



IGNORANTIA NOCET

# Zeposia<sup>®</sup> (ozanimod) 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](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Bristol Myers Squibb

Warszawa, 09.11.2022 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszeko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszeko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszeko@mahta.pl)

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/11

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

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

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

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

9 listopada 2022 r. Analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.49.2022.TG.10 z dnia 18 października 2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 5 kwietnia 2022 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koncepcja analizy;</li> <li>• Kontrola jakości;</li> <li>• Kontrola merytoryczna.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>• Opracowywanie wyników i wniosków.</li> <li>• Opis ograniczeń i dyskusji;</li> <li>• Kontrola obliczeń.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>• Przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>• Opracowywanie wyników i wniosków;</li> <li>• Opracowanie definicji punktów końcowych;</li> <li>• Kontrola obliczeń.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>• Przeprowadzanie selekcji badań.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>• Przeszukiwanie baz.</li> </ul>

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 Bristol Myers Squibb, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>9</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>13</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>22</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>23</b>
<b>3. Przegląd systematyczny – porównanie bezpośrednie.....</b>	<b>25</b>
3.1. Źródła danych .....	25
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	26
3.3. Ocena jakości badań.....	26
3.4. Strategia wyszukiwania .....	26
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań .....	27
3.6. Badania włączone .....	30
3.6.1. Opracowania wtórne .....	33
3.6.2. Badania pierwotne .....	33
3.6.3. Punkty końcowe .....	38
3.6.4. Dodatkowe publikacje .....	47
<b>4. Przegląd systematyczny – porównanie pośrednie (NMA) .....</b>	<b>48</b>
4.1. Źródła danych .....	48
4.2. Selekcja odnalezionych badań.....	49
4.3. Ocena jakości badań.....	49
4.4. Strategia wyszukiwania .....	49

---

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników ..... 113

    4.9.1. Zasady ogólne..... 113

[REDACTED]

4.10. Ekstrakcja danych ..... 124

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.13. Ocena skuteczności OZA w porównaniu z PLC na podstawie badania *True North*  
    – okres indukcji ..... 140

    4.13.1. Remisja kliniczna ..... 141

    4.13.2. Odpowiedź kliniczna ..... 144

    4.13.3. Poprawa endoskopowa ..... 146

---

---

4.13.4. Remisja histologiczna.....	150
4.13.5. Wygojenie błony śluzowej .....	152
4.13.1. Jakość życia.....	154
4.14. Ocena skuteczności OZA w porównaniu z PLC na podstawie badania <i>True North</i> – okres leczenia indukcyjnego i podtrzymującego .....	157
4.14.1. Remisja kliniczna .....	159
4.14.2. Odpowiedź kliniczna .....	161
4.14.3. Poprawa endoskopowa .....	163
4.14.4. Utrzymanie remisji klinicznej .....	167
4.14.5. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów.....	169
4.14.6. Wygojenie błony śluzowej .....	171
4.14.7. Trwała remisja kliniczna .....	173
4.14.8. Remisja histologiczna.....	175
4.14.9. Zmiana całkowitego, częściowego i 3-składnikowego wyniku w skali Mayo .....	177
4.14.10. Czas do nawrotu choroby.....	179
4.14.11. Jakość życia.....	182
4.15. Ocena skuteczności kontynuacji leczenia OZA na podstawie badania <i>True North</i> <i>OLE</i> .....	186
4.15.1. Remisja kliniczna .....	187
4.15.1. Odpowiedź kliniczna .....	188
4.15.1. Poprawa endoskopowa .....	189
4.15.1. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów.....	189

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.18. Ocena bezpieczeństwa OZA vs PLC na podstawie badanie *True North* – okres indukcji..... 197

4.18.1. Profil bezpieczeństwa ogółem ..... 198

4.18.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. *serious adverse event*) ..... 200

4.18.2. Zdarzenia niepożądane (AE, ang. *adverse event*)..... 202

4.18.3. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI, ang. *adverse events of special interest*) ..... 205

4.19. Ocena bezpieczeństwa OZA vs PLC na podstawie badanie *True North* – okres indukcji i podtrzymania ..... 207

4.19.1. Profil bezpieczeństwa ogółem ..... 207

4.19.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane..... 210

4.19.3. Zdarzenia niepożądane..... 212

4.19.4. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania..... 215

4.20. Ocena stosunku korzyści do ryzyka .....	217
4.20.1. Ocena na podstawie dokumentu <i>EMA 2021</i> .....	217
4.21. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....	218
4.21.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL .....	218
4.21.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA.....	230
4.21.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	240
4.21.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	241
<b>5. Ograniczenia.....</b>	<b>243</b>
<b>6. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>247</b>
<b>7. Dyskusja .....</b>	<b>257</b>
<b>8. Załączniki .....</b>	<b>263</b>
<b>8.1. Wykaz skrótów .....</b>	<b>263</b>
<b>8.2. Wykaz skrótów .....</b>	<b>263</b>
<b>8.3. Wykaz skrótów .....</b>	<b>263</b>
8.4. Dodatkowe dane z badania <i>True North</i> .....	277
8.4.1. Remisja kliniczna dla podgrup chorych – okres indukcji .....	277
8.4.2. Remisja kliniczna dla podgrup chorych – okres leczenia podtrzymującego .....	278
8.4.3. Wygojenie błony śluzowej dla podgrup chorych – okres indukcji .....	279
8.4.4. Wygojenie błony śluzowej dla podgrup chorych – okres leczenia podtrzymującego .....	280
8.4.5. Skuteczność leczenia w zależności od wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF-alfa – okres indukcji .....	281

---

8.4.6. Skuteczność leczenia w zależności od wcześniejszego leczenia biologicznego – okres indukcji .....	283
8.4.7. Skuteczność leczenia w zależności od wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF-alfa – okres leczenia podtrzymującego .....	285
8.4.8. Skuteczność leczenia w zależności od wcześniejszego leczenia biologicznego – okres leczenia podtrzymującego .....	287
8.5. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne .....	290
8.6. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	291
8.7. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	299
8.8. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy .....	300
8.9. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	306
8.10. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	308
8.10.1. <i>True North</i> .....	308
8.11. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	315
8.12. Skale oceny jakości badań .....	323
8.13. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	329
8.14. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	330
<b>9. Spis tabel .....</b>	<b>332</b>
<b>10. Spis rysunków .....</b>	<b>339</b>
<b>11. Bibliografia.....</b>	<b>340</b>

---



## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
5-ASA	kwas 5-aminosalicylowy
6-MP	6-merkaptopuryna
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ACG	ang. <i>American College of Gastroenterology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
■	■
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AESI	ang. <i>adverse events of special interest</i> – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowane
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AIBD	ang. <i>Annual Advances in Inflammatory Bowel Diseases</i> – konferencja dotycząca osiągnięć w leczeniu chorób zapalnych jelit
ALC	ang. <i>absolute lymphocyte count</i> – bezwzględna liczba limfocytów
AMSTAR	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
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
AUEGW	ang. <i>Annual United European Gastroenterology Week</i> – konferencja organizowana przez stowarzyszenie europejskich gastroenterologów
AZA	azatiopryna
b/d	brak danych
BID	łac. <i>bis in die</i> – dwa razy dziennie
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
CER	certolizumab
ChLC	Choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CM	ang. <i>Cryptococcal meningitis</i> – kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
CrI	ang. <i>credible interval</i> – przedział wiarygodności
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
CYP3A4	Cytochrom CYP3A4
DDW	ang. <i>Digestive Disease Week</i> – Konferencja Naukowa Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego
IBD	ang. <i>inflammatory bowel disease</i> - nieswoiste zapalenie jelit
IC	ang. <i>deviance information criterion</i> – dewiacyjne kryterium informacyjne

Skrót	Rozwinięcie
ECCO	ang. <i>European Crohn's and Colitis Organisation</i> – Europejska Organizacja Choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
█	█
EQ-5D	ang. <i>Euro-QoL-5D</i> – kwestionariusz służący do oceny ogólnej jakości życia chorego
ESS	ang. <i>effective sample size</i> – efektywna wielkość próby
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FEV1	ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
█	█
FVC	ang. <i>forced vital capacity</i> – natężona pojemność życiowa
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	górną granicą normy
GGT	gamma-glutamylotransferaza
GKS	glikokortykosteroidy
█	█
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
i.v.	ang. <i>intravascular</i> – dożylnie
IgG	immunoglobulina G
INF	infliksymab
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp międzykwartyłowy
IS	istotność statystyczna
it	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
ITT	ang. <i>Intent-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IVRS	ang. <i>Interactive Voice Response System</i> – interaktywny system odpowiedzi głosowych
IWRS	ang. <i>interactive web response system</i> – interaktywny system odpowiedzi sieciowej
IxRS	ang. <i>centralized interactive voice- and Web-based activated response system</i> – scentralizowany interaktywny, głosowy i internetowy system odpowiedzi aktywowanych
JCV	ang. <i>John Cunningham virus</i> – wirus Johna Cunninghama
kw	ang. <i>keywords</i> – słowa kluczowe
LS	ang. <i>least squares mean</i> – średnia najmniejszych kwadratów
LSM	ang. <i>Least Squared Mean</i> – średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów
LSMD	ang. <i>Least Squared Mean Difference</i> – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów
m.c.	masa ciała
MAdCAM-1	białko MAdCAM-1
MAO	ang. <i>monoamine oxidase</i> – monoaminooksydaza
MCID	ang. <i>minimum clinically important difference</i> – minimalna różnica istotna klinicznie
MCS	ang. <i>Mental Component Summary</i> – Sumaryczny Komponent Zdrowia Psychicznego

Skrót	Rozwinięcie
MCSE	ang. <i>Monte Carlo standard error</i> – estymacja błędów standardowych Monte Carlo
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
mITT	ang. <i>modified intention-to-treat</i> – zmodyfikowana populacja ITT
█	█
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
█	█
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
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
NRI	ang. <i>non-responder imputation</i> – metoda imputacji braku odpowiedzi
NYHAC	ang. <i>New York Heart Association Class</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OBS	okres obserwacji
OC	ang. <i>observed cases</i> – metoda oceny obserwowanych przypadków
OIBD	ang. <i>International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases</i> – Międzynarodowa Organizacja Badań nad Zapaleniem Jelit
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OZA	ozanimod
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PCR	ang. <i>polymerase chain reaction</i> – reakcja łańcuchowa polimerazy
PCS	ang. <i>Physical Component Summary</i> – Sumaryczny Komponent Fizyczny
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
PML	ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i> – postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa
PRES	ang. <i>posterior reversible encephalopathy syndrome</i> – zespół odwracalnej tylnej encefalopatii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PUCAI	ang. <i>Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index</i> – pediatryczny współczynnik aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
PUVA	ang. <i>Psoralen Ultra-Violet A</i> – metoda fotochemioterapii

Skrót	Rozwinięcie
Q12W	co 12 tygodni
Q2W	co 2 tygodnie
Q4W	co 4 tygodnie
Q8W	co 8 tygodni
QD	raz dziennie
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnie
S1P	ang. sphingosine 1-phosphate receptor –receptor S1P
SAE	ang. <i>serious adverse event</i> – ciężkie zdarzenia niepożądane
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SF-36	ang. <i>36-Item Short Form Health Survey</i> – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia
SM	ang. <i>multiple sclerosis</i> – stwardnienie rozsiane
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNF	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
VZV	ang. <i>Varicella zoster virus</i> – wirus ospy wietrznej i półpaśca
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
β-hCG	ang. <i>serum beta-human chorionic gonadotropin</i> – ludzka beta gonadotropina kosmówkowa

## Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Zeposia® (ozanimod) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. 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 6.2.

PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY	POPULACJA	<p>Dorośli chorzy z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego spełniający kryteria włączenia do <i>Programu Lekowego B.55</i>.</p> <p>Do <i>Programu Lekowego B.55</i> kwalifikują się chorzy z rozpoznaną ciężką lub umiarkowaną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ocena &gt;6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥18 r.ż. albo ocena ≥65 punktów w skali PUCAI u osób w wieku &lt;18 r.ż.), u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) lub</li> <li>• nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub</li> <li>• mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub</li> <li>• z utratą odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA).</li> </ul>
	INTERWENCJA	<p>Ozanimod stosowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Zeposia®</i>, tj. w schemacie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dzień 1.-4. dawka 0,23 mg/d, p.o.;</li> <li>• dzień 5. -7. dawka 0,46 mg/d, p.o.;</li> <li>• dzień 8 i później dawka 0,92 mg/d, p.o.</li> </ul>

	<p>KOMPARATOR</p>	<p>Leki finansowane w ramach <i>Programu lekowego</i> dotyczącego leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b>infliksymab (INF)</b> w dawce zgodnej z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego</i>;</li> <li>2) <b>wedolizumab (WED)</b> w dawce zgodnej z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego</i>;</li> <li>3) <b>tofacytynib (TOF)</b> w dawce zgodnej z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego</i>;</li> <li>4) <b>ustekinumab (UST)</b> w dawce zgodnej z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego</i>.</li> </ol>
	<p>PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji dla porównania bezpośredniego tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja kliniczna;</li> <li>• odpowiedź kliniczna;</li> <li>• remisja histologiczna;</li> <li>• wygojenie błony śluzowej;</li> <li>• poprawa endoskopowa;</li> <li>• trwała remisja kliniczna;</li> <li>• remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;</li> <li>• utrzymanie remisji klinicznej;</li> <li>• czas do nawrotu choroby;</li> <li>• zmiana wyniku w skali Mayo;</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p>Punkty końcowe kluczowe do porównania skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji i komparatorów dla porównania pośredniego (NMA) tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja kliniczna;</li> <li>• odpowiedź kliniczna;</li> <li>• poprawa endoskopowa;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
	<p>METODYKA</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).</li> <li>• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).</li> <li>• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).</li> <li>• Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).</li> <li>• Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.</li> <li>• Publikacje pełnotekstowe;</li> <li>• Publikacje w językach: polskim i angielskim.</li> </ul>

W ramach analizy włączono 5 przeglądów systematycznych (*Lasa 2021, Trigo-Vicente 2018, Burr 2022, Ben-Horin 2022 oraz Li 2022*), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ozanimodu<sup>1</sup>. W ramach przeglądu *Trigo-Vicente 2018* dla OZA uwzględniono jedynie wyniki badania *TOUCHSTONE* niewłączonego do niniejszej analizy, dlatego też odstąpiono od jego szczegółowego opisu, podobnie jak w przypadku przeglądów *Ben-Horin 2022* oraz *Li 2022*. Wyniki przeglądów *Lasa 2021* i *Burr 2022* wskazują, że leczenie ozanimodem wiązało się z podobnymi wskaźnikami skuteczności i porównywalnym lub nieznacznie gorszym profilem bezpieczeństwa względem uwzględnionych w przeglądzie komparatorów.

Badania pierwotne dla OZA włączone do analizy:

- badanie *True North* (publikacje *True North (Sandborn 2021), EMA 2021, True North (Sands 2021)\_ab, True North (Silvio 2020)\_ab, True North (William 2020)\_ab, True North (Floden 2022\_ab), True North OLE (Danese 2022\_ab)* – badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo OZA względem PLC.

W wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z wybranymi komparatorami. [REDACTED]

[REDACTED]. W toku realizacji projektu otrzymano od Wnioskodawcy metaanalizę sieciową [REDACTED]. Wyniki NMA dotyczyły porównania OZA względem leków zdefiniowanych jako komparatory. Biorąc pod uwagę, że założenia tej NMA były zgodne z założeniami przyjętymi w niniejszej analizie, a przeprowadzona aktualizacja przeglądu nie ujawniła nowych badań spełniających kryteria włączenia, zdecydowano o zaimplementowaniu wyników ww. NMA do niniejszego raportu.

