dla chorych stosujących UST w fazie indukcji w dawce wynoszącej 6 mg/kg i.v i dla chorych stosujących UST w dawce 90 mg s.c. co 12 tygodni w ramach leczenia podtrzymującego. Porównanie przeprowadzono dla populacji ogólnej względem grupy przyjmującej placebo przez cały czas trwania badania. Dla fazy leczenia podtrzymującego przedstawiono (w celach poglądowych) jedynie dane dla UST, gdyż nie przedstawiono w badaniu danych dla chorych kontynuujących stosowanie PLC.

W niniejszym rozdziale uwzględniono wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji chorych w fazie indukcji i w fazie leczenia podtrzymującego (tj. dla 8. i 44. tyg.).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

17.1.1. Wynik kwestionariusza IBDQ

W badaniu *UNIFI* ocenę jakości życia przeprowadzono na podstawie wyników kwestionariusza IBDQ. Wynik tego kwestionariusza mieści się w zakresie od 32 do 224 pkt, przy czym wyższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia chorych. IBDQ jest narzędziem specyficznym dla oceny chorych z WZJG, złożonym z 32 pozycji ocenianych według skali Likerta, przy użyciu 7-punktowych opcji odpowiedzi. Zaobserwowano, że wzrost wyniku o ≥ 16 punktów jest zgodny z istotną klinicznie poprawą.

W ramach kwestionariusza IBDQ ocenia się 4 komponenty: objawy jelitowe, objawy ogólnoustrojowe, funkcje emocjonalne i funkcje społeczne. Wynik całkowity dla każdego wymiaru wynosi odpowiednio od 10 do 70, 5 do 35, 12 do 84 i od 5 do 35 pkt.

Ocenę w badaniu przeprowadzono w fazie indukcji w tygodniach 0., 8. i 16. (u chorych nieodpowiadających na terapię indukcyjną w 8. tyg.) oraz w 20. tyg. i w 44. tyg. w fazie leczenia podtrzymującego. Zmianę wyniku kwestionariusza IBDQ względem wartości początkowych oceniano w badaniu w ramach drugorzędowych punktów końcowych²⁵.

W chwili rozpoczęcia badania średni wynik kwestionariusza IBDQ wynosił 127,0 pkt w grupie badanej i 127,4 pkt w grupie kontrolnej. Po 8 tygodniach leczenia średni wynik kwestionariusza IBDQ wynosił odpowiednio 161,9 pkt w grupie przyjmującej UST i jedynie 143,5 pkt w grupie kontrolnej. W fazie leczenia podtrzymującego w 44. tygodniu średni wynik kwestionariusza IBDQ wynosił u chorych stosujących UST 172,3 pkt, co wskazuje na dalszą poprawę jakości życia chorych stosujących UST.

Po 8 tygodniach leczenia, średnia zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ względem wartości początkowych **była istotnie statystycznie** większa w grupie UST niż w grupie kontrolnej i wynosiła odpowiednio 35,0 pkt i 16,1 pkt. U chorych kontynuujących stosowanie UST w fazie leczenia podtrzymującego po 44 tygodniach leczenia średnia zmiana wyniku IBDQ względem wartości początkowych w chwili rozpoczęcia fazy leczenia podtrzymującego wynosiła -3,0 pkt.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

²⁵wynik IBDQ był głównym drugorzędowym punktem końcowym w protokole badania, ale nie został uwzględniony jako wstępnie określony główny drugorzędowy punkt końcowy w planie analizy statystycznej przesłanym do FDA

Tabela 41.
Zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UST→UST		PLC→PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
IBDQ								
<i>UNIFI (Sands 2019)</i>	8 tyg.	Zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ względem wartości początkowych	35,0 (31,86)	321*	16,1 (31,39)	317*	18,90 (13,99; 23,81)	TAK

* u chorych z brakującym wynikiem IBDQ w 8. tygodniu przedstawiono wartość LOCF

17.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono rekordów opisujących badania kliniczne zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.

17.3. Strategie wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 42.
Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – ustekinumab

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"ulcerative" OR "ulcerosa" OR "ulceration" OR "ulcerous"	84618	26728	111153
#2	"colitis" OR "colon" OR "proctocolitis" OR "colorectitis" OR "procto colitis" OR "procto-colitis"	268831	39146	311306
#3	#1 AND #2	49050	4754	64805
#4	"idiopathic Proctocolitis" OR "Colitis Gravis" OR "mucosal colitis" OR "UC" OR "Inflammatory Bowel Disease" OR IBD	79421	13011	109399
#5	#3 OR #4	104542	14048	131560
#6	"ustekinumab" OR "Stelara" OR "CNTO 1275" OR "CNTO-1275" OR "cnto1275" OR "1275, CNTO"	1834	748	4276^
#7	#5 AND #6	258	123^^	654
#8	embase/lim	n/d	n/d	253

^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^^w tym 107 trafień w bazie CENTRAL (baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library)

Data wyszukiwania: 17.02.2020 r.

Tabela 43.
Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – porównanie pośrednie (NMA)

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"ulcerative" OR "ulcerosa" OR "ulceration" OR "ulcerous"	84980	26730	111619
#2	"colitis" OR "colon" OR "proctocolitis" OR "colorectitis" OR "procto colitis" OR "procto-colitis"	269948	39148	312664
#3	#1 AND #2	49277	4754	65085
#4	"idiopathic Proctocolitis" OR "Colitis Gravis" OR "mucosal colitis" OR "UC" OR "Inflammatory Bowel Disease" OR IBD	80100	13012	110076
#5	#3 OR #4	105275	14049	132338
#6	"infliximab" OR "cA2" OR "Remicade" OR "Avakine" OR "Inflixtra" OR "remsima" OR "revellax" OR "flixabi" OR "Zessly" OR "Renflexis"	142744	2934	119919^
#7	"adalimumab" OR "humira" OR "amjevita" OR "Antibody, D2E7" OR "D2E7 Antibody" OR "amgevita" OR "cyltezo" OR "imraldi" OR "solymbic" OR "exemptia" OR "fyzoclad" OR "hadlima" OR "halimatoz" OR "hefiya" OR "hulio" OR "idacio" OR "kromeya" OR "mabura" OR "raheara" OR "trudexa"	8185	3000	20162^
#8	"golimumab" OR "Simponi" OR "CNTO 148" OR "CNTO-148" OR "cnto148" OR "148, CNTO"	1186	683	4050^
#9	"vedolizumab" OR "entyvio" OR "MLN-02" OR "MLN02" OR "MLN 02" OR LDP-02 OR "LDP 02" OR "MLN0002" OR "MLN-0002" OR "MLN 0002" OR "LDP0002" OR "LDP-0002" OR "LDP 0002"	905	392	2713^
#10	"tofacitinib" OR "xeljanz" OR "tasocitinib" OR "cp690550" OR "cp 690550" OR "cp 690 550" OR "CP 690,550" OR "CP-690550" OR "CP-690,550"	1321	708	3152^
#11	(#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10)	148728	6642	134185
#12	random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparatives OR comparatives OR comparatively OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR experimental OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking	14910465	n/d	15541874
#13	#5 AND #11 AND #12	3338	1297	8758
#14	2019-current	565	153^	422
#15	embase/lim	n/d	n/d	

^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^trafienia w bazie CENTRAL (baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library) po uwzględnieniu ograniczenia czasowego

Data wyszukiwania: 17.03.2020 r.

17.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 44.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	ustekinumab OR Stelara	349
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Ustekinumab OR Stelara	1
WHO UMC (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	Ustekinumab OR Stelara	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	ustekinumab OR Stelara	41
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	(ustekinumab OR Stelara) AND Ulcerative Colitis	11
EU Clinical Trials Register https://www.clinicaltrialsregister.eu	(ustekinumab OR Stelara) AND Ulcerative Colitis	10
URPLWMIPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Ustekinumab OR Stelara	1

Data wyszukiwania: 17.03.2020 r.

17.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 45.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
BSG 2019	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych do analizy) AOTMIT: IB AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego	Bazy Medline i Embase przeszukano w marcu 2017 r., a następnie zaktualizowano przeszukiwanie w marcu 2018 r. Uzupełniające wyszukiwania z użyciem słów kluczowych przeprowadzono z datą odcięcia w czerwcu 2019 r. w celu upewnienia się, że zebrane dowody naukowe są aktualne w momencie przedkładania dokumentów do publikacji.	Celem przeglądu było opracowanie wysokiej jakości wytycznych klinicznych dotyczących leczenia nieswoistego zapalenia jelit oraz zapewnienie, że decyzje związane z badaniami diagnostycznymi, leczeniem i monitorowaniem chorego będą podejmowane na podstawie najlepszych dostępnych dowodów naukowych.	Włączono badanie <i>UNIFI</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy. Wyniki oceny UST przedstawiono na podstawie badania <i>UNIFI</i> dla populacji ogólnej (bez podziału na analizowane podgrupy chorych). Remisja kliniczna w 8. tygodniu została osiągnięta u 15,6% chorych stosujących UST w dawce 130 mg i u 15,5% chorych stosujących UST w dawce ok. 6 mg/kg i u 5,3% chorych w grupie chorych stosujących PLC (p<0,001). Wygojenie błony śluzowej w obrazie endoskopowym odnotowano odpowiednio u 26,3%, 27% i 13,8% odpowiednio w grupie UST 130 mg, UST 6 mg/kg oraz PLC (p <0,001). Odpowiedź kliniczna odnotowano odpowiednio u 51,3% chorych, 61,8% chorych i 31,3% chorych odpowiednio w trzech badanych grupach (p <0,001). W obu grupach, w których chorzy stosowali UST obserwowano znaczną poprawę wyniku IBDQ, wygojenia błony śluzowej, a wygojenie błony śluzowej w badaniu histologicznym zaobserwowano odpowiednio u 20,3%, 18,4% i 8,9% w 8. tygodniu. Podczas stosowania UST w ramach leczenia indukcyjnego nie stwierdzono różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z PLC. Nie raportowano wystąpienia nowotworów, zakażeń oportunistycznych ani gruźlicy. Podczas leczenia podtrzymującego 523 chorych, u których stwierdzono odpowiedź kliniczną w 8. tygodniu ponownie przydzielono losowo do trzech grup