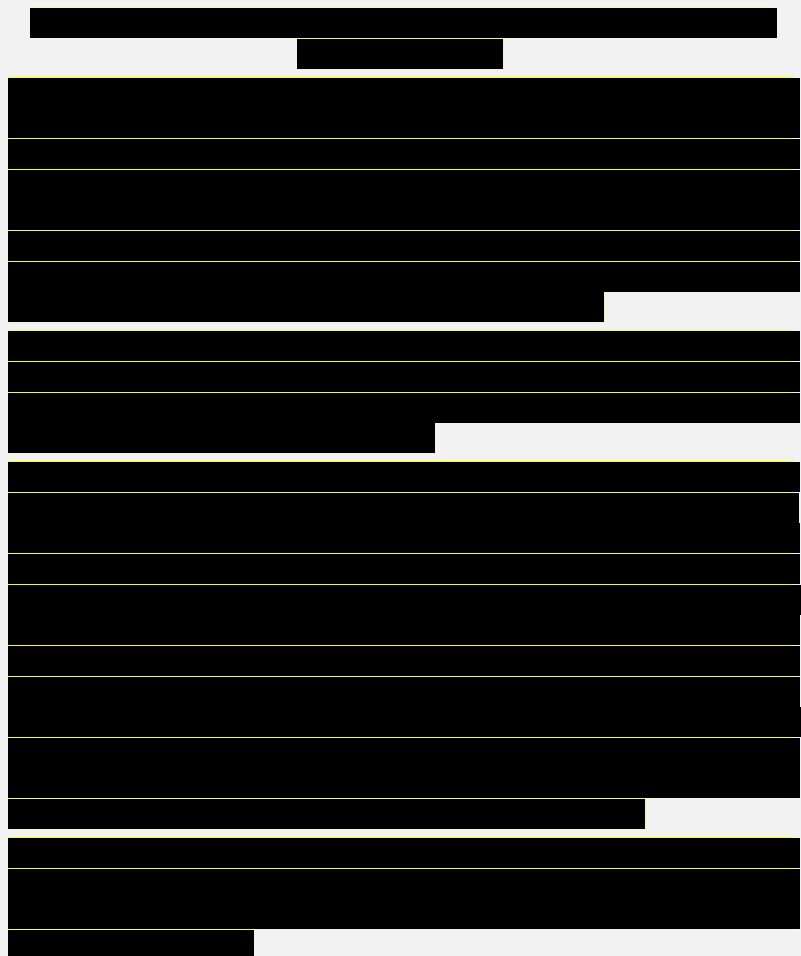
[REDACTED]

<sup>1</sup> 2 opracowania wtórne (*Ben-Horin 2022* oraz *Li 2022*) zostały włączone zgodnie z kryteriami populacji i interwencji dla porównania pośredniego w ramach uzupełnienia analizy i nie przedstawiają oceny OZA

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



## SKUTECZNOŚĆ



### Porównanie bezpośrednie OZA vs PLC

W przypadku leczenia indukcyjnego w 10. tyg. leczenia:

- remisję kliniczną stanowiącą pierwszorzędowy punkt końcowy, odnotowano u 18,4% chorych w grupie OZA oraz u 6% chorych w grupie PLC;
- odpowiedź kliniczną odnotowano u ok. 48% chorych w grupie OZA oraz u ok. 26% chorych w grupie PLC;
- poprawę endoskopową odnotowano u 27,3% chorych w grupie OZA oraz u 11,6% chorych w grupie PLC;
- wygojenie błony śluzowej odnotowano u 12,6% chorych w grupie OZA oraz u 3,7% chorych w grupie PLC.

**Różnice między grupami były istotne statystycznie we wszystkich ww. punktach końcowych i wskazywały na korzyść interwencji badanej.**

Analiza dodatkowych punktów końcowych, tj. remisji klinicznej wg 4-składnikowego wyniku w skali Mayo (ok. 12% w grupie OZA i ok. 5% w grupie PLC), odpowiedzi klinicznej wg 4-składnikowego wyniku w skali Mayo (ok. 52% w grupie OZA i ok. 26% w grupie PLC) oraz remisji histologicznej (ok. 18% w grupie OZA i ok. 7% w grupie PLC) także **wskazała na znamienne statystycznie różnice na korzyść interwencji badanej.**

Analiza jakości życia mierzona kwestionariuszami SF-36, EQ-5D oraz WPAI-UC wskazała na większą poprawę jakości życia w grupie stosującej OZA względem grupy otrzymującej PLC.

W przypadku leczenia podtrzymującego w 52. tyg. leczenia:

- remisję kliniczną stanowiącą pierwszorzędowy punkt końcowy, odnotowano u 37% chorych w grupie OZA 1 mg→OZA 1 mg oraz u 18,5% chorych w grupie OZA 1 mg→PLC;
- odpowiedź kliniczną odnotowano u 60% chorych w grupie OZA 1 mg→OZA 1 mg oraz u 41% chorych w grupie OZA 1 mg→PLC;
- poprawę endoskopową odnotowano u 45,7% chorych w grupie OZA 1 mg→OZA 1 mg oraz u 26,4% chorych w grupie OZA 1 mg→PLC;
- utrzymanie remisji klinicznej odnotowano u ok. 52 % chorych w grupie OZA 1 mg→OZA 1 mg oraz u ok. 30% chorych w grupie OZA 1 mg→PLC;
- remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów odnotowano u 31,7% chorych w grupie OZA 1 mg→OZA 1 mg oraz u 16,7% chorych w grupie OZA 1 mg→PLC;
- wygojenie błony śluzowej odnotowano u 29,6% chorych w grupie OZA 1 mg→OZA 1 mg oraz u 14,1% chorych w grupie OZA 1 mg→PLC;
- trwałą remisję kliniczną odnotowano u 17,8% chorych w grupie OZA 1 mg→OZA 1 mg oraz u 9,7% chorych w grupie OZA 1 mg→PLC;

Co istotne, **w przypadku wszystkich ww. punktów końcowych różnica między grupami była istotna statystycznie i wskazywała na korzyść interwencji badanej.**

Analiza dodatkowych punktów końcowych, tj. remisji klinicznej wg 4-składnikowego wyniku w skali Mayo (ok. 38% w grupie OZA 1 mg→OZA 1 mg i ok. 19% w grupie OZA 1 mg→PLC), odpowiedzi klinicznej wg 4-składnikowego wyniku w skali Mayo (63% w grupie OZA 1 mg→OZA 1 mg i 42,7% w grupie OZA 1 mg→PLC) oraz remisji histologicznej (ok. 33,5% w grupie OZA 1 mg→OZA 1 mg i ok. 16,3% w grupie OZA 1 mg→PLC) także wskazała na znamienne statystycznie różnice na korzyść interwencji badanej.

W ramach dodatkowych punktów końcowych analizowano także czas do nawrotu choroby i jakość życia. W dokumencie *EMA 2021* podano informację, zgodnie z którą **nawrót choroby odnotowano znacząco rzadziej wśród chorych otrzymujących OZA względem chorych zrandomizowanych do otrzymywania PLC w okresie leczenia podtrzymującego** (odpowiednio 13,5% chorych vs 35,7% chorych) oraz **raportowano większą poprawę jakości życia mierzoną kwestionariuszem SF-36, EQ-5D oraz WPAI-UC w przypadku chorych powtórnie zrandomizowanych do grupy OZA niż do grupy PLC.**

Wyniki otwartej przedłużonej fazy badania *True North*, w ramach której chorzy stosowali wyłącznie OZA, przedstawiające dane dotyczące remisji klinicznej, odpowiedzi klinicznej, poprawy endoskopowej oraz remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów wskazują na utrzymywanie się lub niewielki spadek osiągniętego efektu terapeutycznego w czasie 46 tyg., 94 tyg. oraz 142. tyg. obserwacji. Wielkość efektu różni się w zależności od przyjętej metody analizy danych – NRI lub OC.

BEZPIECZEŃSTWO

**Porównanie bezpośrednie OZA vs PLC**

W czasie 10. tyg. okresu obserwacji w badaniu *True North* nie wystąpił żaden przypadek zgonu wśród chorych z kohorty 1<sup>2</sup>, zarówno w grupie OZA 1 mg, jak i PLC. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały nieznacznie częściej w grupie chorych stosujących OZA względem chorych przyjmujących PLC (4,0% chorych vs 3,2% chorych), przy czym różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Ciężkie zakażenia występowały nieistotnie statystycznie częściej w grupie OZA niż w grupie PLC (0,9% vs 0,5%). Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z OZA lub PLC raportowano nieznacznie częściej w grupie PLC niż w grupie OZA (0,9% vs 0,2%). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano nieistotnie statystycznie częściej w grupie chorych stosujących OZA w porównaniu z grupą chorych stosujących PLC (40,1% chorych vs 38,0% chorych). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi w fazie indukcji badania *True North* (definiowanymi jako zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 3% chorych, którzy otrzymywali ozanimod w okresie indukcji) były: niedokrwistość, zapalenie nosogardzieli, ból głowy, podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej, ból stawów oraz podwyższony poziom  $\gamma$ -glutamylotransferazy. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały u porównywalnego odsetka chorych w obu grupach z kohorty 1 (3,3% chorych w grupie OZA 3,2% chorych w grupie PLC, różnica nieistotna statystycznie). Zakażenia i zarażenia ogółem występowały u porównywalnego odsetka chorych: odpowiednio w kohorcie 1 u 10,7% chorych z grupy OZA, 11,6% z grupy PLC (różnica nieistotna statystycznie). Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania zaliczono nadciśnienie (6,1% chorych w grupie OZA oraz 0,0% w grupie PLC). Różnica między grupami była istotna statystycznie i wskazywała na korzyść interwencji badanej.

W czasie 52. tyg. okresu obserwacji w badaniu *True North* nie wystąpił żaden przypadek zgonu, zarówno w grupie OZA, jak i PLC. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem zgłaszano rzadziej w grupie badanej niż w grupie otrzymującej placebo (5,2% vs 7,9%), natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane związane z OZA lub PLC raportowano nieznacznie częściej w grupie PLC niż w grupie OZA (0,4% vs 0,0%). Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie. Ciężkie zakażenia występowały nieistotnie statystycznie częściej w grupie OZA 1 mg→PLC w porównaniu z chorymi grupy OZA 1 mg→OZA 1 mg (odpowiednio 1,8% vs 0,9%). Zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano częściej w grupie OZA 1 mg→OZA 1 mg (49,1% chorych) w porównaniu z grupą OZA 1 mg→PLC (36,6% chorych). Wyniki były istotne statystycznie na niekorzyść OZA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia raportowano

		<p>częściej w grupie PLC niż OZA (2,6% vs 1,3%), przy czym różnica między grupami nie była statystycznie znamienne. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi w fazie leczenia podtrzymującego badania <i>True North</i> (definiowanymi jako zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 3% chorych, którzy otrzymywali ozanimod w okresie leczenia podtrzymującego) były: niedokrwistość, zapalenie nosogardzieli, ból głowy, podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej, ból stawów oraz podwyższony poziom <math>\gamma</math>-glutamylotransferazy. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym szczególnego zainteresowania w czasie 52 tygodni leczenia było nadciśnienie (1,7% chorych w grupie OZA 1 mg→OZA 1 mg i 1,3% chorych w grupie OZA 1 mg→PLC). Wyniki te nie były statystycznie.</p> <p>Częstość występowania AE ogółem była zbliżona pomiędzy grupami OZA i PLC zarówno w okresie indukcji, jak i leczenia podtrzymującego.</p>
	<p>OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA</p>	<p><b>Stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Zeposia®</b> w leczeniu dorosłych chorych z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, brak odpowiedzi lub nietolerancja konwencjonalnej terapii lub leków biologicznych <b>oceniono jako pozytywny</b>.</p> <p>W dokumencie <i>EMA 2021</i> wskazano, że profil bezpieczeństwa ozanimodu u chorych z WZJG uważa się za możliwy do kontrolowania z wykorzystaniem odpowiednich środków minimalizacji ryzyka. Podkreślono ponad to, że do zalet ozanimodu można zaliczyć doustny sposób podania, ponieważ oprócz tofacitinibu wszystkie obecnie dostępne w leczeniu WZJG leki biologiczne będące przeciwciałami są podawane pozajelitowo.</p>
	<p>DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p>	<p>W zakresie dodatkowej analizy bezpieczeństwa wykorzystano dane pochodzące z <i>ChLP Zeposia®</i>, <i>FDA 2021</i>, baz <i>ADRReports 2022</i> i <i>WHO UMC 2022</i>.</p> <p>Kategorie zdarzeń raportowane w bazach <i>ADRReports</i>, czy <i>WHO UMC</i> określono jako spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż terapia ozanimodem związana jest z możliwością wystąpienia zaburzeń z kategorii zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych.</p>

<sup>2</sup> w ramach leczenia indukcyjnego chorzy zostali przydzieleni do dwóch kohort: kohorty 1, w ramach której chorzy otrzymywali OZA 1 mg lub PLC w sposób zaślepiony oraz kohorty 2, w ramach której chorzy otrzymywali OZA 1 mg w sposób otwarty

## WNIOSKI

Analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, iż podanie OZA charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i dobrą tolerancją leczenia, a stosunek korzyści do ryzyka pozostaje pozytywny.

Biorąc pod uwagę przewlekły i postępujący charakter choroby, w przebiegu której dochodzi do rozwinięcia wyniszczających objawów znacząco obniżających jakość życia, stwierdzono, iż uzyskane wyniki wskazują na istotne klinicznie korzyści płynące z zastosowania ozanimodu w praktyce klinicznej i można go uznać za skuteczną metodę leczenia chorych na WZJG.

Dostępnych jest kilka opcji leczenia WZJG, a ich wybór uzależniony jest m.in. od stopnia zaawansowania choroby. Co istotne, opcje terapeutyczne, które są skuteczne u części chorych, mogą nie przynosić pożądanego efektu terapeutycznego u innych. Z tego powodu eksperci kliniczni podkreślają, że większa ilość leków dostępnych w leczeniu WZJG w sposób bezpośredni przekłada się na możliwość personalizacji terapii, co zwiększa szansę na skuteczne leczenie chorych.

**W związku z powyższym, na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego Zeposia<sup>®</sup> 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)”. Dodatkowymi argumentami na rzecz objęcia ozanimodu finansowaniem ze środków publicznych jest niezaspokojona potrzeba chorych na WZJG oraz doustna droga podania leku.**

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka 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 produktu leczniczego Zeposia® (ozanimod) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

---

## 2. Metodyka

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

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

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.2.

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

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

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



### 3. Przegląd systematyczny – porównanie bezpośrednie

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

#### 3.1. Źródła danych

Zgodnie z 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 ozanimodu 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 leków<sup>3</sup> (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.

---

<sup>3</sup> 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

---

## 3.2. 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 2021].

W załączniku 8.12 przedstawiono wzory skal.

## 3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz interwencji badanej (ozanimod). 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 umożliwiło 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 i Medline zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także

deskryptor tn – nazwa handlowa. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase i Medline zastosowano dodatkowo deskryptor [embase OR medline]/lim. W bazie The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *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 ozanimodu w leczeniu WZJG, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 8.6. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 8.7.

### **3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań**

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

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

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

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 1.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap I – bazy główne</b>		
<b>Populacja</b>	<p>Dorośli chorzy z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego spełniający kryteria włączenia do ramach <i>Programu Lekowego B.55</i>.</p> <p>Do <i>Programu Lekowego B.55</i> kwalifikują się chorzy z rozpoznaną ciężką lub umiarkowaną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ocena &gt;6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥18 r.ż. albo ocena ≥65 punktów w skali PUCAI u osób w wieku &lt;18 r.ż.), u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) lub</li> <li>• nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub</li> <li>• mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub</li> <li>• z utratą odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA).</li> </ul>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego uprzednio nieleczeni.
<b>Interwencja</b>	<p>Ozanimod stosowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Zeposia®</i>, tj. w schemacie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dzień 1.-4. dawka 0,23 mg/d, p.o.;</li> <li>• dzień 5. -7. dawka 0,46 mg/d, p.o.;</li> <li>• dzień 8 i później dawka 0,92 mg/d, p.o.</li> </ul> <p><b>Komentarz:</b> Dopuszczalna jest kontynuacja leczenia standardowego w stabilnych dawkach (doustne aminosalicylany, doustne kortykosteroidy, budesonid)</p>	Inna niż wymieniona.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	stosowanego przed rozpoczęciem terapii OZA – dawkowanie zgodne z praktyką kliniczną.	
Komparatory	<p>Leki finansowane w ramach <i>Programu lekowego</i> dotyczącego leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b>infliksymab (INF)</b> w dawce zgodnej z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego</i>;</li> <li>2) <b>wedolizumab (WED)</b> w dawce zgodnej z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego</i>;</li> <li>3) <b>tofacytynib (TOF)</b> w dawce zgodnej z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego</i>;</li> <li>4) <b>ustekinumab (UST)</b> w dawce zgodnej z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego</i>. <p><b>Komentarz:</b> Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, 6-merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie zgodne z praktyką kliniczną.</p> </li></ol>	Niezgodne z założeniami.
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja kliniczna;</li> <li>• odpowiedź kliniczna;</li> <li>• remisja histologiczna;</li> <li>• wygojenie błony śluzowej;</li> <li>• poprawa endoskopowa;</li> <li>• trwała remisja kliniczna;</li> <li>• remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;</li> <li>• utrzymanie remisji klinicznej;</li> <li>• czas do nawrotu choroby;</li> <li>• zmiana wyniku w skali Mayo;</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założeniami.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). <sup>4</sup>	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.
	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 co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.
	<b>Komentarz:</b> Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIa – strona EMA</b>		

<sup>4</sup> kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane 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.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

### 3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 180 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 22 publikacje;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 70 publikacji;
- stronę internetową URPLWMIpB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord (dla nazwy handlowej);
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 2 rekordy (po jednym dla nazwy handlowej i substancji czynnej).

---

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 12 publikacji.

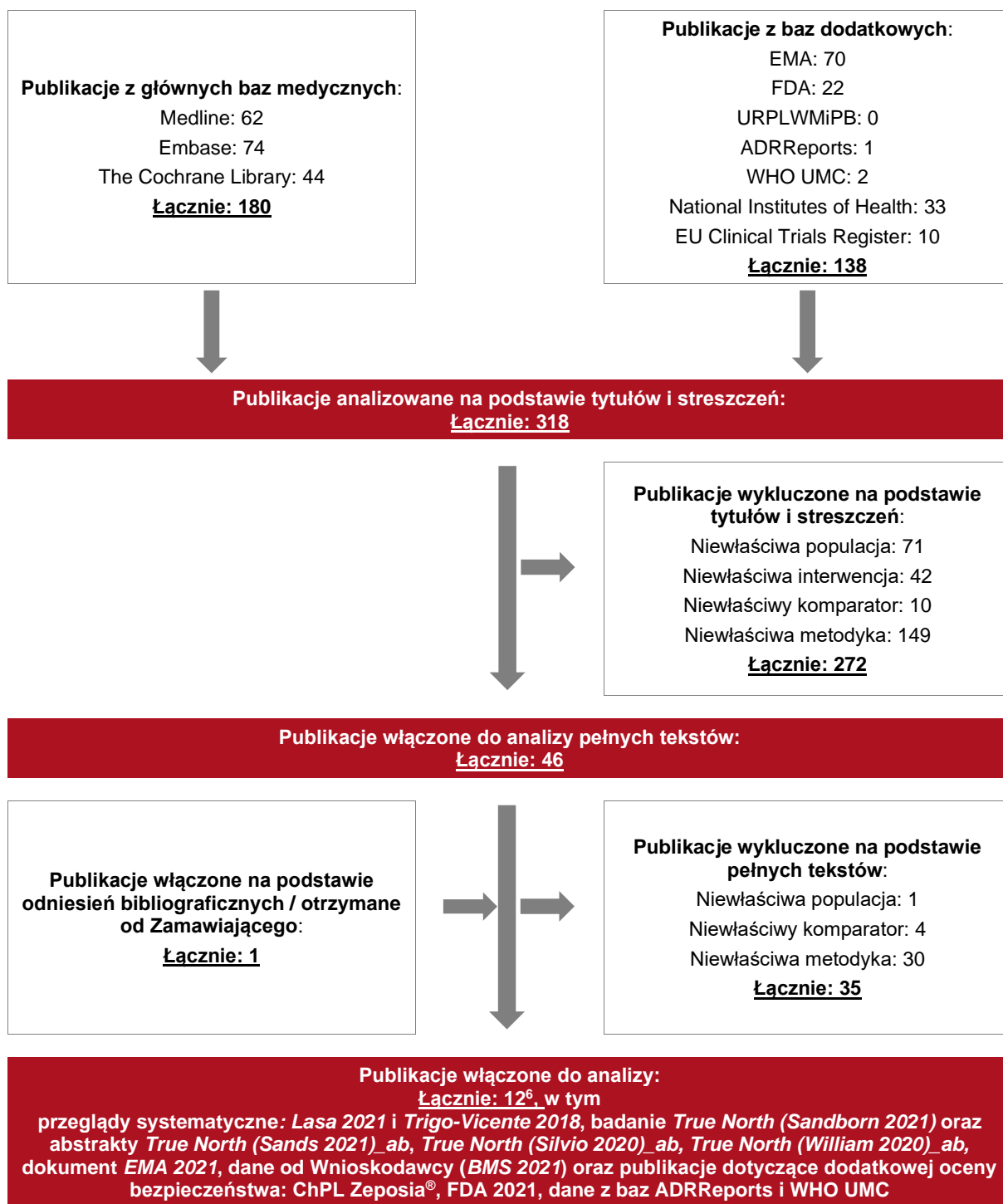
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA<sup>5</sup> (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 8.11.

---

<sup>5</sup> preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

---

**Rysunek 1.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji**



<sup>6</sup>Analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.49.2022.TG.10 z dnia 18 października 2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 5 kwietnia 2022 r. Powyższy diagram PRISMA nie uwzględnia 2 abstraktów oraz 3 badań wtórnych włączonych w ramach uzupełniania.



### 3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 5 przeglądów systematycznych *Trigo-Vicente 2018*, *Lasa 2021*, *Burr 2022*, *Ben-Horin 2022* oraz *Li 2022* spełniający kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5<sup>7</sup> (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Celem przeglądu *Trigo-Vicente 2018* było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych (infiksymb, adalimumab, golimumab, wedolizumab i etrolizumab) oraz nowych drobnocząsteczkowych terapii doustnych (tofacitinib i ozanimod) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego WZJG u chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami biologicznymi. Z kolei w ramach przeglądu *Ben-Horin 2022* oceniano zależność między czasem trwania WZJG oraz choroby Leśniowskiego-Crohna a skutecznością terapii biologicznej w zakresie uzyskiwania remisji i odpowiedzi na leczenie, natomiast w przeglądzie *Li 2022* analizowano skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów JAK u dorosłych chorych z WZJG. Należy jednak podkreślić, że w ramach przeglądu *Trigo-Vicente 2018* dla OZA uwzględniono jedynie wyniki badania *TOUCHSTONE* niewłączonego do niniejszej analizy, a w przeglądach *Ben-Horin 2022* oraz *Li 2022* nie przedstawiono wniosków dotyczących analizowanej interwencji, dlatego też odstąpiono od ich szczegółowego opisu. Podobnie celem przeglądów systematycznych *Lasa 2021* i *Burr 2022* było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych i leków małowcząsteczkowych w leczeniu chorych na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 8.8 i 8.9.

### 3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono randomizowane, podwójnie zaślepienie z grupą kontrolną placebo badanie *True North* (publikacje *True North (Sandborn 2021)*, *EMA 2021*, *True North (Sands 2021)\_ab*, *True North (Silvio 2020)\_ab*, *True North (William 2020)\_ab*, *True North (Floden*

---

<sup>7</sup> 2 opracowania wtórne (*Ben-Horin 2022* oraz *Li 2022*) zostały włączone zgodnie z kryteriami populacji i interwencji opisanymi w rozdziale 4.5 w ramach uzupełnienia analizy

2022\_ab), *True North OLE (Danese 2022\_ab)*, w którym przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania OZA względem PLC w populacji dorosłych chorych z WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, rozpoznanym co najmniej 3 mies. przed pierwszym podaniem leku.

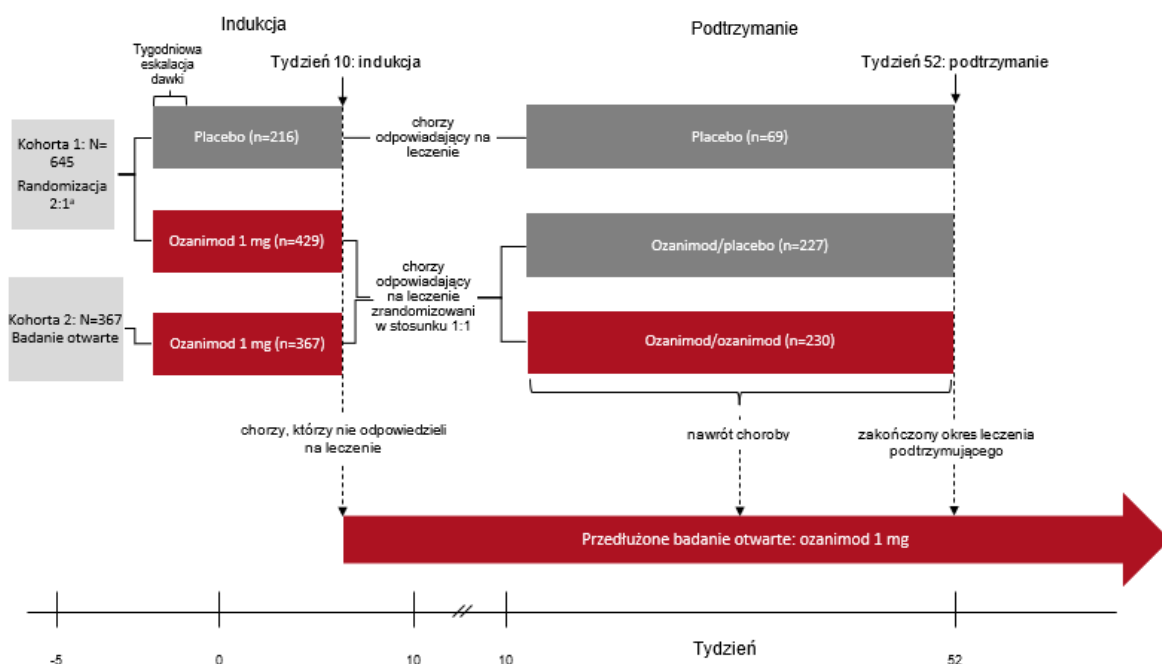
Do badania kwalifikowano chorych przyjmujących stałe dawki aminosalicylanów lub glikokortykosteroidów przyjmowanych doustnie lub obydwu przez co najmniej 2 tyg. przed endoskopią przesiewową. Leczenie kontynuowano przez cały czas trwania fazy indukcji (wymagano stosowania takich samych dawek). Kryterium włączenia stanowiło m.in. umiejscowienie stanu zapalnego  $\geq 15$  cm od krawędzi odbytu, określone za pomocą badania endoskopowego na początku badania.

Kryterium wykluczenia stanowił między innymi brak odpowiedzi na leczenie indukcyjne co najmniej 2 lekami biologicznymi zatwierdzonymi do leczenia WZJG (np. inhibitorami TNF-alfa lub wedolizumabem) czy obecność rozległego zapalenia jelita grubego o ciężkim nasileniu.

W ramach badania chorzy zostali przydzieleni do dwóch kohort: kohorty 1, w ramach której chorzy otrzymywali OZA 1 mg lub PLC w sposób zaślepiiony oraz kohorty 2, w ramach której chorzy otrzymywali OZA 1 mg w sposób otwarty. W 10. tygodniu leczenia indukcyjnego chorzy z obydwu kohort, u których odnotowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie, zostali ponownie zrandomizowani i przydzieleni do grupy stosującej OZA lub PLC. Chorzy otrzymywali OZA w dawce 1 mg na dobę lub PLC w sposób zaślepiiony przez okres leczenia podtrzymującego. Chorzy, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej w okresie indukcji mogli wziąć udział w otwartym przedłużeniu w 10. tygodniu, podczas gdy chorzy w okresie leczenia podtrzymującego mogli przystąpić do kontynuacji badania w 52. tygodniu lub po nawrocie choroby. W badaniu *True North* okres obserwacji wynosił łącznie 52 tygodnie.

Schemat badania *True North* przedstawiono na rysunku poniżej.

**Rysunek 2.**  
**Konstrukcja badania *True North***



Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *True North* (Sandborn 2021)

<sup>a</sup> chorzy zostali stratyfikowani ze względu na wcześniejszą ekspozycję na antagonistę czynnika martwicy nowotworów (tak/nie) i stosowanie kortykosteroidów (tak/nie)

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonego badania. Jego szczegółowa ocena krytyczna została przedstawiona w załączniku, rozdział 8.10.1.

**Tabela 2.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy**

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (ozanimod)	Komparator (placebo)
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	Badanie randomizowane, kontrolowane placebo, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	Okres przesiewowy trwający do 5 tyg., po którym nastąpił 10-tyg. okres indukcji oraz okres leczenia podtrzymującego trwający do 52 tyg.;	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 18-75 lat;</li> <li>aktywne WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (zdefiniowane jako całkowita punktacja w skali Mayo 6-12 pkt.<sup>8</sup>, z wynikiem endoskopowym <math>\geq 2</math>, wynikiem dla krwawienia z odbytu <math>\geq 1</math> oraz wynikiem dla częstotliwości stolca <math>\geq 1</math>);</li> <li>rozpoznanie WZJG co najmniej 3 mies. przed pierwszym podaniem leku;</li> <li>stałe dawki aminosalicylanów (np. mesalamina, sulfasalazyna,</li> </ul>	<p><b>Leczenie indukcyjne</b></p> <p><u>Kohorta 1:</u> Grupa OZA: N=429 Grupa PLC: N=216</p> <p><u>Kohorta 2:</u> Grupa OZA: N=367</p> <p><b>Leczenie podtrzymujące</b></p> <p>Grupa OZA→OZA: N=230 Grupa OZA→PLC: N=227</p>	<p><b>Leczenie indukcyjne</b></p> <p>OZA podawany doustnie raz na dobę. W celu zminimalizowania ryzyka bradykardii stosowano 7-dniowy okres zwiększania dawki OZA p.o. – rozpoczynający się od 0,25 mg/dobę w dniach 1.-4. i przechodzący do 0,5 mg/dobę w dniach 5.-7., następnie 1 mg/dobę przez 9 tygodni.</p> <p><b>Leczenie podtrzymujące</b></p> <p>OZA podawany doustnie w dawce 1 mg raz na dobę przez 42 tygodnie.</p>	<p><b>Leczenie indukcyjne</b></p> <p>PLC doustnie raz na dobę przez okres 10 tygodni z dopasowanym zwiększaniem dawki w dniach od 1.-7. Chorzy, u których wystąpiła odpowiedź kliniczna podczas otrzymywania PLC pod koniec fazy indukcji, nadal otrzymywali PLC w sposób zaślepiony w fazie podtrzymywania.</p> <p><b>Leczenie podtrzymujące</b></p> <p>PLC podawane doustnie w dawce 1</p>

<sup>8</sup> każda z podkategorii oceniana w skali od 0 do 3, następnie zsumowana, w celu uzyskania całkowitego wyniku Mayo 0-12; wyższe wyniki wskazują na większą aktywność WZJG

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (ozanimod)	Komparator (placebo)
				olsalazyna, balsalazyd) lub glikokortykosteroidów <sup>9</sup> przyjmowanych doustnie (prednizon w dawce ≤20 mg na dobę lub budezonid) lub obu przez co najmniej 2 tyg. przed endoskopią przesiewową oraz kontynuowane w tej samej dawce przez cały czas trwania fazy indukcji.			mg raz na dobę przez 42 tygodnie.  <b>Leczenie wspomagające:</b> modulatory S1P w czasie pierwszych kilku godzin po podaniu OZA. Glikokortykosteroidy ogólnoustrojowe (prednizon w dawce ≤20 mg na dobę lub jego odpowiednik podawany w stałej dawce przez co najmniej 2 tygodnie przed endoskopią przesiewową), budezonid (podawany w stałej dawce przez co najmniej 2 tygodnie przed badaniem przesiewowym), doustne aminosalicylany (np. mesalamina, sulfasalazyna, olsalazyna, balsalazyd) w stałej dawce terapeutycznej przez co najmniej 3 tygodnie przed endoskopią przesiewową).