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>(UST 90 mg s.c. co 12 lub 8 tygodni lub PLC), uzyskując wskaźnik remisji choroby w tygodniu 44. wynoszący odpowiednio: 43,8%, 38,4% i 24%, (p=0,002 dla UST co 8 tygodni vs PLC i p <0,001 dla UST co 12 tygodni vs PLC). Efekty zaobserwowano zarówno u chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF, jak i niewykazujących odpowiedzi na leczenie z wykorzystaniem inhibitorów TNF, jednakże numeryczna przewaga dla dawkowania UST co 8 tygodni (w porównaniu z dawkowaniem 12-tygodniowym) były ograniczone jedynie do populacji chorych wykazujących oporność na leczenie inhibitorami TNF. Profil bezpieczeństwa przedstawiony w badaniu był zgodny z profilem obserwowanym w chorobie Crohna. Badanie <i>UNIFI</i> pozwoliło na włączenie do badań chorych z niewydolnością dwóch klas leków biologicznych (inhibitorów TNF i wedolizumabu).</p>
<p><i>AGA 2020a</i></p>	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych do analizy); AOTMIT: IA; AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego</p>	<p>BazyOvid Medline In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE, EMBASE oraz Wiley Cochrane Library. Data przeszukiwania: 18 marca 2018 r. Następnie (zgodnie z zaleceniem aktualizacji przeglądu) 1 października 2019 r. przeprowadzono ukierunkowane poszukiwanie danych literaturowych na temat zastosowania leków biologicznych lub tofacytylibu w warunkach ambulatoryjnych u chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim</p>	<p>Przygotowanie wytycznych AGA dotyczących postępowania terapeutycznego u chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim.</p>	<p>Do przeglądu włączono m.in. badanie <i>UNIFI</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy. W zintegrowanych analizach bezpieczeństwa na podstawie badań II/III fazy dla UST stosowanego w leczeniu chorych na łuszczycę, łuszczycowe zapalenie stawów i chorobę Leśniowskiego-Crohna, częstość występowania nowotworów złośliwych (z wyjątkiem raka skóry innego niż czerniak) była niska i porównywalna wśród chorych leczonych ustekinumabem (0,4 na 100 pacjento-lat) i chorych otrzymujących placebo (0,2 na 100 pacjento-lat). Wyniki zintegrowanej analizy wskazują, że częstość występowania ciężkiego zakażenia wynosiła a u chorych stosujących UST 5,02 na 100 pacjento-lat a w grupie PLC 5,53. Ekstrapolacja danych dla innych chorób autoimmunizacyjnych wskazuje, że ryzyko ciężkiego zakażenia w przypadku monoterapii UST jest niższe niż w przypadku leków anty-TNF.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>Wykazano wyższe prawdopodobieństwo odnotowania remisji klinicznej i podtrzymania tej remisji u chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim stosujących UST niż w grupie PLC (jakoś dowodów umiarkowana). W podgrupie chorych u których wcześniej zastosowano anty-TNF także wykazano, iż częstość indukcji remisji była większa niż w grupie PLC (RR= 10,18; 95% CI: 2,43; 42,73).</p> <p>W podgrupie chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, u których uprzednio zastosowano anty-TNF wykazano korzystniejszy wpływ UST i TOF względem ADA i WED w zakresie indukcji remisji (dowody niskiej jakości). Korzyść z zastosowania UST względem TOF w zakresie indukcji remisji nie jest pewna (dowody bardzo niskiej jakości).</p>
<p><i>Danese 2020</i></p>	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMIT: IB AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu systematycznego</p>	<p>Przeszukano bazy: PubMed, Embase, Scopus, Ovid i Cochrane. Włączono tylko artykuły w języku angielskim. Wyszukiwanie nie było ograniczone czasowo.</p>	<p>Celem przeglądu było zapewnienie aktualnego podsumowania dowodów naukowych dotyczących stosowania obecnie dostępnych interwencji we WZJG i umiejscowienie tych terapii w algorytmie leczenia tego schorzenia.</p>	<p>Do przeglądu włączono 48 publikacji, w tym dotyczące badania <i>UNIFI</i> spełniającego kryteria włączenia do niniejszej analizy.</p> <p>Chorzy z WZJG mogą być leczeni wieloma skutecznymi terapiami. Wybór odpowiedniego leku zależy od rozległości zmian chorobowych i ciężkości choroby, stosunku korzyści do ryzyka, a także opłacalności i dostępności środków terapeutycznych. Po niepowodzeniu konwencjonalnych terapii należy rozważyć rozpoczęcie leczenia przeciwciałami monoklonalnymi i terapii małocząsteczkowych, które wydają się być najlepszą opcją. Na podstawie danych z badania <i>UNIFI</i> ustekinumab może być klasyfikowany jako pierwsza opcja leczenia biologicznego po niepowodzeniu konwencjonalnej terapii lub jako ważna alternatywa dla chorych, u których nie powiodło się leczenie inhibitorami TNF-alfa i/lub wedolizumabem.</p> <p>Wg wyników przedstawionych w badaniu <i>UNIFI</i> 77,6% chorych uzyskało odpowiedź kliniczną w ciągu 16</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>tygodni, 56,5% chorych w 8 tygodniu po pierwszym podaniu UST, natomiast dodatkowe 21,1% chorych uzyskało odpowiedź kliniczną w 16 tygodniu po otrzymaniu ustekinumabu podskórnym w 8. tygodniu leczenia. Remisję choroby uzyskano u 18,8% chorych w ciągu 16 tygodni. W 8 tygodniu u 26,6% chorych leczonych ustekinumabem (połączone dawki 130 mg i 6 mg/kg dożylnie) zaobserwowano gojenie endoskopowe w porównaniu do 13,8% chorych przyjmujących placebo (p <0,001). Gojenie histologiczne uzyskano odpowiednio u 36,8% vs. 21,9% chorych otrzymujących ustekinumab i placebo (p <0,001). Natomiast równoczesne gojenie endoskopowe i histologiczne zaobserwowano odpowiednio u 19,3% i 8,9% chorych przyjmujących ustekinumab i placebo (p <0,001). Nie zaobserwowano różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych między grupami UST i PLC. Podczas leczenia podtrzymującego (do tygodnia 44) zaobserwowano istotnie wyższy odsetek remisji klinicznej u chorych otrzymujących ustekinumab co 8 tygodni i co 12 tygodni w porównaniu z placebo (odpowiednio 43,8% i 38,4% w porównaniu z 24,0%; p <0,001 oraz p = 0,002). W profilu bezpieczeństwa, nie zaobserwowano znaczącej różnicy między badanymi grupami pod względem występowania zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych, zakażeń oraz poważnych zakażeń.</p>
Singh 2020	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA AMSTAR 2: niska jakość przeglądu systematycznego	Bazy Ovid Medline, Ovid Medline In-Process, Embase, Wiley Cochrane i inne nieindeksowane cytowania przeszukano 18 marca 2018 r., a następnie przeprowadzono aktualizację wyszukiwania w dniu 30 września 2019 r.	Celem przeglądu było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa różnych leków z pierwszej linii leczenia (w przypadku chorych nieleczonych wcześniej biologicznie) i drugiej linii leczenia (w przypadku chorych po uprzedniej ekspozycji na inhibitory	Do przeglądu włączono 15 badań RCT, w tym badanie <i>UNIFI</i> . U chorych wcześniej nieleczonych lekami biologicznymi, podczas gdy wszystkie zatwierdzone leki są skuteczne, infliksymab według rankingu okazał się najbardziej skuteczny w indukowaniu remisji klinicznej oraz gojenia endoskopowego, co potwierdza zasadność jego

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
			TNF-alfa) stosowanych w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego WZJG.	<p>stosowania zamiast adalimumabu (umiarkowana wiarygodność szacowania).</p> <p>U chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego leczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa, najwyższą częstość indukcji remisji według rankingu osiągnięto w przypadku leczenia tofacytynibem oraz ustekinumabem – oba te leki były bardziej skuteczne niż wedolizumab lub adalimumab (umiarkowana wiarygodność szacowania). Brak jest badań dotyczących infliksymabu lub golimumabu jako leków stosowanych w drugiej linii, u chorych po ekspozycji na leczenie inhibitorami TNF-alfa, przez co wnioskowanie o ich skuteczności jest ograniczone.</p> <p>Porównując aktywne interwencje, częstość poważnych infekcji była niższa w przypadku wedolizumabu w porównaniu z tofacytynibem (OR, 0,56; 95% CI, 0,32-0,98). Wedolizumab (SUCRA, 0,81) i ustekinumab (SUCRA, 0,63) zostały ocenione jako najbezpieczniejsze pod względem ryzyka wystąpienia infekcji.</p> <p>Na podstawie uzyskanych wyników oraz innych badań, preferowanymi lekami pierwszej linii w leczeniu WZJG o umiarkowanym nasileniu są infliksymab lub wedolizumab. Natomiast u chorych, u których nie powiodło się leczenie infliksymabem, ustekinumab i tofacytynib byłyby najbardziej skuteczne. Korzystniejszy profil bezpieczeństwa ustekinumabu przemawia na jego korzyść w porównaniu z tofacytynibem, zwłaszcza w związku z obawami związanymi z chorobą zakrzepowo-zatorową żył odnotowywaną u chorych stosujących tofacytynib.</p> <p>W opracowywaniu spersonalizowanej strategii leczenia każdego chorego z wykorzystaniem różnych substancji oprócz wysokiej jakości dowodów naukowych, ważnych jest kilka innych czynników, w tym ocena stosunku korzyści do ryzyka, specyficzne cechy chorego (wiek,</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				choroby współistniejące itp.), wynik oceny klinicznej, doświadczenie lekarzy prowadzących, a także dostępne koszty leczenia/dostępne zasoby.
<i>Welty 2020</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMIT: IA AMSTAR 2: niska jakość przeglądu systematycznego	Bazy Medline, Medline-In-Process, Embase i Cochrane Library zostały przeszukane 14 sierpnia 2018 r., a następnie zostały zaktualizowane 22 stycznia oraz 28 marca 2019 r. Abstrakty konferencyjne zostały wyszukane przez Embase. Ponadto przeprowadzono ręczne przeszukiwanie stron internetowych organów oceny technologii medycznych, rejestrów badań klinicznych i stron internetowych dotyczących regulacji leków w celu odnalezienia niepublikowanych danych. Włączano publikacje tylko w języku angielskim.	Celem przeglądu było porównanie skuteczności UST z innymi terapiami u chorych na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego podczas okresu obserwacji wynoszącego 1 rok.	Wyniki metaanalizy sieciowej wykonanej w przeglądzie <i>Welty 2020</i> zostały uwzględnione w niniejszej analizie. U chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy wcześniej nie doświadczyli niepowodzenia terapii biologicznej, stosowanie UST wiązało się z wyższym prawdopodobieństwem (w ujęciu Bayesowskim) osiągnięcia przez chorych odpowiedzi klinicznej, remisji klinicznej oraz wygojenia błony śluzowej po 1. roku od rozpoczęcia terapii w porównaniu ze wszystkimi pozostałymi interwencjami. Wyniki w populacji chorych, którzy wcześniej doświadczyli niepowodzenia leczenia biologicznego, były kierunkowo podobne, ale wiązały się z większą niepewnością wnioskowania.

17.6. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 46.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja				
		<i>BSG 2019</i>	<i>AGA 2020a</i>	<i>Danese 2020</i>	<i>Singh 2020</i>	<i>Welty 2020</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Tak	Nie	b/d	b/d	Tak
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Tak	Tak	b/d	Tak	Tak
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	Nie	Tak	Nie	Tak	Tak

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja				
		BSG 2019	AGA 2020a	Danese 2020	Singh 2020	Welty 2020
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	n/d	Tak	n/d	Tak	Tak
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	n/d	Tak	n/d	Tak	Tak
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	Nie	Tak	Nie	Tak	Tak
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	Nie	Tak	Nie	Tak	Tak
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Niska	Niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

**odpowiedź TAK obejmuje także odpowiedź określoną w publikacji *Shea 2017* jako „częściowe tak”
przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim

przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

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

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

17.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 47.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – porównanie bezpośrednie

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Opracowania wtórne			
<i>Adelzadeh 2014</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd nieuwzględniający badań dot. stosowania UST u chorych na WZJG.	Adelzadeh L., Jourabchi N., Wu J.J., <i>The risk of herpes zoster during biological therapy for psoriasis and other inflammatory conditions</i> , JEADV 2014, 28:846-852
<i>Ahluwalia 2012</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd uwzględniający badania dot. stosowania UST u chorych na ChLC.	Ahluwalia J.P., <i>Immunotherapy in Inflammatory Bowel Disease</i> , Med Clin N Am 2012, 96(3): 525-544
<i>Allen 2013</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd uwzględniający badania dot. stosowania UST u chorych na ChLC.	Allen P.B., Peyrin-Biroulet L., <i>Moving Towards disease modification in inflammatory bowel disease therapy</i> , Current Opinion in Gastroenterology 2013, 29(4): 397-404
<i>Allocca 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Allocca M., Furfaro F., Fiorino G. i in., <i>Can IL-23 be a good target for ulcerative colitis?</i> , Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2018, 32-33:95-102
<i>Amiot 2015</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd nieuwzględniający badań dot. stosowania UST u chorych na WZJG.	Amiot A., Peyrin-Biroulet L., <i>Current, new and future biological agents on the horizon for the treatment of inflammatory bowel diseases</i> , Ther Adv Gastroenterol 2015, 8(2):66-82
<i>Baker 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Baker K.F., Isaacs J.D., <i>Novel therapies for immune-mediated inflammatory disease: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis?</i> , Ann Rheum Dis 2017, 0:1-13
<i>Barre 2018</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd uwzględniający badania dot. stosowania UST u chorych na ChLC.	Barré A., Colombel J.F., Ungaro R., <i>Review article: predictors of response to vedolizumab and ustekinumab in inflammatory bowel disease</i> , Liment Pharmacol Ther. 2018, 47:896-905
<i>Chan 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Chan H.Ch., Ng S.Ch., <i>Emerging biologics in inflammatory bowel disease</i> , J Gastroenterol 2017, 52:141-150
<i>Chang 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Chang S., Hudesman D., <i>First-Line Biologics or Small Molecules in Inflammatory Bowel</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>Disease: a Practical Guide for the Clinician</i> , Curr Gastroenterol Rep 2020, 22(2):7
<i>CADTH 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie włączono badań dla ustekinumabu.	Chao Y.S., Loshak H., <i>Biologics versus Immunomodulators for the Treatment of Ulcerative Colitis: A Review of Comparative Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness</i> , CADTH 2019
<i>Click 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Click B., Regueiro M., <i>Managing Risks with Biologics</i> , Curr Gastroenterol Rep 2019, 21(2):1
<i>Cohen 2014</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd uwzględniający badania dot. stosowania UST u chorych na ChLC.	Cohen L.B., Nanau R.M., Delzor F. i in., <i>Biologic therapies in inflammatory bowel disease</i> , Transl Res 2014, 163(6):533-556
<i>Côté-Daigneault 2015</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd nieuwzględniający badań dot. stosowania UST u chorych na WZJG.	Côté-Daigneault J., Bouin M., Lahaie R. i in., <i>Biologics in inflammatory bowel disease: what are the data?</i> UEG Journal 2015, 3(5):419-428
<i>Denmark 2017</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd nieuwzględniający badań dot. stosowania UST u chorych na WZJG.	Denmark V., <i>Safety and Immunogenicity of Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Disease</i> , Hosp Med Clin 2017, 6:425-435
<i>Dickson 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Komentarz do badania.	Dickson I., <i>New trials in ulcerative colitis therapies</i> , Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 2019
<i>Digby-Bell 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Digby-Bell J.L., Atreya R., Monteleone G. i in., <i>Interrogating host immunity to predict treatment response in inflammatory bowel disease</i> , Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 2019
<i>Duijvestein 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Duijvestein M., Battat R., Castele N.V. i in., <i>Novel Therapies and Treatment Strategies for Patients with Inflammatory Bowel Disease</i> , Curr Treat Options Gastro 2018, 16:129-146
<i>Dulai 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Dulai P.S., Sandborn W.J., <i>Nest generation therapeutics for inflammatory bowel disease</i> , Curr Gastroenterol Rep. 2016, 18(9):51
<i>Fiorino 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Florino G., Allocca M., Correale C. i in., <i>Positioning ustekinumab in moderate-to-severe ulcerative colitis: new kid on the block</i> , Expert Opinion on Biological Therapy 2020, 20(4):421-427
<i>Gisbert 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny uwzględniający badania dotyczące stosowania UST u chorych na ChLC.	Gisbert J.P., Chaparro M., <i>Predictors of primary response to biologic treatment (anti-TNF, vedolizumab and ustekinumab) in patients with inflammatory bowel disease: from basic science to clinical practice</i> , Journal of Crohn's and Colitis 2019
<i>Hanžel 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Hanžel J., D'Haens G.R., <i>Anti-interleukin-23 agents for the treatment of ulcerative colitis</i> , Expert Opinion on Biological Therapy 2019, 20(4):399-406

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Hindryckx 2018	Niewłaściwa populacja	Przegląd uwzględniający badania dot. stosowania UST u chorych na ChLC.	Hindryckx P., Vande Casteele N., Novak G. i in., <i>The Expanding Therapeutic Armamentarium for Inflammatory Bowel Disease: How to Choose the Right Drug[s] for Our Patients?</i> , Journal of Crohn's and Colitis 2018, 12(1):105-119
Katsanos 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Katsanos K.H., Pappamichael K., Feuerstein J.D. i in., <i>Biological therapies in inflammatory bowel disease: Beyond anti-TNF therapies</i> , Clin Immunol 2019, 206:9-14
Khan 2019	Niewłaściwa populacja	Przegląd nieuwzględniający badań dot. stosowania UST u chorych na WZJG.	Khan S., Rupniewska E., Neighbors M. i in., <i>Real-world evidence on adherence, persistence, switching and dose escalation with biologics in adult inflammatory bowel disease in the United States: A systematic review</i> , J Clin Pharm Ther. 2019, 44:495-507
Khanna 2016	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający badań dotyczących stosowania UST u chorych na WZJG.	Khanna R., Chande N., Vermeire S. i in., <i>The Next Wave of Biological Agents for the Treatment of IBD: Evidence from Cochrane Reviews</i> , Inflamm Bowel Dis 2016;22:1737-1743
Krishnareddy 2014	Niewłaściwa populacja	Przegląd uwzględniający badania dot. stosowania UST u chorych na ChLC.	Krishnareddy S., Swaminath A., <i>When combination therapy isn't working: Emerging therapies for the management of inflammatory bowel disease</i> , World J Gastroenterol 2014, 20(5):1139-1146
LeBlanc 2015	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny, w którym nie włączono badań dla UST w populacji chorych na WZJG.	LeBlanc K., Mosli M.H., Parker C.E. i in., <i>The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life (Review)</i> , Cochrane Database of Systematic Reviews 2015
Leiman 2014	Niewłaściwa populacja	Przegląd nieuwzględniający badań dotyczących stosowania UST u chorych na WZJG.	Leiman D.A., Lichtenstein G.R., <i>Therapy of inflammatory bowel disease: what to expect in the next decade</i> , Curr Opin Gastroenterol. 2014, 30(4):385-390
Lichtenstein 2016	Niewłaściwa populacja	Artykuł poglądowy nieuwzględniający badań dla ustekinumabu w populacji chorych na WZJG.	Lichtenstein G.R., <i>CCFA/Advances in Inflammatory Bowel Diseases 2015: Highlights in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease</i> , Gastroenterol Hepatol 2016, 12(2)
Martínez-Montiel 2015	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Martínez-Montiel M.P., Casis-Herce B., Gómez-Gómez G.J. i in., <i>Pharmacologic therapy for inflammatory bowel disease refractory to steroids</i> , Clinical and Experimental Gastroenterology 2015, 8:257-269
Moschen 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Moschen A.R., Tilg H., Raine T., <i>IL-12, IL-23 and IL-17 in IBD: immunobiology and therapeutic targeting</i> , Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2019, 16(3):185-196
Neurath 2017	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Neurath M.F., <i>Current and emerging therapeutic targets for IBD</i> , Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2017, 14(5):269-278