<sup>9</sup> dawka glikokortykoidu musiała zostać zmniejszona, gdy chory wszedł w okres leczenia podtrzymującego

---

### **3.6.3. Punkty końcowe**

Zaprezentowano wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane w badaniu *True North*, stanowiącym badanie rejestracyjne dla wnioskowanej interwencji.

Szczegółowy opis punktów końcowych analizowanych w badaniu *True North*, które nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 8.10.1. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badania przedstawiono w rozdziale 4.10.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawione definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniu *True North*.

---

**Tabela 3.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania True North**

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Skuteczność</b>				
Remisja kliniczna	True North	<p><b>W ramach skali Mayo ocenie się 4 kategorie:</b></p> <p><i>Częstość oddawania stolca (wynik w zakresie od 0 do 3):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0 – normalna liczba stolców dla danego chorego;</li> <li>1 – 1-2 stolce więcej niż zwykle;</li> <li>2 – 3-4 stolce więcej niż zwykle;</li> <li>3 – ≥5 stolców więcej niż zwykle.</li> </ul> <p><i>Krwawienie z odbytu (wynik w zakresie od 0 do 3):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0 – brak krwawienia;</li> <li>1 – smugi krwi w stolcu w mniej niż połowie stolców;</li> <li>2 – widoczna krew w stolcu w większości przypadków;</li> <li>3 – krwawienie.</li> </ul> <p><i>Zmiany endoskopowe (wynik w zakresie od 0 do 3):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0 – bez zmian lub choroba nieaktywna;</li> <li>1 – łagodna postać choroby – zaczerwienienie, zanik rysunku naczyniowego, łagodna kruchość naczyń;</li> <li>2 – umiarkowana postać choroby – znaczne zaczerwienienie, brak rysunku naczyniowego, kruchość, nadżerki;</li> <li>3 – ciężka postać choroby – samoczynne krwawienia, owrzodzenia.</li> </ul> <p><i>Ogólna ocena wg lekarza (wynik w zakresie od 0 do 3):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0 – normalna;</li> <li>1 – łagodna postać choroby;</li> <li>2 – umiarkowana postać choroby;</li> <li>3 – ciężka postać choroby.</li> </ul> <p>Całkowity wynik w skali Mayo zdefiniowany jest jako suma wyniku podskali krwawienia z odbytu, wyniku</p>	<p>Im mniejszy wynik w skali Mayo lub częściowej skali Mayo w stosunku do wyjściowego tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im większa częstość występowania remisji klinicznej tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu WZJG celem leczenia jest osiągnięcie, a następnie podtrzymanie objawowej i endoskopowej remisji. Remisja kliniczna powinna stanowić pierwszorzędowy punkt końcowy [EMA 2018].</p> <p>Za istotną klinicznie zmianę w skali Mayo uznaje się redukcję wyniku o co najmniej 3 punkty w skali Mayo lub co najmniej 2 punkty w częściowej skali Mayo [Lewis 2008].</p> <p>W związku z tym należy uznać, że remisja kliniczna jest punktem istotnym klinicznie.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>podskali częstości wypróżnienia, wyniku podskali oceny wg lekarza (<i>Physician Global Assessment</i>) i wyniku podskali endoskopowej. Całkowity wynik Mayo mieści się w zakresie 0-12 pkt.</p> <p>Częściowy wynik skali Mayo definiowany jest jako suma wyniku podskali krwawienia z odbytu, wyniku podskali częstości wypróżnienia i wyniku podskali oceny wg lekarza (<i>Physician Global Assessment</i>). Częściowy wynik skali Mayo mieści się w zakresie 0-9 pkt.</p> <p>9-punktowy wynik skali Mayo definiowany jako suma wyniku podskali krwawienia z odbytu, wyniku podskali częstości wypróżnienia i wyniku podskali endoskopowej. 9-punktowy wynik Mayo mieści się w zakresie 0-9 pkt.</p> <p>Remisję kliniczną definiowano jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>definicja 1, wynik na podstawie 3-składnikowej skali Mayo</u>: wynik w podskali krwawienia z odbytu równy 0 i wynik w podskali częstości wypróżnienia <math>\leq 1</math> (wraz ze zmniejszeniem wyniku o <math>\geq 1</math> pkt w podskali częstości wypróżnienia względem wartości początkowych) oraz wynik w podskali endoskopowej <math>\leq 1</math> pkt;</li> <li>• <u>definicja 2, wynik na podstawie 4-składnikowej skali Mayo</u>: całkowity wynik skali Mayo <math>\leq 2</math> pkt bez indywidualnego wyniku cząstkowego <math>&gt; 1</math> pkt.</li> </ul> <p>Remisja kliniczna w 10. tygodniu (dla okresu indukcji) oraz w 52. tygodniu (dla okresu leczenia podtrzymującego) oceniania na podstawie 3-składnikowej skali Mayo była pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu <i>True North</i>.</p> <p>Remisja kliniczna definiowana wg 4-składnikowego wyniku w skali Mayo w 10. i 52. tyg. badania stanowiła w badaniu <i>True North</i> dodatkowy punkt końcowy</p> <p>Zmiana całkowitego, częściowego i 3-składnikowego wyniku w skali Mayo w 52 tyg. leczenia względem</p>		



Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		wartości początkowych stanowiła w badaniu <i>True North</i> dodatkowy punkt końcowy.		
Trwała remisja kliniczna	<i>True North</i>	Trwała remisja kliniczna (ocena w 10. i 52. tygodniu) była w badaniu <i>True North</i> drugorzędowym punktem końcowym. Trwałą remisję definiowano jako remisję kliniczną w 10. i 52. tygodniu u wszystkich chorych, którzy weszli w okres leczenia podtrzymującego.		
Utrzymanie remisji klinicznej	<i>True North</i>	Utrzymanie remisji klinicznej w 52. tyg. leczenia stanowiło w badaniu <i>True North</i> drugorzędowy punkt końcowy. Utrzymanie remisji klinicznej definiowano jako remisję w 52. tygodniu leczenia wśród chorych z remisją kliniczną w 10. tyg.		
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	<i>True North</i>	Remisja kliniczna bez konieczności stosowania glikokortykosteroidów w 52. tygodniu leczenia była drugorzędowym punktem końcowym w badaniu <i>True North</i> . W ramach badania <i>True North</i> analizowano także odsetek chorych, u których odnotowano remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 52. tyg. leczenia wśród chorych stosujących kortykosteroidy w 10. tyg. leczenia. Remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów definiowano jako remisję w 52. tygodniu, bez konieczności przyjmowania kortykosteroidów przez $\geq 12$ tygodni.		
Remisja histologiczna	<i>True North</i>	Remisja histologiczna w 10 tyg. i 52. tyg. leczenia stanowiła w badaniu <i>True North</i> dodatkowy punkt końcowy. W ramach badania <i>True North</i> oceniano także częstość występowania wyniku indeksu Geboesa wynoszącego $\leq 3,1$ i $\leq 1,1$ w 10. tyg. oraz w 52. tyg. leczenia. Remisję histologiczną definiowano jako wynik wskaźnika Geboesa $< 2,0$ (wyniki mieszczą się w zakresie 0-5,4,	Im większa częstość występowania remisji histologicznej tym większa skuteczność leczenia. Mniejszy wynik w skali Geboes, tym	Nie odnaleziono informacji jaką minimalną zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu WZJG wśród drugorzędowych punktów końcowych wskazuje się ocenę histologiczną błony śluzowej [EMA 2018]. W związku z powyższym punkt ten należy uznać za istotny klinicznie.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		przy czym wyższy wynik świadczy o cięższym stopniu nasilenia zapalenia).	skuteczniejsze leczenie.	
Odpowiedź kliniczna	True North	<p>Odpowiedź kliniczna w 10. tyg. (dla okresu indukcji) oraz w 52. tyg. (dla okresu leczenia podtrzymującego). oceniana na podstawie 3-składnikowej skali Mayo były drugorzędowymi punktami końcowymi w badaniu <i>True North</i>.</p> <p>Odpowiedź kliniczna w 10. tyg. (dla okresu indukcji) oraz w 52. tyg. (dla okresu leczenia podtrzymującego). oceniana na podstawie 4-składnikowej skali Mayo były eksploracyjnymi punktami końcowymi w badaniu <i>True North</i>.</p> <p>Odpowiedź kliniczną definiowano jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>definicja 1, wynik na podstawie 3-składnikowej skali Mayo (9-punktowy wynik skali Mayo): zmniejszenie 3-składnikowej skali Mayo o <math>\geq 2</math> pkt i <math>\geq 35\%</math>, zmniejszenie wyniku podskali krwawienia z odbytu o <math>\geq 1</math> lub całkowitego wyniku podskali krwawienia z odbytu o <math>\leq 1</math>;</li> <li>definicja 2, wynik na podstawie 4-składnikowej skali Mayo (całkowity wynik w skali Mayo): zmniejszenie 4-składnikowej skali Mayo o <math>\geq 3</math> pkt i <math>\geq 30\%</math>, zmniejszenie wyniku podskali krwawienia z odbytu o <math>\geq 1</math> lub całkowitego wyniku podskali krwawienia z odbytu o <math>\leq 1</math>.</li> </ul>	Im większa częstość występowania odpowiedzi klinicznej tym większa skuteczność leczenia.	<p>Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu WZJG w ramach drugorzędowych punktów końcowych zaleca się ocenę m.in. częstości występowania odpowiedzi na leczenie. Definicja odpowiedzi na leczenie powinna być zgodna z użytymi narzędziami oceny objawów i wyglądu błony śluzowej w badaniu endoskopowym [EMA 2018].</p> <p>W związku z tym należy uznać, że remisja kliniczna jest punktem istotnym klinicznie.</p>
Wygojenie błony śluzowej	True North	<p>Wygojenie błony śluzowej w 10. i 52. tyg. leczenia stanowiło w badaniu <i>True North</i> drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Wygojenie błony śluzowej definiowano jako poprawę endoskopową wraz z remisją histologiczną oraz brak neutrofilii w kryptach nabłonkowych lub blaszce właściwej i brak wzrost liczby eozynofili, brak niszczenia krypt i brak nadżerek, owrzodzeń lub ziarniny.</p>	Mniejszy wynik w podskali endoskopowej skali Mayo, większy odsetek chorych z remisją histologiczną i poprawą endoskopową	Wygojenie błony śluzowej jest jedną ze składowych ocenianych w skali Mayo. Wygojenie błony śluzowej wykorzystywane jest do oceny odpowiedzi klinicznej i remisji klinicznej, które stanowią punkty końcowe istotne klinicznie. Biorąc pod uwagę powyższe należy uznać, że wygojenie błony śluzowej także jest punktem końcowym istotnym klinicznie.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Poprawa endoskopowa	<i>True North</i>	<p>Poprawa endoskopowa w 10. i 52. tyg. leczenia stanowiła w badaniu <i>True North</i> drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Poprawa endoskopowa definiowana była jako wynik w podskali endoskopowej <math>\leq 1</math> bez kruchości.</p> <p>W ramach badania <i>True North</i> oceniano także częstość występowania wyniku podskali endoskopowej <math>&lt; 1</math> w 10. tyg. oraz w 52. tyg. leczenia.</p>	<p>świadczy o większej skuteczności wygojenia błony śluzowej.</p> <p>Wystąpienie wygojenia błony śluzowej u większego odsetka chorych wskazuje na większą skuteczność leczenia.</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu WZJG w ramach drugorzędowych punktów końcowych zaleca się ocenę m.in. częstość występowania wygojenia błony śluzowej [EMA 2018].</p>
Czas do nawrotu choroby	<i>True North</i>	<p>Czas do nawrotu choroby w 52. tyg. leczenia stanowił w badaniu <i>True North</i> dodatkowy punkt końcowy.</p> <p>Nawrót choroby stwierdzano, gdy spełnione były wszystkie następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wzrost aktywności WZJG zdefiniowany jako wzrost częściowego wyniku Mayo o <math>\geq 2</math> pkt (w porównaniu z częściowym wynikiem Mayo w 10. tyg.) z bezwzględnym częściowym wynikiem Mayo o <math>\geq 4</math> punkty;</li> <li>wynik endoskopowy <math>\geq 2</math> pkt;</li> <li>wykluczenie innych przyczyn wzrostu aktywności choroby niezwiązanych z WZJG (np. infekcje, zmiana leków).</li> </ul>	<p>Im dłuższy czas do wystąpienia nawrotu choroby tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Jednym z dwóch głównych celów leczenia WZJG jest zapobieganie nawrotom choroby [Bartnik 2013]. Zaobserwowano zależność między wynikiem endoskopowej podskali Mayo a pojawieniem się nawrotu WZJG. W analizie jednowymiarowej wykazano, że wynik endoskopowej podskali Mayo=1 (OR=6,41; 95% CI: 2,77;14,82; <math>p &lt; 0,0001</math>) i rozprzestrzenienie choroby (OR=1,53; 95% CI: 0,90; 2,61; <math>p = 0,10</math>) były skorelowane z powstaniem nawrotu w czasie 6 miesięcy [Barreiro-de Acosta 2016].</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe, należy uznać, że czas do nawrotu choroby jest punktem końcowym istotnym klinicznie.</p>
Wynik kwestionariusza SF-36	<i>True North</i>	<p>W ramach oceny jakości życia w badaniu <i>True North</i> analizowano wyniki kwestionariusza SF-36. Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 w 10., a także w 52. tyg. stanowiła dodatkowe punkty końcowe.</p> <p>SF-36 to zwalidowany kwestionariusz służący do pomiaru jakości życia, w którym pytania podzielone są na 8 domen: funkcjonowanie fizyczne, wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne, ból, ogólne postrzeganie zdrowia, vitalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenia z powodu problemów emocjonalnych i zdrowie psychiczne.</p>	<p>Wyższy wynik świadczy o lepszej ocenie jakości życia przez chorego.</p>	<p>Zmiana o <math>\geq 5</math> punktów w obrębie analizowanej domeny uznawana jest za zmianę istotną klinicznie. Jakość życia jest wprost proporcjonalna do liczby uzyskanych punktów [Marcinkowska 2010].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Oceniane kategorie zawierają się w dwóch domenach: w zakresie Sumarycznej Komponenty Fizycznej (PCS, ang. <i>Physical Component Summary</i> ) analizuje się funkcjonowanie fizyczne, wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne, ból i ogólne postrzeganie zdrowia, natomiast w zakresie Sumarycznej Komponenty Zdrowia Psychicznego (MCS, ang. <i>Mental Component Summary</i> ) analizuje się witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenia z powodu problemów emocjonalnych i zdrowie psychiczne. Zakres punktów wynosi od 0 do 100.		
Wynik kwestionariusza EQ-5D	<i>True North</i>	<p>W ramach oceny jakości życia w badaniu <i>True North</i> analizowano wyniki kwestionariusza EQ-5D. Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D w 10., a także w 52. tyg. stanowiła dodatkowe punkty końcowe.</p> <p>Kwestionariusz EQ-5D jest kwestionariuszem, który służy do oceny jakości życia i składa się z 5 części obejmujących następujące kategorie: zdolność poruszania, samoopieka, codzienne czynności, ból i dyskomfort, niepokój i przygnębienie, które są oceniane na 3 poziomach (brak problemów, umiarkowane nasilenie oraz duże nasilenie, odpowiednio 1, 2 lub 3 punkty).</p> <p>Druga część (tzw. EQ-VAS) to wizualna 20 cm skala analogowa, na której chory ocenia swój stan zdrowia w skali od 0 (najgorszy) do 100 (najlepszy). Wynik w skali VAS podawany jest osobno.</p>	<p><u>EQ-5D</u></p> <p>Niższy wynik świadczy o lepszej ocenie jakości życia przez chorego.</p> <p><u>EQ-5D-VAS</u></p> <p>Wyższy wynik świadczy o lepszej ocenie jakości życia przez chorego.</p>	<p>W dokumencie <i>CADTH 2020</i> przedstawiono informację, iż brak jest danych dla MID w populacji WZJG, przy czym MID dla chorych IBD wynosi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10,9 pkt. (skala VAS), 0,05 pkt. (wynik indeksu) – dla poprawy jakości życia;</li> <li>• -14,4 (VAS), -0,067 (wynik indeksu) dla pogorszenia jakości życia [CADTH 2020].</li> </ul>
Wynik kwestionariusza WPAI-UC	<i>True North</i>	<p>W ramach oceny jakości życia w badaniu <i>True North</i> analizowano wyniki kwestionariusza WPAI-UC. Zmiana wyniku kwestionariusza WPAI-UC w 10., a także w 52. tyg. stanowiła dodatkowe punkty końcowe.</p> <p>Kwestionariusz WPAI-UC składa się z 6 części obejmujących 4 kategorie: absencję (liczba opuszczonych dni roboczych przez osoby pracujące z powodu stanu zdrowia w ciągu ostatnich siedmiu dni), prezenteizm (nieefektywna obecność w pracy z powodu stanu zdrowia w ciągu ostatnich siedmiu dni), ogólną</p>	<p>Niższy wynik świadczy o mniejszym upośledzeniu i większej produktywności.</p>	<p>Brak danych dla MID w populacji WZJG [CADTH 2020].</p> <p>Zmiana o <math>\geq 7</math> pkt. jest uznawana za MID w populacji ChLC [CADTH 2020].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>utrata wydajności pracy (utrata produktywności wynikającej z nieobecności w pracy oraz obniżonej produktywności obecnego pracownika z powodu choroby – połączenie absencji i prezenteizmu) oraz upośledzenie aktywności (upośledzenie w wykonywaniu codziennych czynności ze względu na stan zdrowia w ciągu ostatnich siedmiu dni).</p> <p>W kwestionariuszu WPAI-CD chory może zdobyć od 0 do 100 punktów, przy czym wyższy wynik oznacza większe upośledzenie i mniejszą wydajność.</p>		
<b>Profil bezpieczeństwa</b>				
Bezpieczeństwo	True North	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2021] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie 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><b>Związek z badanym lekiem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem;</li> <li>• związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem;</li> <li>• możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem;</li> <li>• prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem;</li> <li>• definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</li> </ul> <p><b>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</b></p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</li> <li>• 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</li> <li>• 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5. – śmiertelny.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><b>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>)</b> definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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"> <li>• umiarkowane;</li> <li>• łagodne.</li> </ul> </li> </ul> <p>W badaniu <i>True North</i> oceniano ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania i zgony które wystąpiły podczas badania.</p>		