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Papa 2009</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd nieuwzględniający badań dotyczących stosowania UST u chorych na WZJG.	Papa A., Mocci G., Bonizzi M. i in., <i>Biological therapies for inflammatory bowel disease: controversies and future options</i> , Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2009, 2(4):391-403
<i>Perrier 2012</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd nieuwzględniający badań dotyczących stosowania UST u chorych na WZJG.	Perrier C., Rutgeerts P., <i>New Drug Therapies on the Horizon for IBD</i> , Dig Dis 2012, 30(suppl 1):100-105
<i>Pugliese 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Komentarz dotyczący badań dla UST.	Pugliese D., Armuzzi A., <i>Difference in treatment outcomes between clinical trials and „real-life” clinical practice: ustekinumab in ulcerative colitis</i> , UEG journal 2020, 8(1):11-12
<i>Rawla 2018</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd uwzględniający badania dot. stosowania UST u chorych na ChLC.	Rawla P., Sunkara T., Raj J.P., <i>Role of biologics and biosimilars in inflammatory bowel disease</i> , Journal of Inflammation Research 2018, 11:215-226
<i>Reenaers 2010</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd nieuwzględniający badań dotyczących stosowania UST u chorych na WZJG.	Reenaers C., Louis E., Belaiche J., <i>Current directions of biologic therapies in inflammatory bowel disease</i> , Ther Adv Gastroenterol 2010, 3(2):99-106
<i>Rietdijk 2013</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd uwzględniający badania dot. stosowania UST u chorych na ChLC.	Rietdijk S.T., D'Haens G.R., <i>Recent developments in the treatment of inflammatory bowel disease</i> , J Dig. Dis 2013, 14:282-287
<i>Rowan 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Korespondencja.	Rowan C.R., Boland K. i in., <i>Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis</i> , N Engl J Med. 2020, 382:1
<i>Sands 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Wywiad z ekspertem.	Sands B.E., Crohn B.B., Janowitz H.D., <i>Inhibition of Interleukin-12 and/or -23 for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease</i> , Gastroenterol Hepatol 2016, 12(12):784-786
<i>Scherl 2010</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd nieuwzględniający badań dotyczących stosowania UST u chorych na WZJG.	Scherl E.J., Kumar S., Warren R.U., <i>Review of the safety and efficacy of ustekinumab</i> , Ther Adv Gastroenterol 2010, 3(5):321-328
<i>Shah 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, w którym nie włączono badań dotyczących stosowania UST u chorych na WZJG.	Shah E.D., Coburn E.S., Nayyar A., <i>Systematic review: hepatosplenic T-cell lymphoma on biologic therapy for inflammatory bowel disease, including data from the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System</i> , Aliment Pharmacol Ther. 2020
<i>Shim 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Shim H.H., Chan P.W., Chuah S.W. i in., <i>A review of vedolizumab and ustekinumab for the treatment of inflammatory bowel diseases</i> , JGH Open 2018, 2(5):223-234
<i>Singh 2018</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający badań dotyczących stosowania UST u chorych na WZJG.	Singh S., George J., Boland B.S., <i>Primary Non-Response to Tumor Necrosis Factor Antagonists is Associated with Inferior Response to Second-line Biologics in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis</i> , Journal of Crohn's and Colitis 2018, 12(6):635-643

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Singh 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie włączono badań dla ustekinumabu.	Singh S., Facciorusso A., Dulai P.S. i in., <i>Comparative Risk of Serious Infections With Biologic and/or Immunosuppressive Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis</i> , Clin Gastroenterol Hepatol 2020, 18:69-81
<i>Strand 2017</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający badań dotyczących stosowania UST u chorych na WZJG.	Strand V., Balsa A., Al-Saleh J. i in., <i>Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review</i> , BioDrugs 2017, 31:299-316
<i>Tamilarasan 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Tamilarasan A.G., Cunningham G., Irving P.M. i in., <i>Recent advances in monoclonal antibody therapy in IBD: practical issues</i> , Frontline Gastroenterol 2019
<i>Ungar 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Ungar B., Kopylov U., <i>Advances in the development of new biologics in inflammatory bowel disease</i> , Annals of Gastroenterology 2016, 29:243-248
<i>Vermeire 2018</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający badań dotyczących stosowania UST u chorych na WZJG.	Vermeire S., Gils A., Accossato P. i in., <i>Immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease</i> , Ther Adv Gastroenterol 2018, 11:1-13
<i>Verstockt 2016</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd uwzględniający badania dot. stosowania UST u chorych na ChLC.	Verstockt B., Van Assche G., Vermeire S. i in., <i>Biological therapy targeting the IL-23/IL-17 axis in Inflammatory Bowel Disease</i> , Expert Opin Biol Ther 2016, 17(1):31-47
<i>Verstockt 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Verstockt B., Deleenheer B., Van Assche G. i in., <i>A safety assessment of biological therapies targeting the IL-23/IL-17 axis in inflammatory bowel diseases</i> , Expert Opin Drug Saf 2017, 16(7):809-821
<i>Verstockt 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Verstockt B., Ferrante M., Vermeire S. i in., <i>New treatment options for inflammatory bowel diseases</i> , J Gastroenterol 2018, 53:585-590
<i>Williams 2011</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd nieuwzględniający badań dotyczących stosowania UST u chorych na WZJG.	Williams I., Goh J., <i>Investigational new drugs in the treatment of inflammatory bowel disease: a review</i> , Journal of Experimental Pharmacology 2011, 3:13-19
<i>Wong 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Wong U., Cross R.K., <i>Expert opinion on interleukin-12/23 and interleukin-23 antagonists as potential therapeutic options for the treatment of inflammatory bowel disease</i> , Expert Opin Investig Drugs 2019,28(5):473-479
<i>Wright 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Wright E.K., Ding N.S., Niewiadomski O., <i>Management of inflammatory bowel diseases (IBD)</i> , The Medical Journal of Australia 2018, 209(7):318-323
<i>Xu 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd nieuwzględniający badań dot. stosowania UST u chorych na WZJG.	Xu Y., Sharma A., Chen Y. i in., <i>What We Can Learn from Current Inflammatory Bowel Disease (IBD) Biological Therapy – Dose Regimen and Others</i> , Curr Pharmacol Rep 2019, 5:115-130

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Yamamoto-Furusho 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Yamamoto-Furusho J.K., <i>Inflammatory bowel disease therapy: blockade of cytokines and cytokine signaling pathways</i> , Curr Opin Gastroenterol 2018, 34
<i>Yzet 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Korespondencja.	Yzet C., Dupas J.L, Fumery M., <i>Ustekinumab and Anti-TNF Combination Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease</i> , Am J Gastroenterol 2016, 111(5):748-749
Publikacje pierwotne			
<i>Adedokun 2019 ab konf</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Oceniano punkty końcowe związane z farmakokinetyką.	Adedokun O.J., Xu Z., Marano C. i in., <i>Pharmacokinetics and exposure-response relationships of intravenously administered ustekinumab during induction treatment in patients with ulcerative colitis: Results from the UNIFI induction study</i> , Journal of Crohn's and Colitis 2019, 13(Supplement_1): S255-S256
<i>Adedokun 2019a ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania UNIFI niezawierający danych dla dłuższego okresu obserwacji względem publikacji pełnotekstowej.	Adedokun O.J., Xu Z., Marano C.W. i in., <i>Pharmacokinetics and exposure-response relationships of intravenously administered ustekinumab during induction treatment in patients with ulcerative colitis: results from the UNIFI induction study</i> , Gastroenterology 2019, 156(6):S-1110
<i>Adedokun 2019b ab konf</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Oceniano punkty końcowe związane z farmakokinetyką.	Adedokun O.J., Xu Z., Marano C. i in., <i>Pharmacokinetics and exposure-response relationships of intravenously administered ustekinumab during induction treatment in patients with ulcerative colitis: Results from the UNIFI induction study</i> , Journal of Crohn's and Colitis 2019, 13(Supplement_1): S255-S256
<i>Adedokun 2020</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Punkty końcowe odnoszące się do parametrów farmakokinetycznych.	Adedokun O.J., Xu Z., Marano C. i in., <i>Ustekinumab Pharmacokinetics and Exposure Response in a Phase 3 Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis</i> , Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2019
<i>Borren 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie kohortowe obserwacyjne, w którym włączono nie więcej niż 70% chorych na WZJG, dla których wyniki nie zostały zaprezentowane osobno. Nie jest znany odsetek chorych leczonych na WZJG leczonych ustekinumabem.	Borren N.Z., Tan W., Colizzo F.P. i in., <i>Longitudinal trajectory of fatigue with initiation of biologic therapy in inflammatory bowel disease: A prospective cohort study</i> , Journal Crohn's and Colitis 2019
<i>Danese 2019 ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania UNIFI niezawierający danych dla dłuższego okresu obserwacji względem publikacji pełnotekstowej.	Danese S., Sands B.E., O'Brien C.D. i in., <i>Efficacy and safety of ustekinumab through Week 16 in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis randomised to ustekinumab: results from the UNIFI induction trial</i> , Journal of Crohn's and Colitis 13(Supplement_1):S061-S062
<i>Danese 2019a ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania UNIFI niezawierający danych dla dłuższego okresu	Danese S., Bruce E., Snads E. i in., <i>General health status in patients with moderate to severe ulcerative colitis receiving ustekinumab: results from the Phase 3 UNIFI</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		obserwacji względem publikacji pełnotekstowej.	<i>induction and maintenance studies</i> , Gastroenterol 156(6):S-442
<i>Danese 2019b ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania UNIFI niezawierający danych dla dłuższego okresu obserwacji względem publikacji pełnotekstowej.	Danese S., Sands B.E., Leong R.W. i in., <i>General health status in patients with moderate to severe ulcerative colitis receiving ustekinumab: results from the Phase 3 UNIFI induction and maintenance studies</i> , Journal of Chron's and Colitis 2019, 13(Supplement_1):S311-S312
<i>Danese 2019c ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania UNIFI niezawierający danych dla dłuższego okresu obserwacji względem publikacji pełnotekstowej.	Danese S., Sands B.E., O'Brien Ch.D. i in., <i>Efficacy and safety of ustekinumab through week 16 in patients with moderate to severe ulcerative colitis randomized to ustekinumab: results from the UNIFI induction trial</i> , Gastroenterol 2019, 156(6):S-1106
<i>Li 2019 ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dot. odpowiedzi na poziomie molekularnej chorych z badania UNIFI niezawierający danych dla dłuższego okresu obserwacji względem publikacji pełnotekstowej.	Li K., Yang F., Hayden K. i in., <i>Molecular response to ustekinumab in moderate-to-severe ulcerative colitis by serum protein and biopsy gene expression analysis: results from the UNIFI Phase 3 induction study</i> , Gastroenterol 2019, 156(6):S-1104-S-1105
<i>Li 2019a ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dot. odpowiedzi na poziomie molekularnej chorych z badania UNIFI niezawierający danych dla dłuższego okresu obserwacji względem publikacji pełnotekstowej.	Li K., Yang F., Hayden K. i in., <i>Molecular response to ustekinumab in moderate-to-severe ulcerative colitis by serum protein and biopsy gene expression analysis: Results from the UNIFI Phase 3 induction study</i> , Journal of Crohn's and Colitis 2019, 13(Supplement_1):S008-S009
<i>Loftus 2017</i>	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania nieopublikowanego w pełnym tekście. Wyniki dotyczyły częstości występowania czynnej gruźlicy u chorych m.in. na WZJG, ChLC i RZS. Wyniki zaprezentowano łącznie dla wszystkich chorych.	Loftus E.V., Sloan S., Ramachandran P. I in., <i>Comparison of rates of active tuberculosis infection in the Phase 2 and 3 clinical trial programs for anti-IL12/23 and anti-TNFS</i> , Gastroenterology 2017, 152(5):S596
<i>Lula 2016 ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do przeglądu systematycznego nieuwzględniającego badań UST w rozpatrywanej populacji chorych.	Lula S., Vermeire S., Gils A. i in., <i>Systematic Literature Review on the Immunogenicity of Biologics in Inflammatory Bowel Disease</i> , American Journal of Gastroenterology 2016, 111: S410
<i>Marano 2019 ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania UNIFI niezawierający danych dla dłuższego okresu obserwacji względem publikacji pełnotekstowej.	Marano C., Sands B.E., Han Ch. I in., <i>Ustekinumab (UST) Induced Clinically Meaningful Improvement and Remission as Measured by the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) in Patients with Moderate to Severe Ulcerative Colitis</i> , Swiss Medical Weekly 2019, 149(Suppl240):27S

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Marano 2019a ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania UNIFI niezawierający danych dla dłuższego okresu obserwacji względem publikacji pełnotekstowej.	Marano C., Danese S., Sands B.E. i in., <i>Efficacy and Safety of Ustekinumab Through Week 16 in Patients with Moderate to Severe Ulcerative Colitis</i> , Swiss Medical Weekly 2019, 149(Suppl240):28S
<i>Marano 2019b ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania UNIFI niezawierający danych dla dłuższego okresu obserwacji względem publikacji pełnotekstowej.	Marano C., Sandborn W.J., Sands B.E. i in., <i>Efficacy and Safety of Ustekinumab (UST) as Maintenance Therapy in Ulcerative Colitis: Week 44 Results from UNIFI</i> , Swiss Medical Weekly 2019, 149(Suppl240):27S
<i>Marano 2019c ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania UNIFI niezawierający danych dla dłuższego okresu obserwacji względem publikacji pełnotekstowej.	Marano C., Sands B.E., Peyrin-Biroulet L. i in., <i>Efficacy of Ustekinumab (UST) in Moderate-Severe Ulcerative Colitis (UC) in Biologic Failure (BF) and Nonbiologic-Failure (NBF) Populations</i> , Swiss Medical Weekly 2019, 149(Suppl240):28S
<i>Ochsenkühn 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Z dużym prawdopodobieństwem można stwierdzić, że populacja z badania nie spełnia kryteriów włączenia do niniejszej analizy. Mediana wyniku w kategorii endoskopowej wg Mayo na początku badania wynosiła 2 (zakres 1; 3), wobec tego część chorych miało łagodny rzut choroby. Poza tym części chorych (16%) była w stanie remisji klinicznej w momencie włączenia do badania. Ponadto wszystkim chorym podawano UST w leczeniu podtrzymującym w dawce 90 mg s.c. co 8 tyg. niezależnie od odpowiedzi chorego na leczenie indukcyjne.	Ochsenkühn T., Tillack C., Szokodi D. i in., <i>Clinical outcomes with ustekinumab as rescue treatment in therapy-refractory or therapy-intolerant ulcerative colitis</i> , UEG Journal 2020, 8(1):91-98
<i>Sandborn 2019a ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dot. skuteczności i bezpieczeństwa UST, w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników do badania UNIFI względem publikacji pełnotekstowej.	Sandborn W.J., Sands B.E., Panaccione R., <i>Efficacy and safety of ustekinumab as maintenance therapy in ulcerative colitis: Week 44 results from UNIFI</i> , Journal of Crohn's and Colitis 2019, 13(Supplement_1):S026
<i>Sandborn 2019b ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania UNIFI niezawierający danych dla dłuższego okresu obserwacji względem publikacji pełnotekstowej.	Sandborn W.J., Sands B.E., Panaccione R., <i>Efficacy and Safety of Ustekinumab as Maintenance Therapy in Ulcerative Colitis: Week 44 Results from UNIFI</i> , Z Gastroenterol 2019, 57(05):e135
<i>Sandborn 2019c ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący różnych definicji remisji klinicznej oraz	Sandborn W.J., Strauss R., Zhang H., <i>Clinical remission by legacy vs. FDA definitions: definition justification and results from UNIFI</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		wyników badania UNIFI. Nie przedstawiono wyników dla dłuższego okresu obserwacji niż w publikacji pełnotekstowej.	<i>Study</i> , Journal of Crohn's and Colitis 2019, 13(Supplement_1):S350-S351
<i>Sandborn 2019d ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący różnych definicji remisji klinicznej oraz wyników badania UNIFI. Nie przedstawiono wyników dla dłuższego okresu obserwacji niż w publikacji pełnotekstowej.	Sandborn W.J., Strauss R., Zhang H., <i>Clinical remission by legacy versus FDA definitions: definition justification and results from UNIFI study</i> , Gastroenterol 2019, 156(6):S-1097
<i>Sands 2018 ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania UNIFI zawierający dane dla 8. tygodnia badania.	Sands B.E., Sandborn W.J., Panaccione R. i in., <i>Safety and efficacy of ustekinumab induction therapy in patients with moderate to severe ulcerative colitis: results from the Phase 3 UNIFI study</i> , UEG Journal 2018, 6(10):1586
<i>Sands 2018a ab konf</i>	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania UNIFI, w którym włączano chorych na ChLC.	Sands B.E., Pires A., Gasink Ch. I in., <i>Post hoc analysis of the impact of ustekinumab treatment on specific items of the inflammatory bowel disease questionnaire in the UNIFI-1 & 2 Programs</i> , Gastroenterol 2018, 154(6):S-810-S-811
<i>Sands 2019 ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania UNIFI, który nie zawiera danych dla dłuższego okresu obserwacji względem publikacji pełnotekstowej.	Sands B.E., Han Ch., Zhang H. i in., <i>Ustekinumab therapy induced clinically meaningful improvement and remission as measured by the inflammatory bowel disease questionnaire in patients with moderate to severe ulcerative colitis: results from the Phase 3 UNIFI induction and maintenance studies</i> , Gastroenterol 2019, 156(6):S-442-S-443
<i>Sands 2019a ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania UNIFI, który nie zawiera danych dla dłuższego okresu obserwacji względem publikacji pełnotekstowej.	Sands B.E., Han Ch., Zhang H. i in., <i>Ustekinumab therapy induced clinically meaningful improvement and remission as measured by the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: Results from the Phase 3 UNIFI induction and maintenance studies</i> , Journal of Crohn's and Colitis 2019, 13(Supplement_1): S460
<i>Sands 2019b ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania UNIFI, który nie zawiera danych dla dłuższego okresu obserwacji względem publikacji pełnotekstowej.	Sands B., Han C., Johans J. i in., <i>Ustekinumab therapy induced clinically meaningful improvement and remission as measured by the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire in patients with moderate to severe ulcerative colitis: Results from the Phase III UNIFI induction and maintenance studies</i> , J Gastroenterol Hepatol 2019, 34:160-161
<i>Sands 2019c ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania UNIFI niezawierający danych dla dłuższego okresu obserwacji względem publikacji pełnotekstowej.	Snads B.E., Sandborn W.J., Panaccione R. i in., <i>Efficacy and safety of ustekinumab as maintenance therapy in ulcerative colitis: week 44 results from UNIFI</i> , Gastroenterol 2019, 156(6):S-181

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Sands 2019d ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>UNIFI</i> niezawierający danych dla dłuższego okresu obserwacji względem publikacji pełnotekstowej.	Sands B.E., Peyrin-Biroulet L., Marano C. i in., <i>Efficacy in biologic failure and non-biologic-failure populations in a Phase 3 study of ustekinumab in moderate-severe ulcerative colitis: UNIFI</i> , Journal of Crohn's and Colitis 13(Supplement_1): S256-S257
<i>Sands 2019e ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>UNIFI</i> niezawierający danych dla dłuższego okresu obserwacji względem publikacji pełnotekstowej.	Sands B.E., Peyrin-Biroulet L., Marano C.W. i in., <i>Efficacy in biologic-failure and nonbiologic-failure populations in a Phase 3 study of ustekinumab in moderate-severe ulcerative colitis: UNIFI</i> , Gastroenterol 2019, 156(6): S-181-S-182
<i>Sands 2019f ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>UNIFI</i> niezawierający danych dla dłuższego okresu obserwacji względem publikacji pełnotekstowej.	Sands B.E., Peyrin-Biroulet L., Marano C. i in., <i>Efficacy in Biologic Failure and Nonbiologic-Failure Populations in a Phase 3 Study of Ustekinumab in Moderate-Severe Ulcerative Colitis: UNIFI</i> , Z Gastroenterol 2019, 57(05): e136-e137
<i>Van Assche 2019 ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>UNIFI</i> , który niezawierający danych dla dłuższego okresu obserwacji względem publikacji pełnotekstowej.	Van Assche G.A., Targan S.R., Baker T. i in., <i>Sustained remission in patients with moderate to severe ulcerative colitis: results from the Phase 3 UNIFI maintenance study</i> , Gastroenterol 2019, 156(6): S-1106-S-1107
<i>Van Assche 2019a ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>UNIFI</i> , który nie zawiera danych dla dłuższego okresu obserwacji względem publikacji pełnotekstowej.	Van Assche G., Targan S., Baker T. i in., <i>Sustained remission in patients with moderate to severe ulcerative colitis: Results from the Phase III UNIFI maintenance study</i> , Journal of Gastroenterology and Hepatology 2019, 34(S2):154
<i>Van Assche 2019b ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>UNIFI</i> , który nie zawiera danych dla dłuższego okresu obserwacji względem publikacji pełnotekstowej.	Van Assche G., Targan S.R., Baker T. i in., <i>Sustained remission in patients with moderate to severe ulcerative colitis: Results from the Phase 3 UNIFI maintenance study</i> , Journal of Crohn's and Colitis 2019, 13(Supplement_1): S054-S055
<i>Van Assche 2019c ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>UNIFI</i> , który nie zawiera danych dla dłuższego okresu obserwacji względem publikacji pełnotekstowej.	Van Assche G., Targan S.R., Baker T. i in., <i>Sustained Remission in Patients with Moderate to Severe Ulcerative Colitis: Results from the Phase 3 UNIFI Maintenance Study</i> , Z Gastroenterol 2019, 57(05): e134-e135

Tabela 48.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – porównanie pośrednie

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Chiorean 2019 ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do przedłużonej fazy badania <i>OCTAVE</i> .	Chiorean M.V., Su C., Matsuoka K. i in., <i>Efficacy and safety of open-label treatment with tofacitinib 10 mg twice daily in patients with ulcerative colitis with clinical response, but not remission, after 52 weeks of maintenance therapy: data from the OCTAVE studies</i> , Gastroenterology 2019, 156(6): S169-S170