---

### **3.6.4. Dodatkowe publikacje**

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

- 2 publikacje EMA [EMA Assesment report, ChPL Zeposia®];
- 1 wpis w bazie ADRReports [ADRReports 2022];
- 1 publikację FDA [FDA 2021];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2022].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 1 rekord opisujący badanie kliniczne, które znajduje się obecnie w fazie rekrutacji chorych. Badanie przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 8.5.

---

## 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

W toku realizacji projektu otrzymano od Wnioskodawcy metaanalizę sieciową [REDACTED]. Wyniki NMA dotyczyły porównania OZA względem leków wskazanych w *Analizie Problemu Decyzyjnego* jako komparatory (tj. INF, WED, UST i TOF). [REDACTED]

[REDACTED] 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 [REDACTED] przeprowadzono poprzez przeszukanie następujących baz informacji medycznej:

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

[REDACTED]



## 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 przeprowadzonej w celu aktualizacji przeglądu wykonanego przez autorów NMA dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu.

## 4.3. Ocena jakości badań

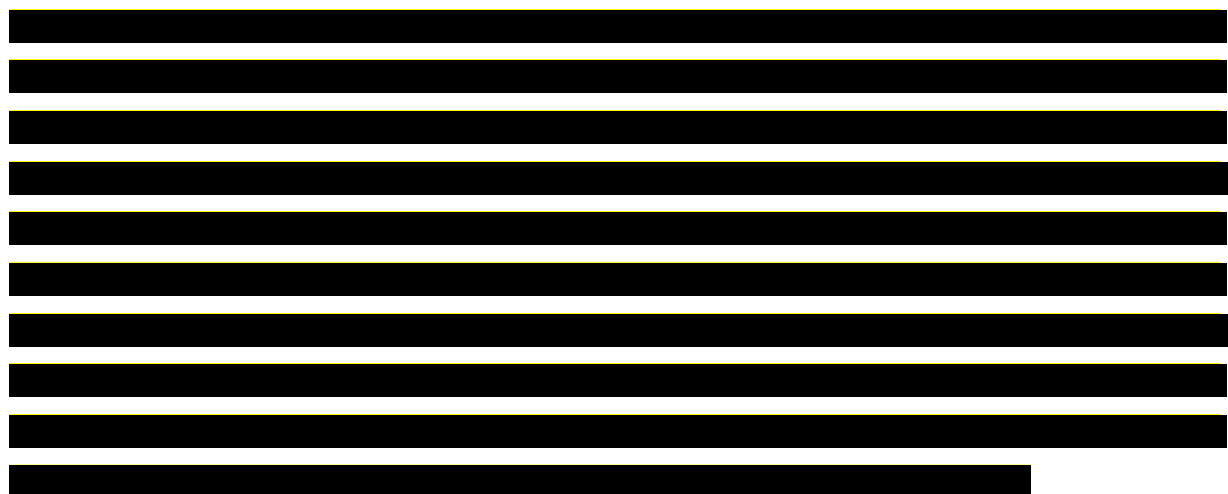
Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2021].

Oceny dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu.

W załączniku 8.12 przedstawiono wzory skal.

## 4.4. Strategia wyszukiwania



Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase i Medline zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase i Medline

zastosowano dodatkowo deskryptor [embase OR medline]/lim. W bazie The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *All text*).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

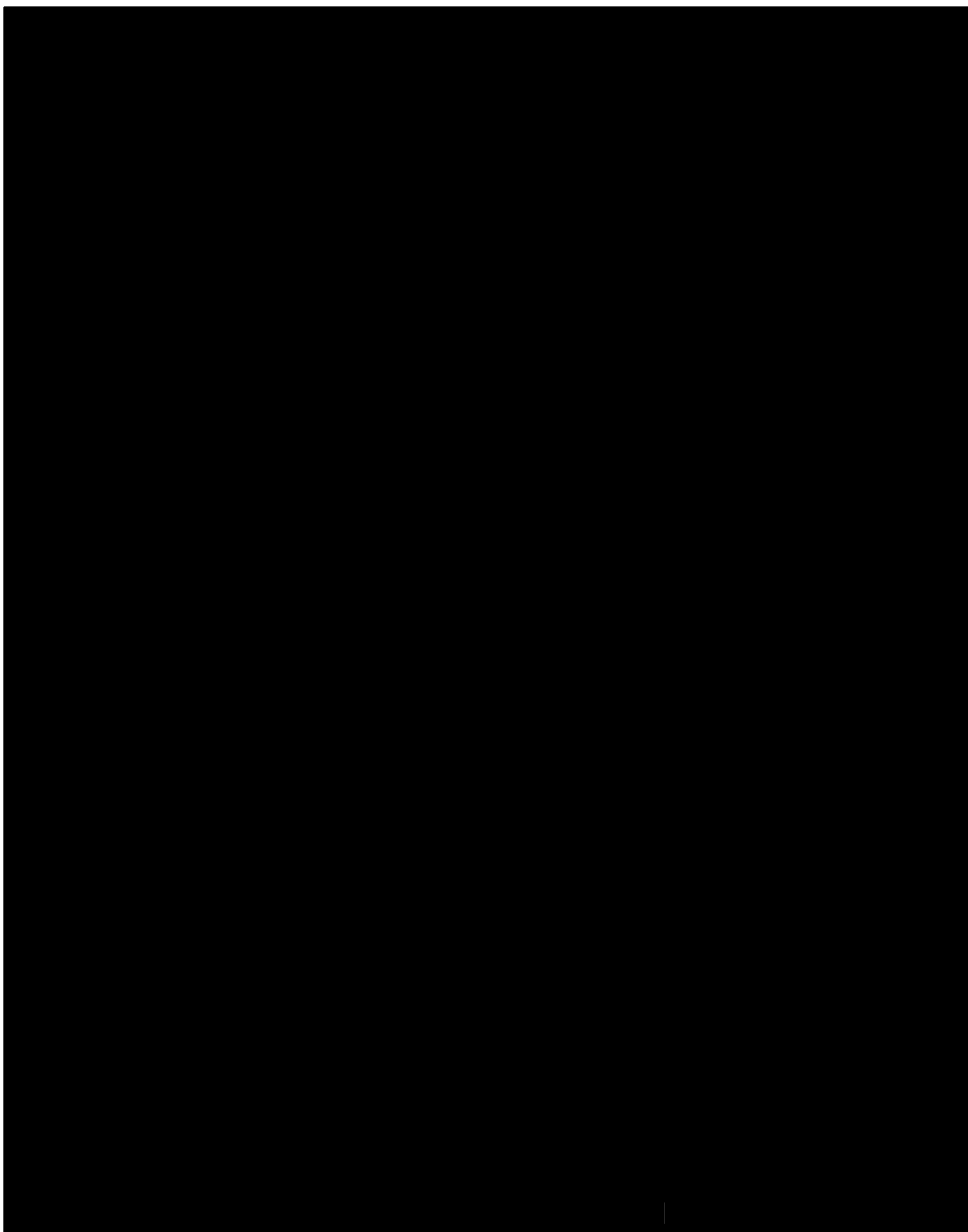
[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

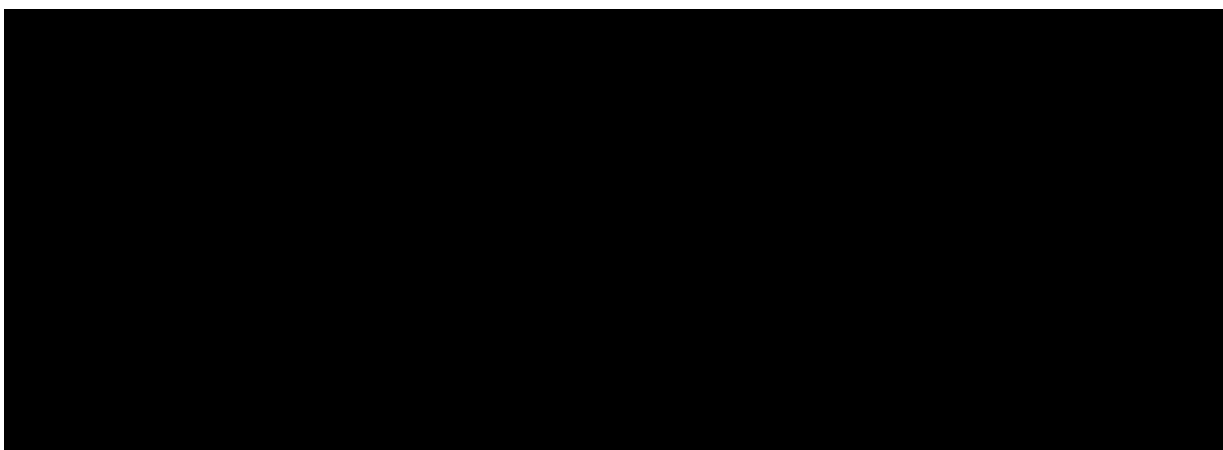
[Redacted text block]



---



---



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

W ramach analizy danych wykonano aktualizację przeglądu

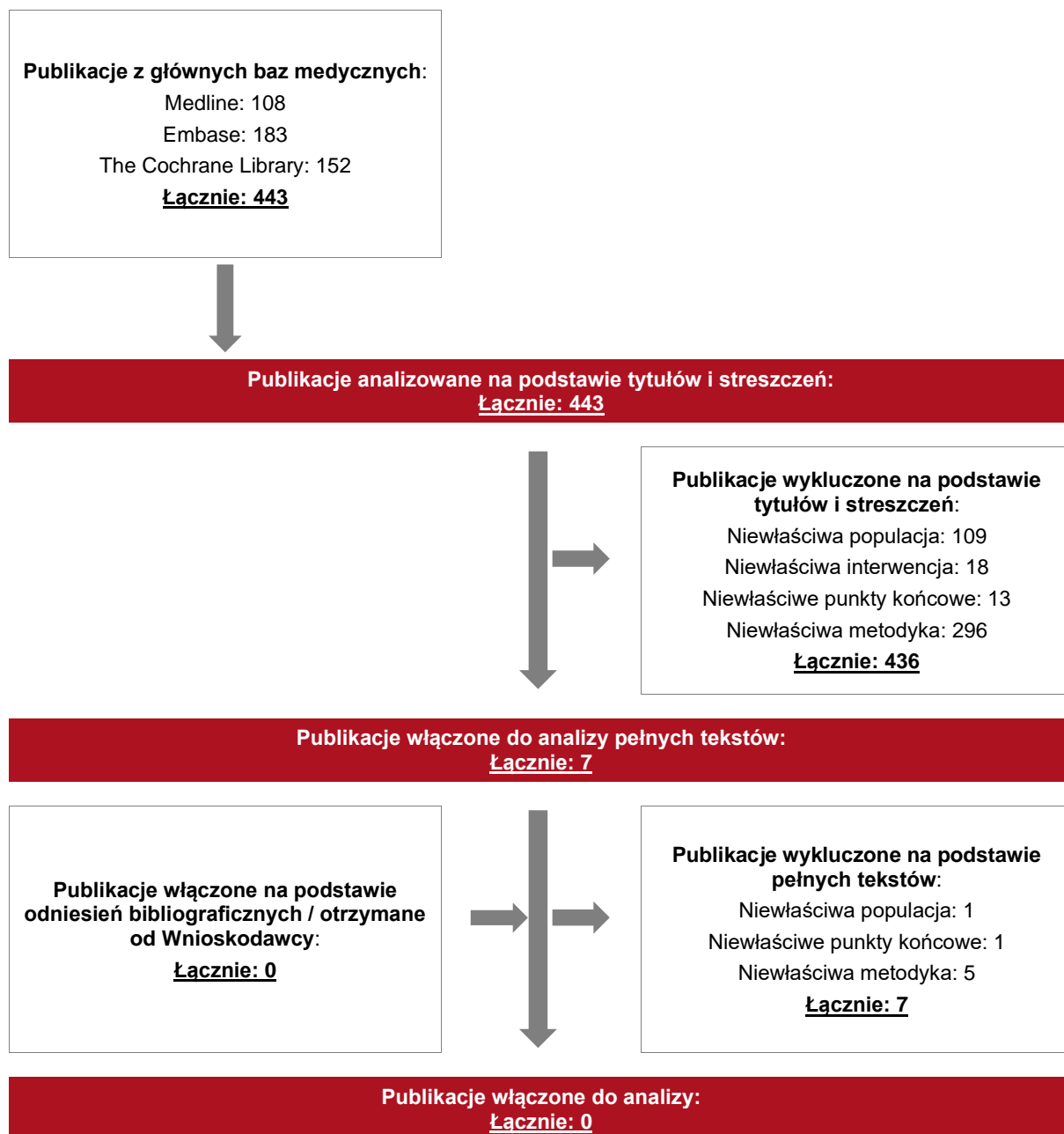
W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 443 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

W wyniku wykonanej aktualizacji przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do analizy, tym samym uznano przegląd systematyczny wykonany w ramach dokumentu jako aktualny i zgodny z obowiązującym stanem wiedzy.

Poniżej przedstawiono diagram PRISMA dla przeprowadzonej na potrzeby niniejszej analizy aktualizacji ww. przeglądu (**Rysunek 4**). Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w rozdziale 8.11.