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Davis 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie nierandomizowane	Davis R., McParland P., Dodd i in., <i>Comparative effectiveness of antitumour necrosis factor agents and vedolizumab in ulcerative colitis</i> , European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2019, 31(6): 661-667
<i>Dubinsky 2019 ab konf</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Przedstawiono wyniki badania OCTAVE.	Dubinsky M., Bushmakin A.G., DiBonaventura M. I in., <i>Measuring the Mediating effects of Mayo score components for tofacitinib on disease-specific quality of life in ulcerative colitis: fata from the octave program</i> , Gastroenterology 2019, 156(6):S437
<i>Dubinsky 2019a ab konf</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Przedstawiono wyniki badania OCTAVE.	Dubinsky M., Bressler B., Armuzzi A. i in., <i>Improvement in patient-reported inflammatory bowel disease questionnaire outcomes, and relationship with disease activity, in tofacitinib-treated patients with ulcerative colitis: data from the octave clinical trials</i> , Gastroenterology 2019, 156(6):S-1102
<i>Dulai 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne	Dulai P.S., Singh S., Jairath V. I in., <i>Prevalence of endoscopic improvement and remission according to patient-reported outcomes in ulcerative colitis</i> , Aliment Pharmacol Ther. 2019
<i>Feagan 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post-hoc do badań: <i>GEMINI I</i> , <i>GEMINI II</i> i <i>GEMINI III</i> (badanie <i>GEMINI III</i> dot. chorych na ChLC) dotycząca skuteczności wedolizumabu w fazie indukcji.	Feagan B.G., Lasch T., Cao Ch. I in. <i>Rapid Response to Vedolizumab Therapy in Biologic-Naive Patients With Inflammatory Bowel Diseases</i> , Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2019, 17:130-138
<i>Feagan 2019a</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post-hoc do badania <i>GEMINI I</i> przedstawiająca ocenę skuteczności WED w rozważanych podgrupach chorych, jednak wyniki zaprezentowane są łącznie dla obu schematów dawkowania (WED co 4 tyg. lub co 8 tyg.).	Feagan B.G., Schreiber S., Wolf D.C. i in., <i>Sustained Clinical Remission With Vedolizumab in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis</i> , Inflamm Bowel Dis 2019, 25(6):1028-1035
<i>Goll 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Wyniki dotyczące fazy przedłużonej badania <i>NOR-SWITCH</i> . Chorzy z wynikiem częściowej skali Mayo 0-1.	Goll G.L., Jørgenses K.K., Sexton J. i in., <i>Long-term efficacy and safety of biosimilar infliximab (CT-P13) after switching from originator infliximab: open-label extension of the NOR-SWITCH trial</i> , J Intern Med 2019, 285:653-669
<i>Han 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne na podstawie danych z rejestru	Han M., Jung Y.S., Cheon J.H., Park S., <i>Comparison of Real-World Outcomes of Infliximab versus Adalimumab in Biologic-Naive Korean Patients With Ulcerative Colitis: A Population-Based Study</i> , Yonsei Med J 2020, 61(1):48-55

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Hanauer 2019</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Analiza post-hoc do badań <i>OCTAVE Induction 1 i 2</i> .	Hanauer S., Panaccione R., Danese S. i in., <i>Tofacitinib Induction Therapy Reduces Symptoms Within 3 Days for Patients With Ulcerative Colitis</i> , Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2019, 17:139-147
<i>Hanauer 2019 ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający wyniki badania <i>OCTAVE</i> .	Hanauer S., Rubin D.T., Gionchetti P. i in., <i>Tofacitinib efficacy in patients with moderate to severe ulcerative colitis: Subgroup analyses of OCTAVE Induction 1 and 2 and OCTAVE Sustain by 5-aminosalicylates use</i> , Abstracts of the 14th Congress of ECCO - European Crohn's and Colitis Organization 2019, 13(Supplement_1):S477
<i>Hanauer 2019a</i>	Niewłaściwa populacja	Analiza post-hoc wyników badania <i>ULTRA 1 i 2</i> .	Hanauer S., Sandborn W.J., Colombel J.F. i in., <i>Rapid Changes in Laboratory Parameters and Early Response to Adalimumab: A Pooled Analysis From Patients With Ulcerative Colitis in Two Clinical Trials</i> , Journal of Crohn's and Colitis 2019, 1227-1233
<i>Kobayashi 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie nierandomizowane w którym uwzględniono tylko populację azjatycką. Do badania włączono <10 chorych.	Kobayashi K., Suzuki Y., Watanabe K. i in., <i>A Phase I, Multiple-Dose Study of Vedolizumab in Japanese Patients With Ulcerative Colitis</i> , The Journal of Clinical Pharmacology 2019, 59(2):271-279
<i>Li 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> dotycząca badań <i>PURSUIT-SC, JAK-UC</i> oraz <i>PROgECT</i> dotycząca oceny skuteczności w zakresie poprawy wyników badania histologicznego z zastosowaniem różnych definicji tego punktu końcowego.	Li K., Strauss R., Marano C. i in., <i>A simplified definition of histologic improvement in ulcerative colitis and its association with disease outcomes up to 30 weeks from initiation of therapy: Post-hoc analysis of three clinical trials</i> , Journal of Crohn's and Colitis 2019
<i>Lichtenstein 2019 ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający wyniki badania <i>OCTAVE</i> .	Lichtenstein G., Benjamin C., Laurent P.B. i in., <i>Impact of prior immunosuppressant and tumor necrosis factor therapies on tofacitinib efficacy and safety in patients with ulcerative colitis</i> , The American Journal of Gastroenterology 2019, Volume 114(suplement_1):P036
<i>Motoya 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie z udziałem chorych z populacji azjatyckiej.	Motoya S., Watanabe K., Ogata H. i in., <i>Vedolizumab in Japanese patients with ulcerative colitis: A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study</i> , PLoS ONE 2019, 14(2):e0212989
<i>Motoya 2019 errata</i>	Niewłaściwa populacja	Populacja azjatycka.	Motoya S., Watanabe K., Ogata H. i in., <i>Correction: Vedolizumab in Japanese patients with ulcerative colitis: A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study</i> , PLoS ONE 2019, 14(2):e0212989

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Philip 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Analiza <i>post-hoc</i> badania <i>PURSUIT-M</i> .	Philip G., Cornillie F., Omoniyi Adedokun J. i in., <i>Early dose optimization of golimumab in nonresponders to induction treatment for ulcerative colitis is effective and supported by pharmacokinetic data</i> , Journal of Crohn's and Colitis 2019
<i>Reinisch 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> wyników badania <i>PURSUIT-M</i> .	Reinisch W., Colombel J.F., Gibson P.R. i in., <i>Continuous Clinical Response Is Associated With a Change of Disease Course in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis Treated With Golimumab</i> , Inflamm Bowel Dis 2018
<i>Reinisch 2019 ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do przedłużonej fazy badania <i>OCTAVE</i> .	Reinisch W., Osterman M.T., Doherty G. i in., <i>Efficacy of tofacitinib maintenance therapy for ulcerative colitis in remitting patients vs patients with clinical response after 8 weeks of induction treatment</i> , Gastroenterology 2019, 156(6):S-1098
<i>Roblin 2020</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	W publikacji oceniano częstość występowania niepowodzenia terapii (ang. <i>clinical failure</i>) kolejnym inhibitorem TNF-alfa w schemacie leczenia z azatiopryną lub bez.	Roblin X., Williet N., Boschetti G. i in., <i>Addition of azathioprine to the switch of anti-TNF in patients with IBD in clinical relapse with undetectable anti-TNF trough levels and antidrug antibodies: a prospective randomised trial</i> , Inflammatory bowel disease 2020
<i>Rubin 2019 ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do przedłużonej fazy badania <i>OCTAVE</i> .	Rubin D.T., Dubinsky M.C., Lukas M. i in., <i>Long-term efficacy of tofacitinib in patients who received extended induction therapy: results of the OCTAVE open study for tofacitinib delayed responders</i> , Journal of Crohn's and Colitis 2019, 13(Supplement_1): S050-S052
<i>Sandborn 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> wyników badania <i>GEMINI I</i> .	Sandborn W.J., Colombel J.F., Panaccione R. i in., <i>Deep Remission With Vedolizumab in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: A GEMINI 1 post hoc Analysis</i> , Journal of Crohn's and Colitis 2019, 172-181

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Sandborn 2020	Niewłaściwa metodyka	Publikacja dotycząca badania <i>VISIBLE</i> . W badaniu chorzy otrzymywali WED s.c. lub WED. i.v. lub PLC. Vedolizumab podawany dożylnie był jedynie interwencją referencyjną. Porównanie WED i.v. vs PLC oceniano jedynie w ramach analizy eksploracyjnej. Autorzy badania nie określali istotności statystycznej dla porównań WED i.v. vs PLC w podziale na podgrupy chorych, dlatego w niniejszej analizie odstąpiono od uwzględniania wyników porównania WED vs PLC na podstawie tego badania.	Sandborn W.J., Baert F., Danese S. i in., <i>Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis</i> , <i>Gastroenterology</i> 2020, 158:562-572
Sandborn 2020 ab konf	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>OCTAVE</i> .	Sandborn W., Sands B., Steinwurz F. i in., <i>Evaluation of the efficacy of tofacitinib in patients with ulcerative colitis utilizing the modified Mayo score: data from the OCTAVE program</i> , <i>Disease Activity Assessment</i> 2020, 158(3):S29
Sands 2019	Niewłaściwa metodyka	Publikacja dotycząca otwartej fazy badania <i>OCTAVE</i> .	Snads B.E., Armuzzi A., Marshall J.K. i in., <i>Efficacy and safety of tofacitinib dose de-escalation and dose escalation for patients with ulcerative colitis: results from OCTAVE Open</i> , <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2020, 51:271-280
Sands 2019 ab konf	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący wyników badania <i>VARSITY</i> .	Sands B.E., Peyrin-Biroulet L., Loftus E.V. i in., <i>Vedolizumab shows superior efficacy versus adalimumab: results of varsity – the first head-to-head study of biologic therapy for moderate-to severe ulcerative colitis</i> , <i>Gastroenterology</i> 2019, 156(6): S-81
Scarozza 2020	Niewłaściwa metodyka	W badaniu zbierano dane retrospektywnie. Włączano chorych z łagodnym rzutem choroby (29% chorych na WZJG).	Scarozza P., Marafini I., Laudisi F. i in., <i>Extent of Mucosal Inflammation in Ulcerative Colitis Influences the Clinical Remission Induced by Vedolizumab</i> , <i>J. Clin. Med.</i> 2020, 9(2):385
Schreiber 2019 ab konf	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>VARSITY</i> już uwzględniony w przeglądzie systematycznym <i>Welty</i> 2020.	Schreiber S., Peyrin-Biroulet L., Loftus E.V. i in., <i>OP34 VARSITY: A double-blind, double-dummy, randomised, controlled trial of vedolizumab versus adalimumab in patients with active ulcerative colitis</i> , <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2019, 13: S612-S613

██████████	██████████	█	█	█	█	█	██████████	█	█	█
	██████████	█	█	█	█	█	██████████	█	█	█
██████████	██████████	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	██████████	█	█	█	█	█	██████████	█	█	█
██████████	██████████	█	█	██████████	█	█	█	█	█	██████████
	██████████	█	█	██████████	█	█	██████████	█	█	██████████
██████████	██████████	█	█	██████████	█	█	█	█	█	██████████
	██████████	█	█	██████████	█	█	██████████	█	█	██████████
██████████	██████████	█	█	██████████	█	█	██████████	█	█	█
	██████████	█	█	██████████	█	█	██████████	█	█	█
██████████	██████████	█	█	██████████	█	█	█	█	█	██████████
	██████████	█	█	██████████	█	█	██████████	█	█	██████████
██████████	██████████	█	█	██████████	█	█	█	█	█	██████████
	██████████	█	█	██████████	█	█	██████████	█	█	██████████
	██████████	█	█	██████████	█	█	██████████	█	█	██████████

Tabela 50.
Dane wejściowe do NMA (1 rok) – chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego

Badanie	Sekwencja leczenia	Odpowiedź kliniczna			Remisja kliniczna			Wygojenie błony śluzowej		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
<i>GEMINI I</i>	PLC → PLC	76	12,97	17,1	76	9,15	12,0	-	-	-
	WED 300 mg → WED 300 mg co 8 tyg.	42	20,85	49,9	42	13,77	32,9	-	-	-
	WED 300 mg → WED 300 mg co 4 tyg.	42	19,10	45,1	42	14,44	34,1	-	-	-
<i>ACT I</i>	PLC → PLC	121	24	19,8	121	20	16,5	121	22	18,2

Tabela 52.