Rysunek 4.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie pośrednie (NMA) – aktualizacja przeglądu systematycznego





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

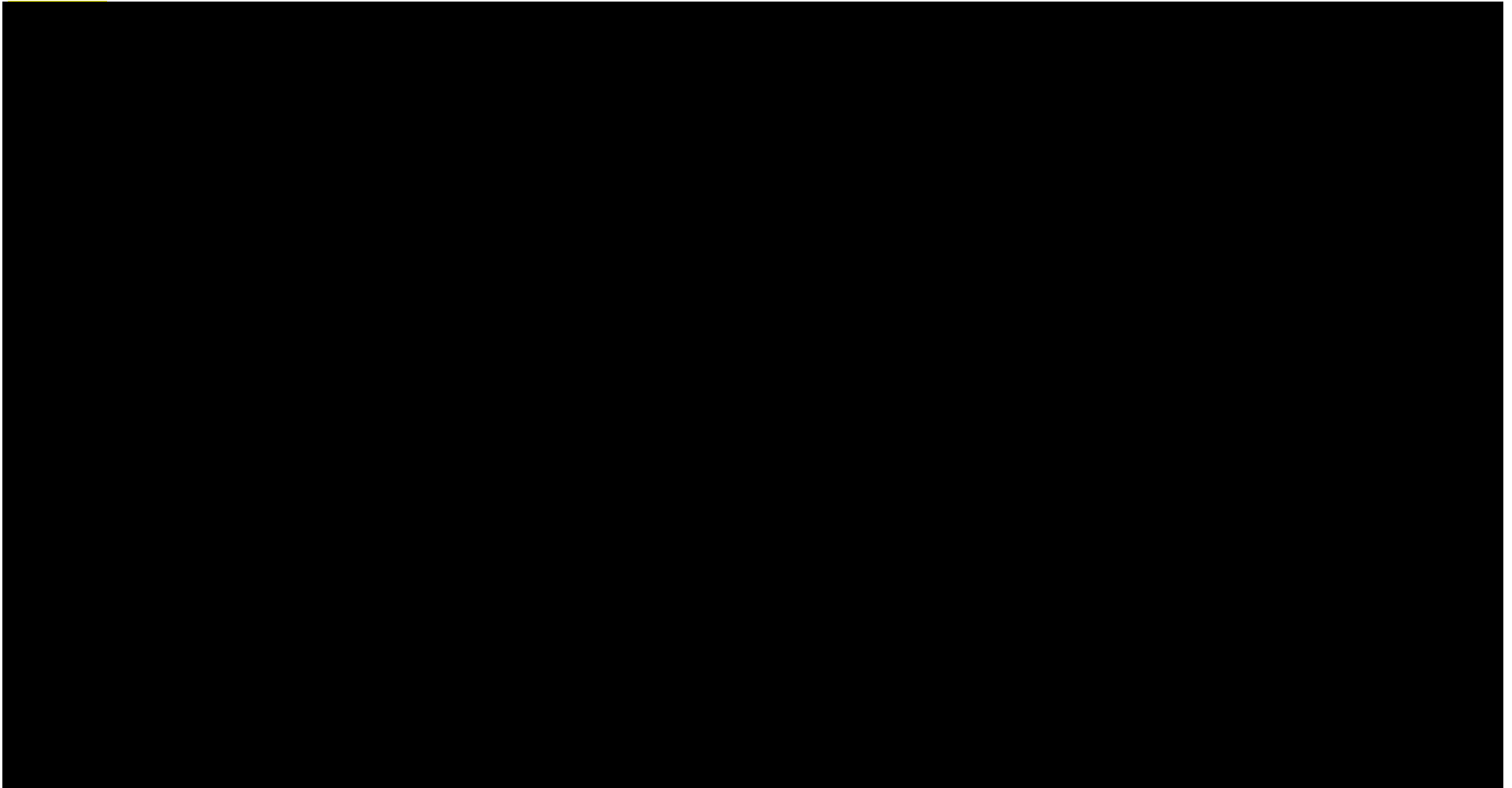
---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