Dane wejściowe do NMA (1 rok) – chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa

Badanie	Sekwencja leczenia	Odpowiedź kliniczna			Remisja kliniczna		
		N	n	%	N	n	%
GEMINI I	PLC → PLC	63	9,72	15,4	63	3,28	5,2
	WED 300mg → WED 300mg co 8 tyg.	29	9,63	33,1	29	6,61	22,7
	WED 300mg → WED 300mg co 4 tyg.	27	8,55	31,5	27	5,92	21,8
ULTRA II	PLC → PLC	101	10	9,9	101	3	3,0
	ADA 160/80/40mg → ADA 40mg co 2 tyg.	98	20	20,4	98	10	10,2
OCTAVE	PLC → PLC	124	20,36	16,4	124	6,79	5,5
	TOF 10 mg → TOF 5 mg	146	52,74	36,2	146	28,66	19,7
	TOF 10 mg → TOF 10 mg	163	71,18	43,6	163	42,53	26,1
UNIFI	PLC → PLC	161	28,65	17,8	161	9,44	5,9
	UST 6mg/kg → UST 90 mg co 12 tyg.	39	19,76	50,2	39	9,64	24,5
	UST 6mg/kg → UST 90 mg co 8 tyg.	64	32,51	50,7	64	18,85	29,4

VARSITY	ADA 160/80/40mg → ADA 40 mg co 2 tyg.	-	-	-	81	13	16,0
	WED 300mg → WED 300 mg co 8 tyg.	-	-	-	79	16	20,3

*Źródło: opracowanie własne na podstawie Welty 2020 [Welty 2020]

17.9. Skale oceny jakości badań

Tabela 53.
Kryteria Cook

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

Tabela 54.
Skala AMSTAR 2

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

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

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

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

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

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

Tabela 55.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

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

Tabela 56.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 57.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia

Tabela 58.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

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

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

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

³ Kontrolowana próba kliniczna;

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

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

17.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 61.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak Rozdział: 3.
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak Rozdział: 17.5.
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak Rozdział: 6.
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak Rozdział: 3.6.2.
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak Rozdział: 17.3. i 17.4.
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak Rozdział: 3.6., 4.6. i 17.7.
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak Rozdział: 4.6.1.
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak Rozdział: 4.6.1.
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak Rozdział: 4.6.1.
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak Rozdział: 4.6.1.
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak Rozdział: 4.6.1.
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak Rozdział: 4.6.1.
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak Rozdział: 4.6.1.
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak Rozdział: 4.6.1.
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak Rozdział: 6., 7., 8., 10.
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak Rozdział: 11.

18. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	23
Tabela 2. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	33
Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – porównanie pośrednie (NMA)	37
Tabela 4. Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA, cz. 1	45
Tabela 5. Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA, cz. 2	51
Tabela 6. Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA, cz. 2	55
Tabela 7. Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA, cz. 3....	58
Tabela 8. Punkty końcowe uwzględnione w analizie	63
Tabela 9. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>UNIFI</i> , <i>UNIFI-LTE</i> , <i>GEMINI I</i> , <i>ACT I i II</i> , <i>OCTAVE</i> , <i>Probert 2003</i> , <i>Sandborn 2012</i> i <i>VARSAITY</i>	66
Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do NMA wg zaleceń Cochrane.....	75
Tabela 11. Kalkulacje konieczne do przeprowadzenia symulacji konstrukcji badania <i>ITT treat-through</i>	78
Tabela 12. Wyniki NMA dla odpowiedzi klinicznej w postaci mediany OR (95% CrI) – leczenie indukcyjne	85
Tabela 13. Wyniki NMA dla odpowiedzi klinicznej w postaci mediany OR (95% CrI) – indukacja + leczenie podtrzymujące (1 rok).....	86

Tabela 14. Wyniki NMA dla odpowiedzi klinicznej w postaci mediany OR (95% CrI) – leczenie indukcyjne	86
Tabela 15. Wyniki NMA dla odpowiedzi klinicznej w postaci mediany OR (95% CrI) – indukcja + leczenie podtrzymujące (1 rok).....	86
Tabela 16. Wyniki NMA dla remisji klinicznej w postaci mediany OR (95% CrI) – leczenie indukcyjne	87
Tabela 17. Wyniki NMA dla remisji klinicznej w postaci mediany OR (95% CrI) – indukcja + leczenie podtrzymujące (1 rok).....	87
Tabela 18. Wyniki NMA dla remisji klinicznej w postaci mediany OR (95% CrI) – leczenie indukcyjne	88
Tabela 19. Wyniki NMA dla remisji klinicznej w postaci mediany OR (95% CrI) – indukcja + leczenie podtrzymujące (1 rok).....	88
Tabela 20. Wyniki NMA dla wygojenia błony śluzowej w postaci mediany OR (95% CrI) – leczenie indukcyjne	89
Tabela 21. Wyniki NMA dla wygojenia błony śluzowej w postaci mediany OR (95% CrI) – indukcja + leczenie podtrzymujące (1 rok).....	89
Tabela 22. Wyniki NMA dla wygojenia błony śluzowej w postaci mediany OR (95% CrI) – leczenie indukcyjne	90
Tabela 23. Częstość występowania remisji objawów podmiotowych	91
Tabela 24. Częstość występowania remisji objawów podmiotowych bez konieczności stosowania kortykosteroidów.....	92
Tabela 25. Częstość występowania remisji objawów podmiotowych w 44. i 92. tygodniu badania <i>UNIFI-LTE</i>.....	93
Tabela 26. Częstość występowania remisji klinicznej w częściowej skali Mayo bez konieczności stosowania kortykosteroidów.....	94
Tabela 27. Częstość występowania remisji klinicznej w częściowej skali Mayo w 44. i 92. tygodniu badania <i>UNIFI-LTE</i>	95

Tabela 28. Częstość występowania braku konieczności stosowania kortykosteroidów	95
Tabela 29. Zmiana dawki kortykosteroidów względem wartości początkowej z okresu leczenia podtrzymującego	96
Tabela 30. Częstość występowania zgonów	98
Tabela 31. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	100
Tabela 32. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	112
Tabela 33. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia występujące z częstością $\geq 2\%$	116
Tabela 34. Częstość występowania zgonów	118
Tabela 35. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	119
Tabela 36. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.....	119
Tabela 37. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych ustekinumabem, wedolizumabem, infliksymabem i tofacytynibem w ramach badań klinicznych oraz/ lub zgłoszonych po wprowadzeniu danego produktu leczniczego na rynek	126
Tabela 38. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych ustekinumabem	140
Tabela 39. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych ustekinumabem	152
Tabela 40. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Stelara®	154
Tabela 41. Zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ względem wartości początkowych	175
Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – ustekinumab.....	175

Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – porównanie pośrednie (NMA).	176
Tabela 44. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	177
Tabela 45. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	178
Tabela 46. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	184
Tabela 47. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – porównanie bezpośrednie	186
Tabela 48. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – porównanie pośrednie	195
[REDACTED]	200
Tabela 50. Dane wejściowe do NMA (1 rok) – chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego	201
[REDACTED]	202
Tabela 52. Dane wejściowe do NMA (1 rok) – chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa	203
Tabela 53. Kryteria Cook	205
Tabela 54. Skala AMSTAR 2	205
Tabela 55. Ocena jakości danych wg skali Jadad	207
Tabela 56. Ocena jakości danych wg skali NICE	207
Tabela 57. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	208
Tabela 58. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	209
Tabela 59. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	211

Tabela 60. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	211
Tabela 61. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	212

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji	27
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie pośrednie (NMA) – aktualizacja przeglądu systematycznego <i>Werty 2020</i>	40

20. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Analiza kliniczna Inflectra®	Analiza kliniczna Infliksymab (Inflectra®) w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego 2015 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/143/AW/143_AW_OT_4351_48_INFLECTRA_WZJG_AKL_2015.12.10.pdf
AMSTAR 2	Skala oceny przeglądów systematycznych, https://amstar.ca/docs/AMSTAR-2.pdf (data dostępu: 28.02.2020 r.)
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Stelara® (ustekinumab) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2020
AOTMiT 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Porównania pośrednie w analizach klinicznych ocenianych przez AOTMiT – przegląd i opis zastosowanych metod</i> , 2019
AOTMiT RP 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 63/2019 z dnia 2 sierpnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Xeljanz (tofacytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”</i>
Campo 2019	Campo E.P., Martin J.A.L., Benavente L.C.C., <i>EFFECTIVENESS AND SAFETY OF USTEKINUMAB 90 IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS.REAL WORLD EVIDENCE STUDY</i> , Annals of the Rheumatic Diseases 78 (Suppl 2):1857: 1-1857
Chong 2006	Chong C., Tomlinson G., Chodirker L. i in., <i>An adjusted NNT was a moderately good predictor of health benefit</i> , Journal of Clinical Epidemiology 2006, 59: 224-233
ChPL Entyvio®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 20.04.2020 r.)
ChPL Remsima®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rem-sima-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 20.04.2020 r.)
ChPL Xeljanz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_en.pdf (data dostępu: 20.04.2020 r.)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., <i>Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions</i> , Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126 (5): 376-380
CTCAE 2017	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)</i> , Version 5.0 Published: November 27, 2017, https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf (data dostępu: 08.04.2019 r.)
Dubinsky 2017 ab konf	Dubinsky M, Peyrin-Biroulet L, Melmed G i in. <i>Efficacy of tofacitinib in patients with ulcerative colitis by prior tumor necrosis factor inhibitor treatment status: results from OCTAVE Induction and Maintenance studies</i> . World Congress of Gastroenterology at the American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting; 2017 October 13–18; Orlando, FL, USA.
EMA 2018	European Medicines Agency, CHMP/EWP/18463/2006 Rev.1, <i>Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis</i> , 2018
EMA 2019	European Medicines Agency, <i>Assessment report Stelara® International non-proprietary name: ustekinumab Procedure No. EMEA/H/C/000958/II/0071</i> , 2019