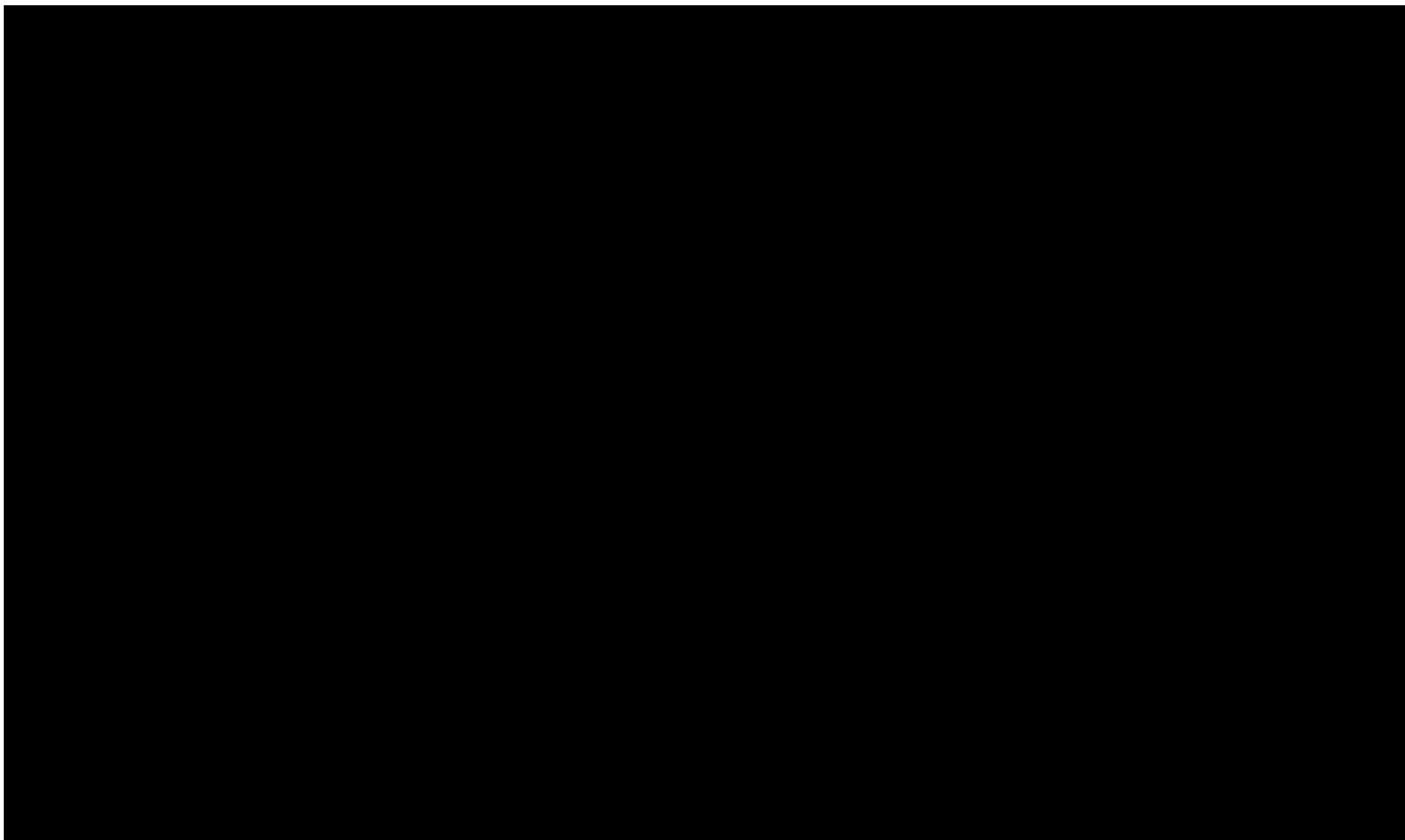
---



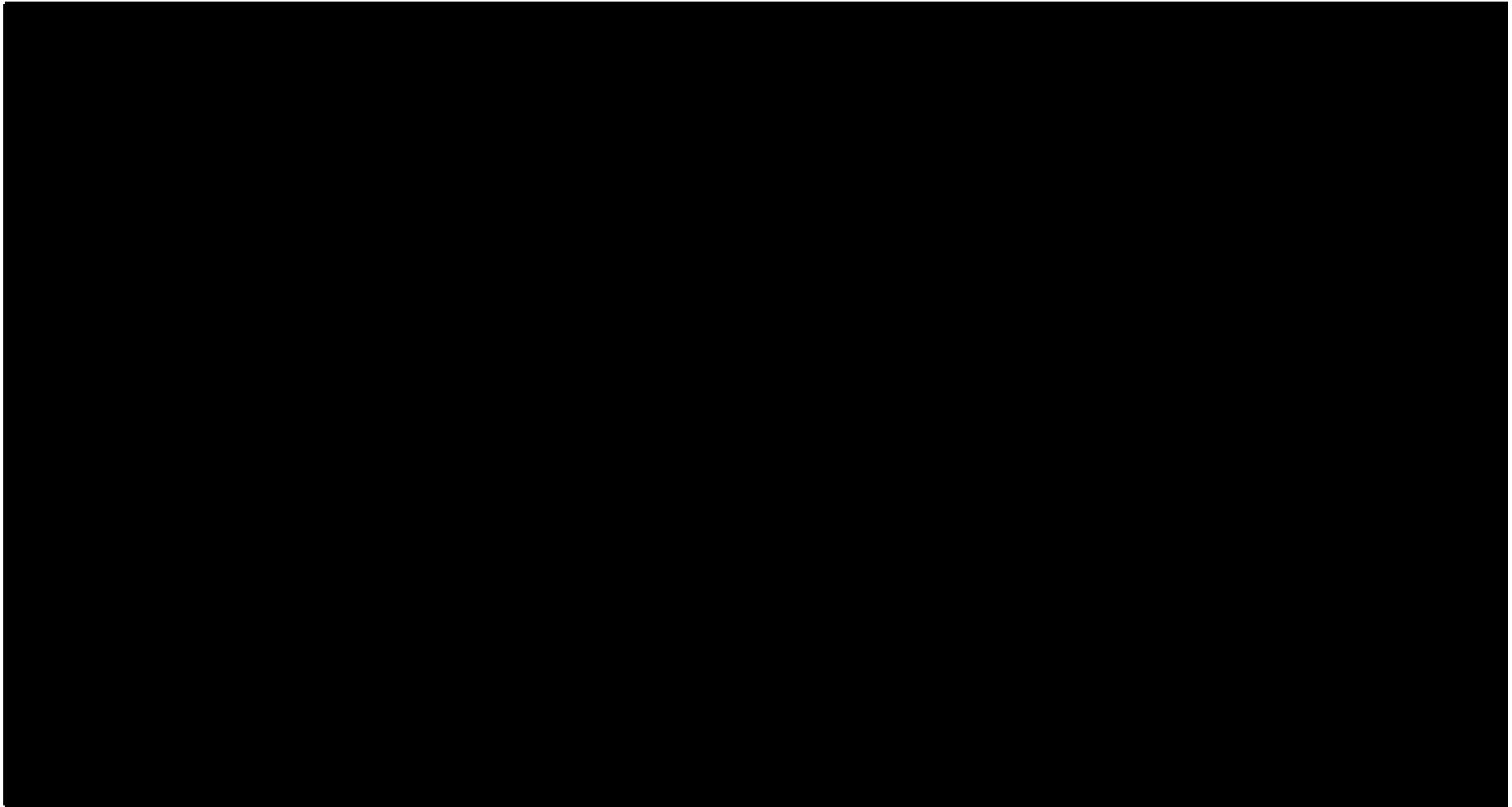
---

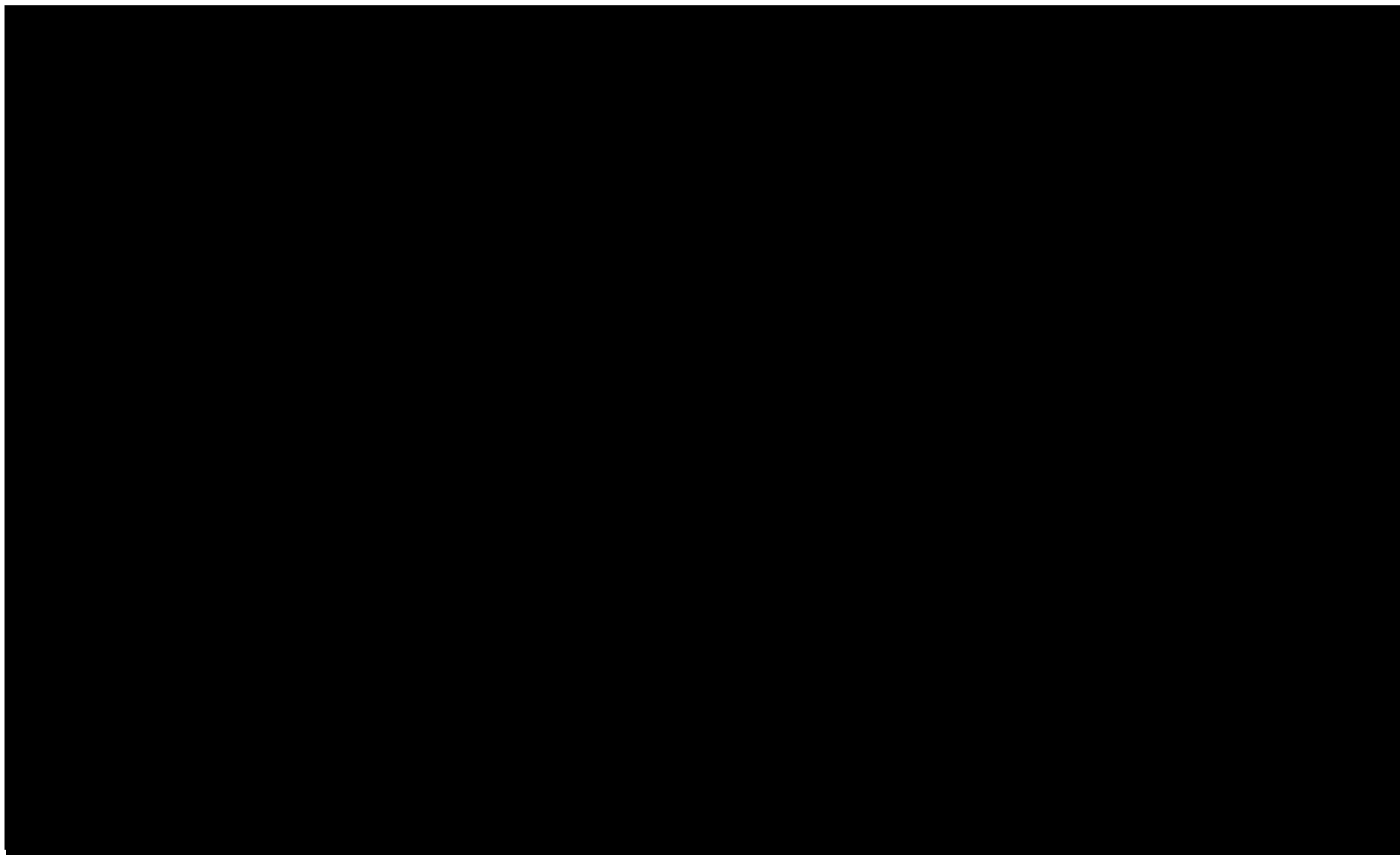
---

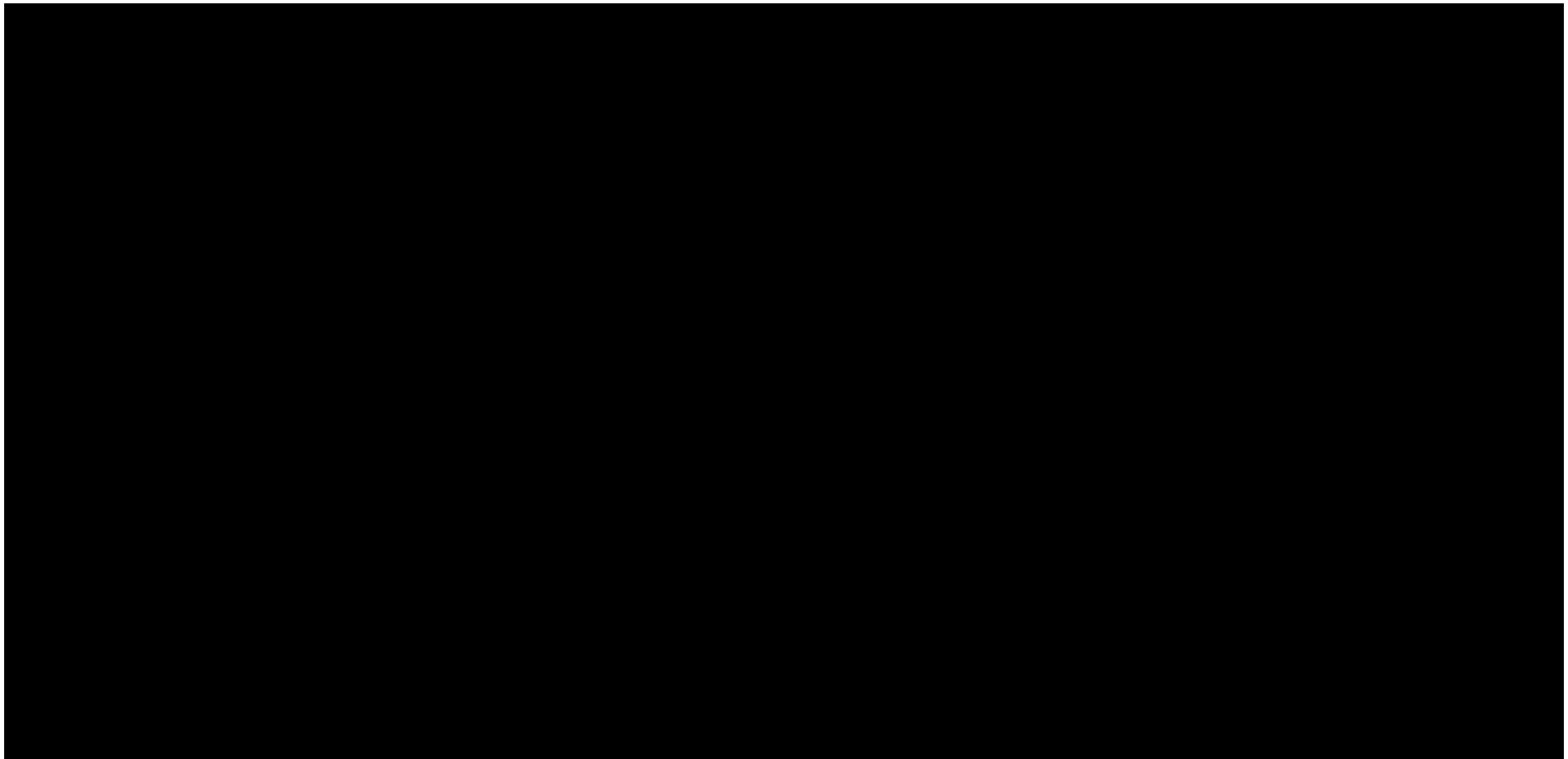
A solid black horizontal bar located at the bottom of the slide, below the footer line, which appears to be redacting text.







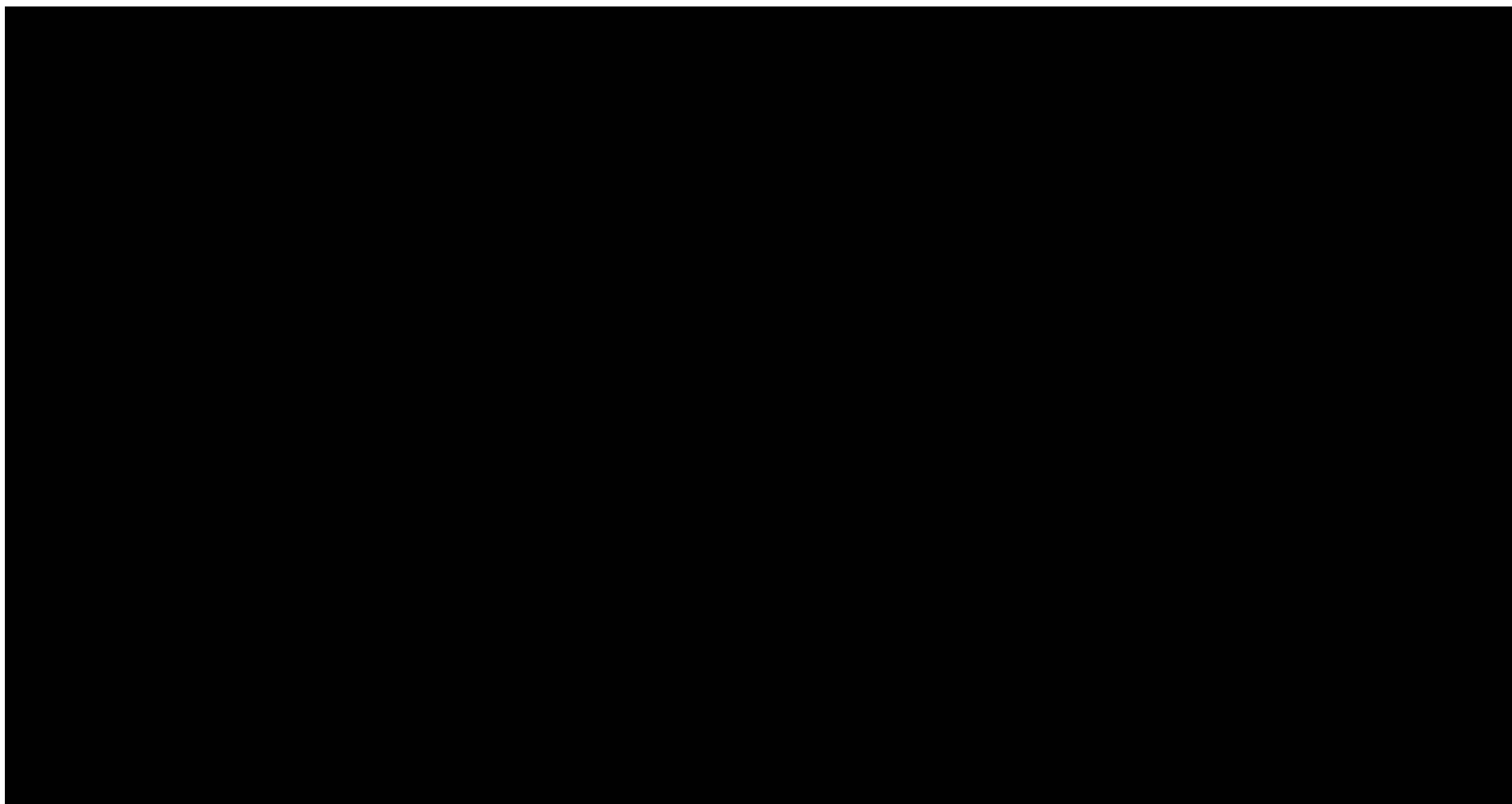




---

[Redacted text block]

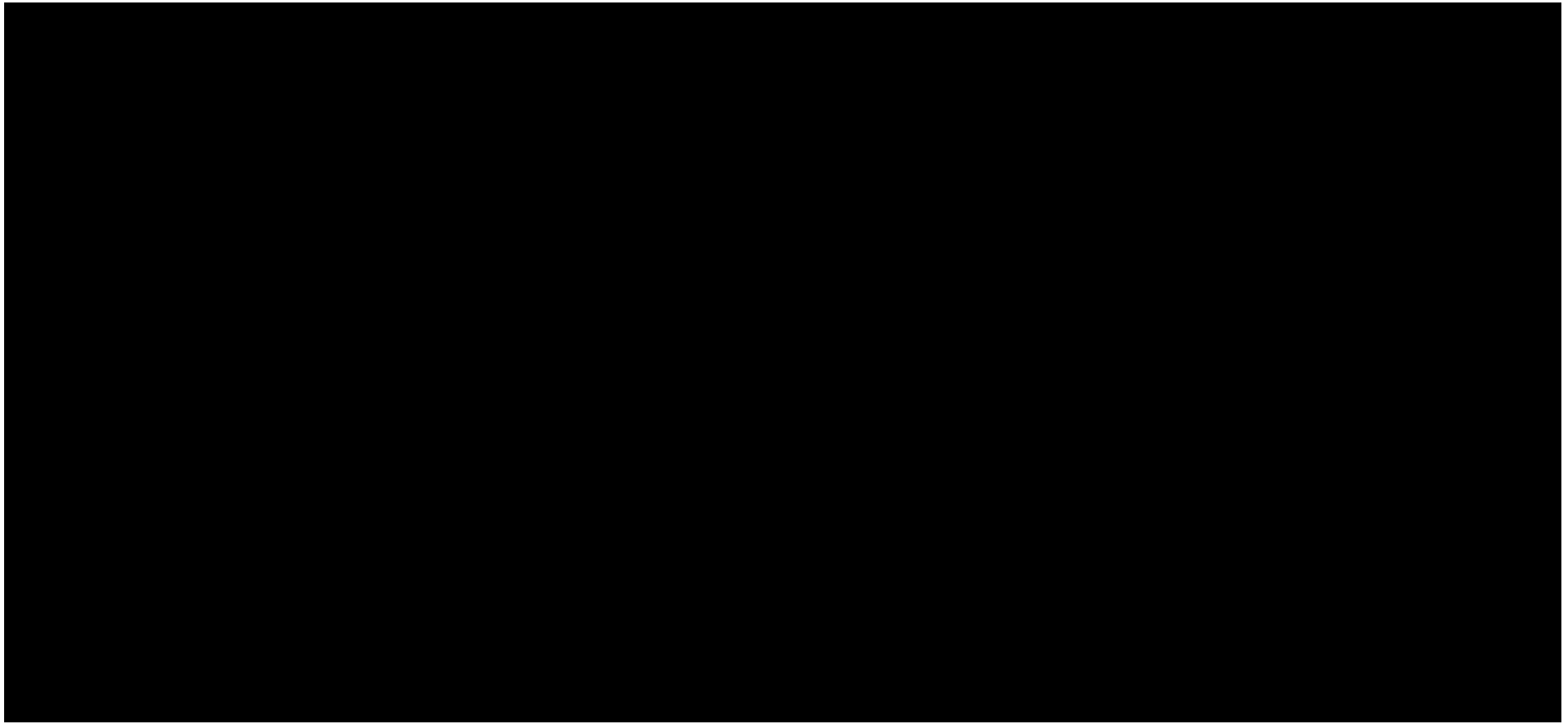
---



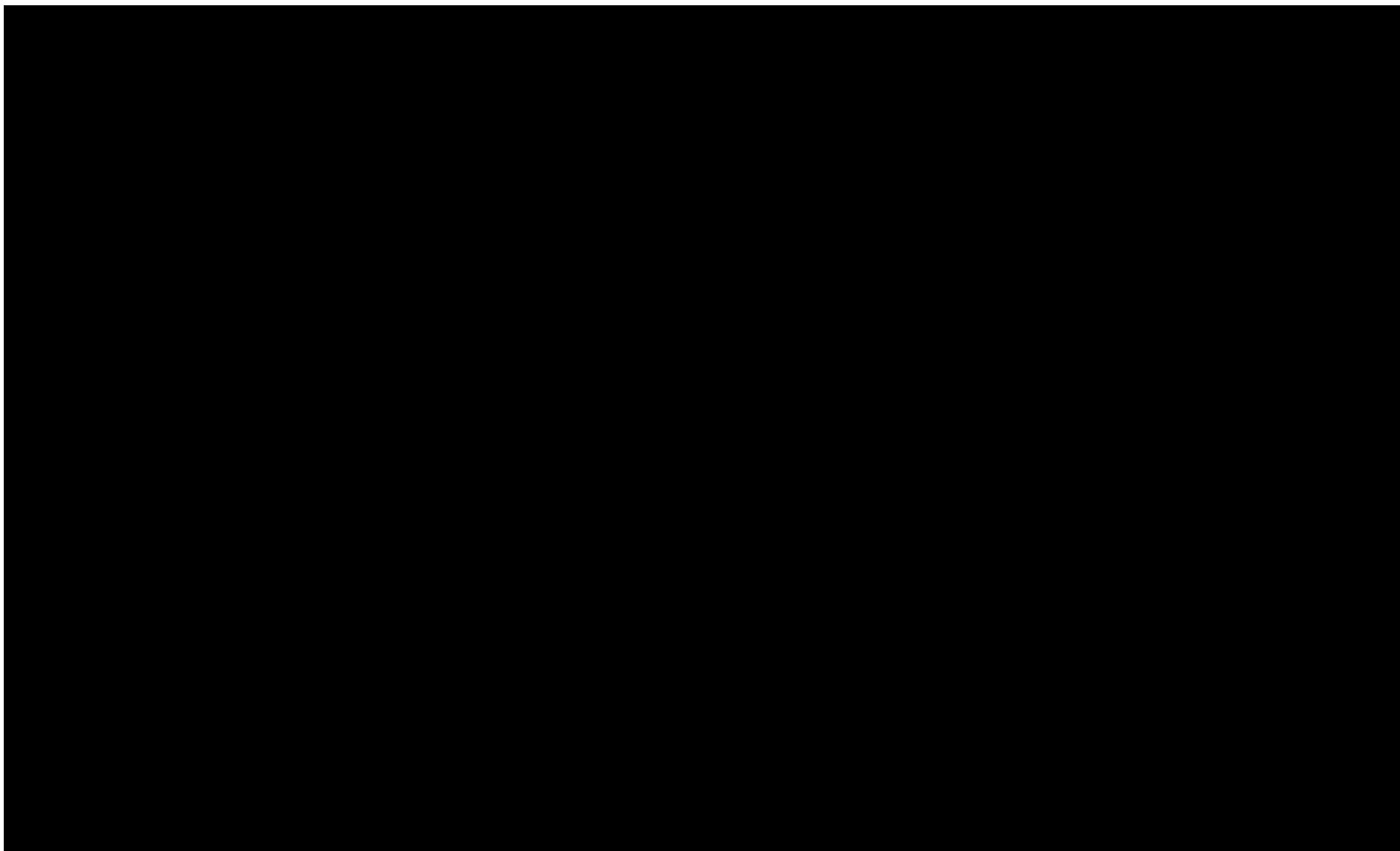
---

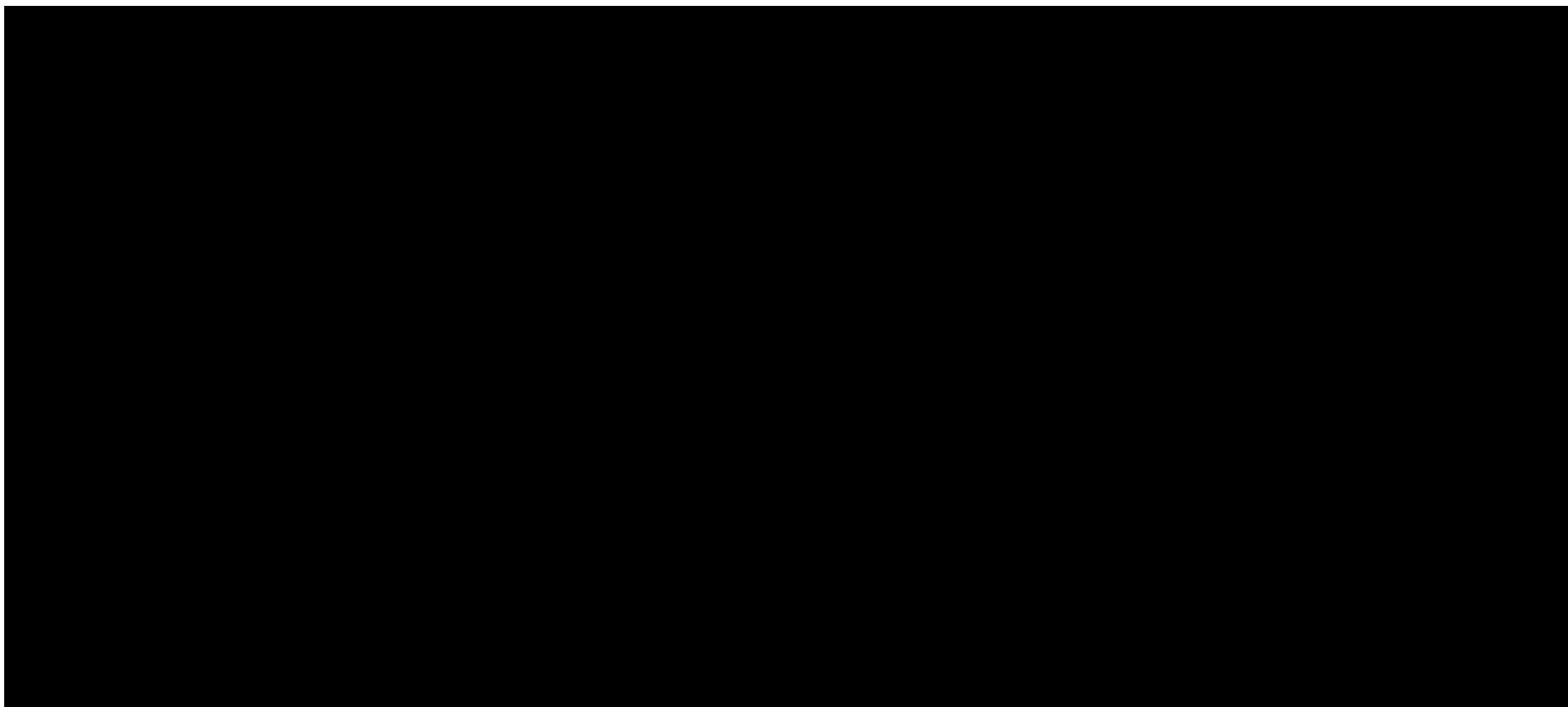
[Redacted text]