Odwołanie	Opis bibliograficzny
EMA 2020	European Medicines Agency, <i>Stelara (ustekinumab) Przegląd wiedzy na temat leku Stelara i uzasadnienie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE</i> , EMA/165501/2020, 2020
Engel 2019	Engel T., Yung D. E., Ma C. i in., <i>Effectiveness and safety of Ustekinumab for Crohn's disease; systematic review and pooled analysis of real-world evidence</i> , Digestive and Liver Disease 2019, 51: 1232-1240
EunetHTA 2015	European Network for Health Technology Assessment, <i>Guideline: COMPARATORS & COMPARISONS: Direct and indirect comparisons</i> , 2015
FDA 2018	The Food and Drug Administration, <i>FDA Advisory Committee Meeting sNDA 203214Supplement 018 BRIEFING DOCUMENT February 2018</i> https://www.fda.gov/media/111383/download (data dostępu: 14.03.2020 r.)
Feagan 2013	Feagan B.G., Rutgeerts P., Sands B.E. i in., <i>Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis</i> , N Engl J Med. 2013, 369(8): 699-710
Feagan 2017	Feagan B.G., Rubin D., Danese S., Vermeire S. i in., <i>Efficacy of vedolizumab induction and maintenance therapy in patients with ulcerative colitis, regardless of prior exposure to tumor necrosis factor antagonists</i> , Clinical Gastroenterology and Hepatology, 15: 229-239
Fine 2019	Fine S., Papamichael K., Cheifetz A.S., <i>Etiology and Management of Lack or Loss of Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease</i> , Gastroenterology & Hepatology 15(12): 656-665
Higgins 2019	Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J. i in., <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.0</i> , Cochrane 2019, https://training.cochrane.org/handbook (data dostępu: 29.02.2019 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., <i>Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?</i> , Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12
Jani 2005	Jani A.B., Kao J., Heimann R., Hellman S., <i>Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: a utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis</i> , Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2005, vol. 61, no. 3, pp. 687-694
Jani 2004	Jani A.B., Sokoloff M., Shalhav A., Stadler W., <i>Androgen ablation adjuvant to postprostatectomy radiotherapy: complication-adjusted number needed to treat analysis</i> , Urology 2004, 64 (5)
Lewis 2008	Lewis J., Chuai S., Nessel L. i in., <i>Use of the Non-invasive Components of the Mayo Score to Assess Clinical Response in Ulcerative Colitis</i> , Inflammatory Bowel Diseases 2008, 14 (12), 1660-1666
Permpoon 2016	Permpoon V., Pongpirul K., Anuras S., <i>Ethnic variations in ulcerative colitis: Experience of an international hospital in Thailand</i> , World J Gastrointest Pharmacol Ther 2016, 7(3): 428-433
Peyrin-Biroulet 2019	Peyrin-Biroulet L., Danese S., Argollo M. i in., <i>Loss of Response to Vedolizumab and Ability of Dose Intensification to Restore Response in Patients With Crohn's Disease or Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis</i> , Clinical Gastroenterology and Hepatology, 17 (5): 838-846
PRISMA	PRISMA Statement http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/ (data dostępu: 05.05.2020 r.)
Probert 2003	Probert C.S., Hearing S.D., Schreiber S. i in., <i>Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial.</i> , Gut. 2003, 52(7): 998-1002
Queiro 2018	Queiro R., Coto-Segura P., <i>Ustekinumab in psoriatic arthritis: need for studies from real-world evidence</i> , EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY 2018, 18(9): 931-935

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Reinisch 2011	Reinisch W., Sandborn W.J., Hommes D.W. i in., <i>Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial</i> , Gut 2011, 60:780-787
Reinisch 2013	Reinisch W., Sandborn W.J., Panaccione R. i in., <i>52-Week Efficacy of Adalimumab in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis Who Failed Corticosteroids and/or Immunosuppressants</i> , Inflamm Bowel Dis 2013, 19(8): 1700-1709
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	<i>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</i>
Rutgeerts 2005	Rutgeerts P., Sandborn W.J., Feagan B.G. i in., <i>Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis.</i> , N Engl J Med. 2005, 353(23): 2462-76
Sandborn 2012	Sandborn W.J., Ghosh S., M.D., Panes J., <i>Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, in Active Ulcerative Colitis</i> , n engl j med 2012, 367(7): 616-624
Sandborn 2012a	Sandborn W.J., Van Assche G., Reinisch W. i in., <i>Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis</i> , Gastroenterology 2012, 142: 257-265
Sandborn 2014	Sandborn W.J., Feagan B.G., Marano C. i in., <i>Subcutaneous golimumab induces clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis</i> , Gastroenterology 2014, 146: 85-95
Sandborn 2014a	Sandborn W.J., Feagan B.G., Marano C. i in., <i>Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis</i> , Gastroenterology 2014, 146: 96-109
Sandborn 2017	Sandborn W.J., Su C., Sands B.E. i in., <i>Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis.</i> , N Engl J Med. 2017, 376(18): 1723-1736
Schreiber 2019 ab konf	Schreiber S., Peyrin-Biroulet L., Loftus E.V. i in., <i>OP34 VARSITY: A double-blind, double-dummy, randomised, controlled trial of vedolizumab versus adalimumab in patients with active ulcerative colitis</i> , Journal of Crohn's and Colitis 2019, 13: S612-S613
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G. i in., <i>AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systemic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both</i> , BMJ 2017, 358: j4008: 1-8
[REDACTED]	[REDACTED]
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Badania pierwotne włączone do analizy	
Peyrin Biroulet 2020 ab konf	Peyrin-Biroulet L., Sandborn W., Sands B. i in., <i>DOP76 Corticosteroid sparing effects of ustekinumab therapy for ulcerative colitis through 2 years: UNIFI long-term extension</i> , Journal of Crohn's and Colitis 2020, 14: S113-S114
Sands 2019	Sands B.E., Sandborn W.J., Panaccione R. i in., <i>Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis</i> , N Engl J Med. 2019, 381(13): 1201-1214
Sands 2019a	Sands B.E., Peyrin-Biroulet L., Loftus E.V., <i>Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis</i> , n engl j med 381(13): 1215-1226
Sands 2019 ab konf	Sands B.E., Sandborn W.J., Panaccione R. i in., <i>LB01 Efficacy and safety of ustekinumab for ulcerative colitis through 2 years: UNIFI LONG-TERM EXTENSION</i> , United European Gastroenterology Journal 2019, 7(10): 1411-1425

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Sands 2020 ab konf	Sands B.E., Abreu M.T., Leong R.W.L., <i>P565 Efficacy and safety of long-term treatment with ustekinumab in moderate–severe ulcerative colitis patients with delayed response to ustekinumab induction: Results from UNIFI 2-year long-term extension</i> , Journal of Crohn's and Colitis 2020, 14: S476-S477
Opracowania wtórne włączone do analizy	
AGA 2020	Feuerstein J.D., Isaacs K.L., Schneider Y., <i>AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis</i> Gastroenterology 2020, 158:1450-1461
AGA 2020a	Singh S., Allegretti J.R., Siddique S.M., <i>AGA Technical Review on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis</i> , Gastroenterology 2020, 158(5): 1465-1496
BSG 2019	Lamb C.A., Kennedy N.A., Raine T. i in., <i>British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults</i> , Gut 2019, 68: s1-s106
Danese 2020	Danese S., Fiorino G., Peyrin-Biroulet L. i in., <i>Positioning therapies in ulcerative colitis</i> , Clinical Gastroenterology and Hepatology 2020, S1542-3565(20)30096-3
Singh 2020	Singh S., Murad M.H., Fumery M., <i>First- and Second-line Pharmacotherapies for Patients with Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis</i> , Clinical Gastroenterology and Hepatology 2020, S1542-3565(20)30044-6
Welty 2020	Welty M., Mesana L., Padhiarc A., Naessens D. i in., <i>Efficacy of ustekinumab vs. advanced therapies for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis</i> , Curr Med Res Opin. 2020, 36(4): 595-606
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports 2020	European database of suspected adverse drug reaction reports, <i>Stelara</i> ®, http://www.adrreports.eu/ (data dostępu: 22.04.2020 r.)
ChPL <i>Stelara</i> ®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara</i> ® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 06.06.2019 r.)
FDA 2013	Food and Drug Administration, <i>Stelara</i> ® <i>Important Information for Dermatologists about the potential risks of serious infections and malignancy and RPLS with Stelara</i> ® for psoriasis therapy, https://www.fda.gov/media/86079/download (data dostępu: 24.04.2020 r.)
FDA 2019	Food and Drug Administration, <i>Stelara</i> ® (<i>ustekinumab</i>), 11/2019, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125261s142,761044s001lbl.pdf (data dostępu: 02.03.2019 r.)
PRAC 2014	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, <i>Minutes of the meeting on 3-6 February 2014</i> , EMA/158631/2014, https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-february-2014_en.pdf (data dostępu: 16.02.2020 r.)
PRAC 2014a	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, <i>PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 3-6 February 2014</i> , EMA/PRAC/65788/2014, https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-3-6-february-2014_en.pdf (data dostępu: 16.02.2020 r.)
PRAC 2014b	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, <i>Minutes of the meeting on 6-9 October 2014</i> , EMA/PRAC/730503/2014, https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-october-2014_en.pdf (data dostępu: 16.02.2020 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
PRAC 2015	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, <i>Minutes of the meeting on 5-8 October 2015</i> , EMA/PRAC/725044/2015, https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-october-2015_en.pdf (data dostępu: 16.02.2020 r.)
PRAC 2016	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee <i>Minutes of the PRAC meeting on 08-11 February 2016</i> , EMA/PRAC/251925/2016, https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-08-11-february-2016_en.pdf (data dostępu: 16.02.2020 r.)
URPLWMiPB 2014	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia zaakceptowany przez PRAC 9 października 2014 Ustekinumab (Stelara): ryzyko złuszczonego zapalenia skóry i złuszczenia skóry, 2014 www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Stelara_komunikat.pdf (data dostępu 13.03.2020 r.)
WHO UMC 2020	World Health Organization Upssala Monitoring Centre, <i>Stelara®</i> , 2020, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 17.03.2020 r.)