---



\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

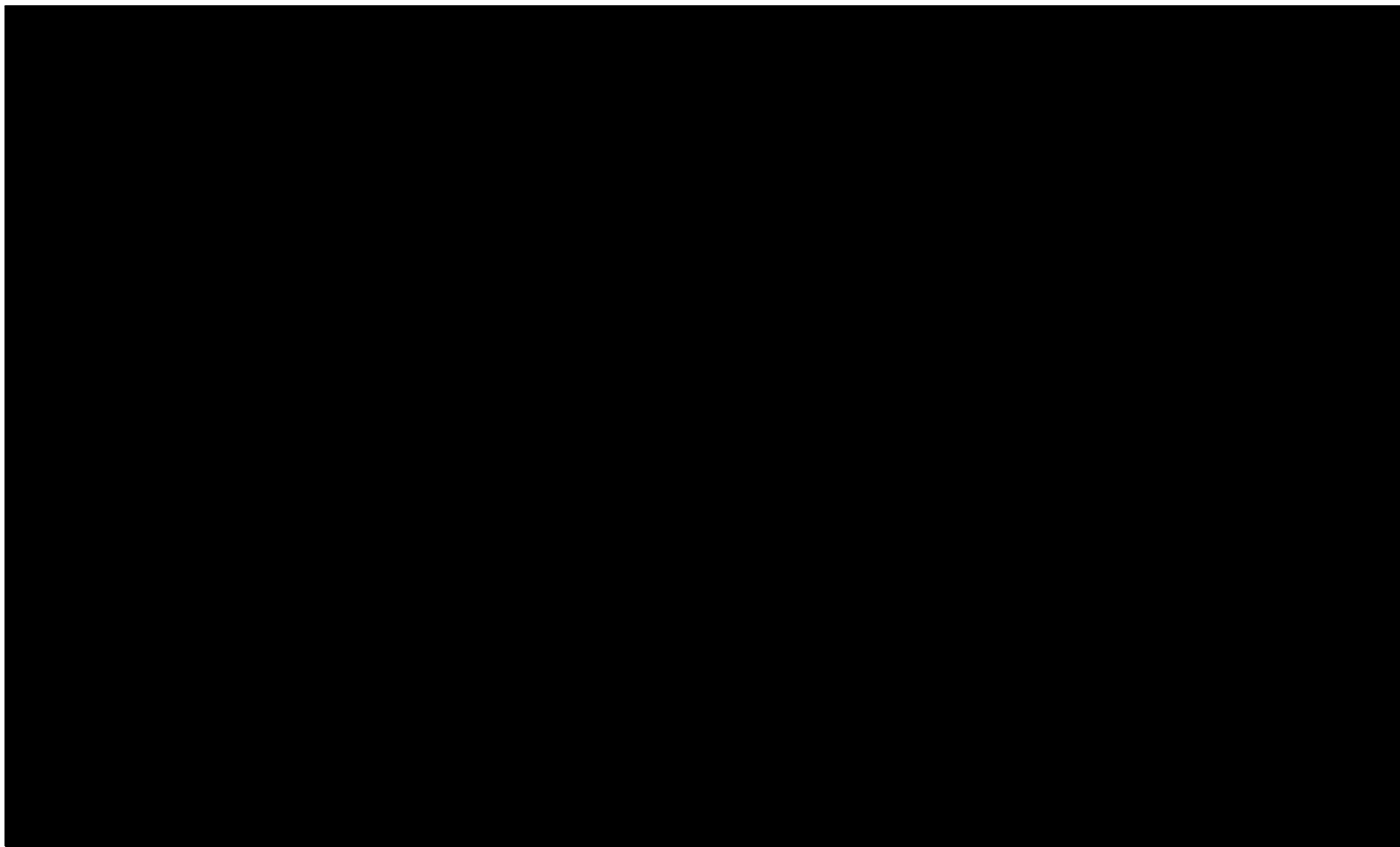




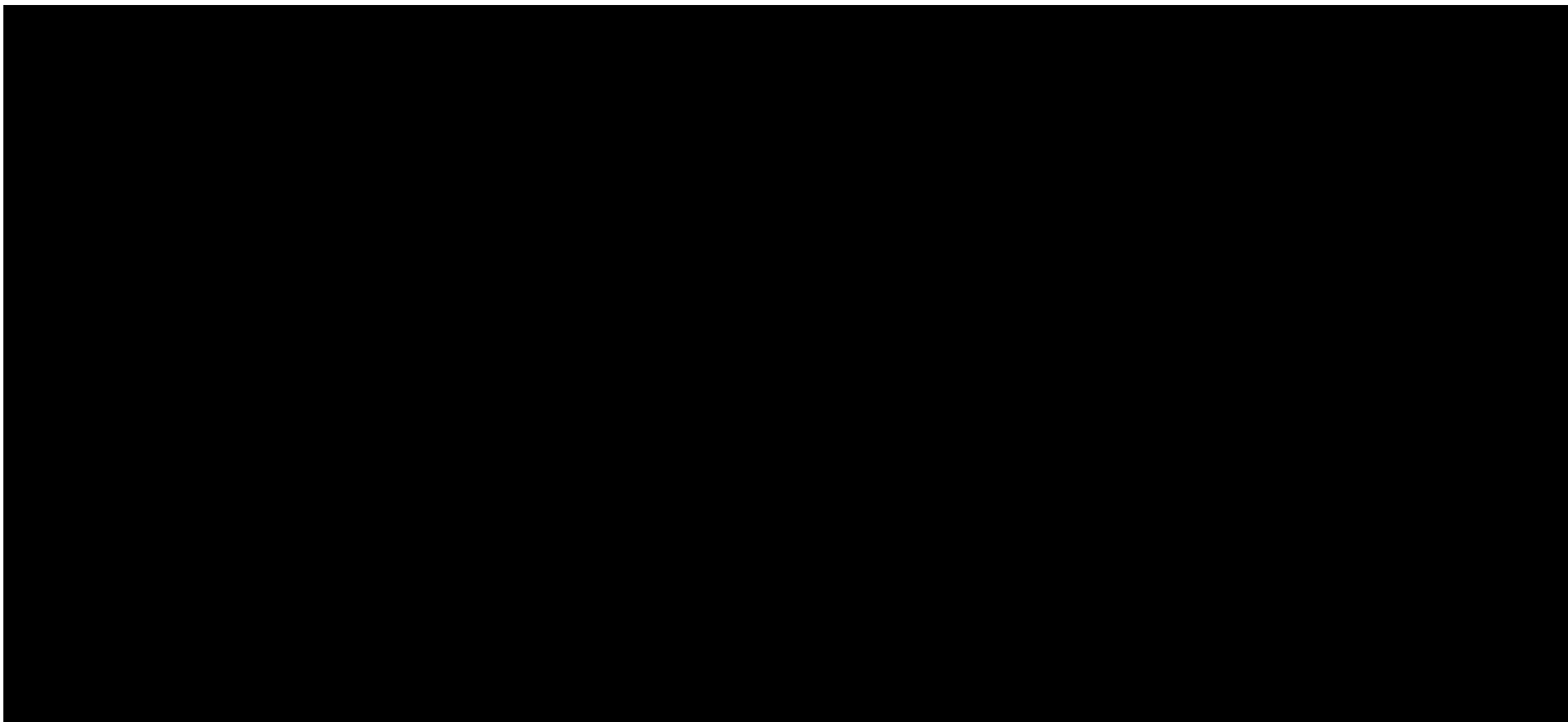
---

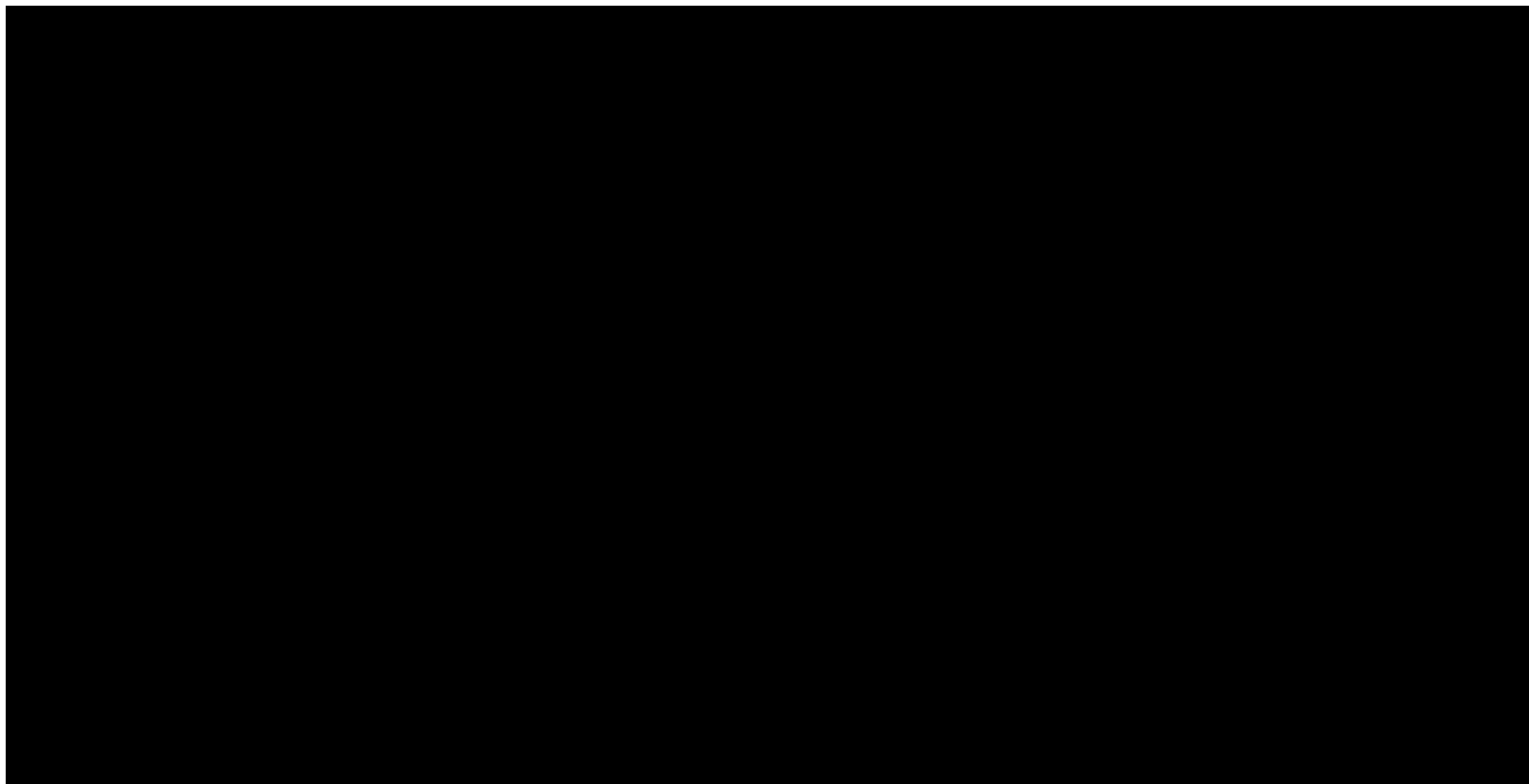
[Redacted text block consisting of several lines of blacked-out text]

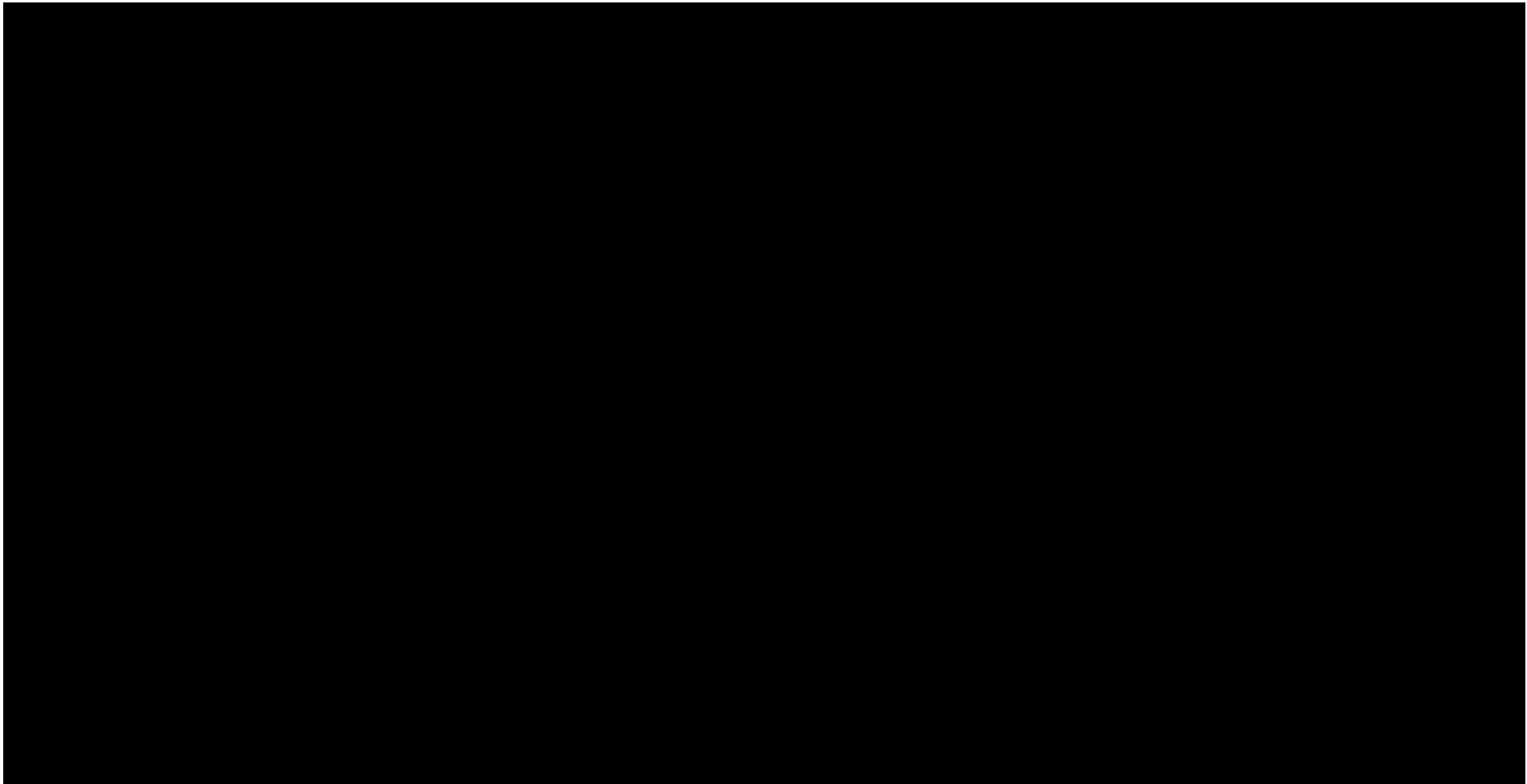
---







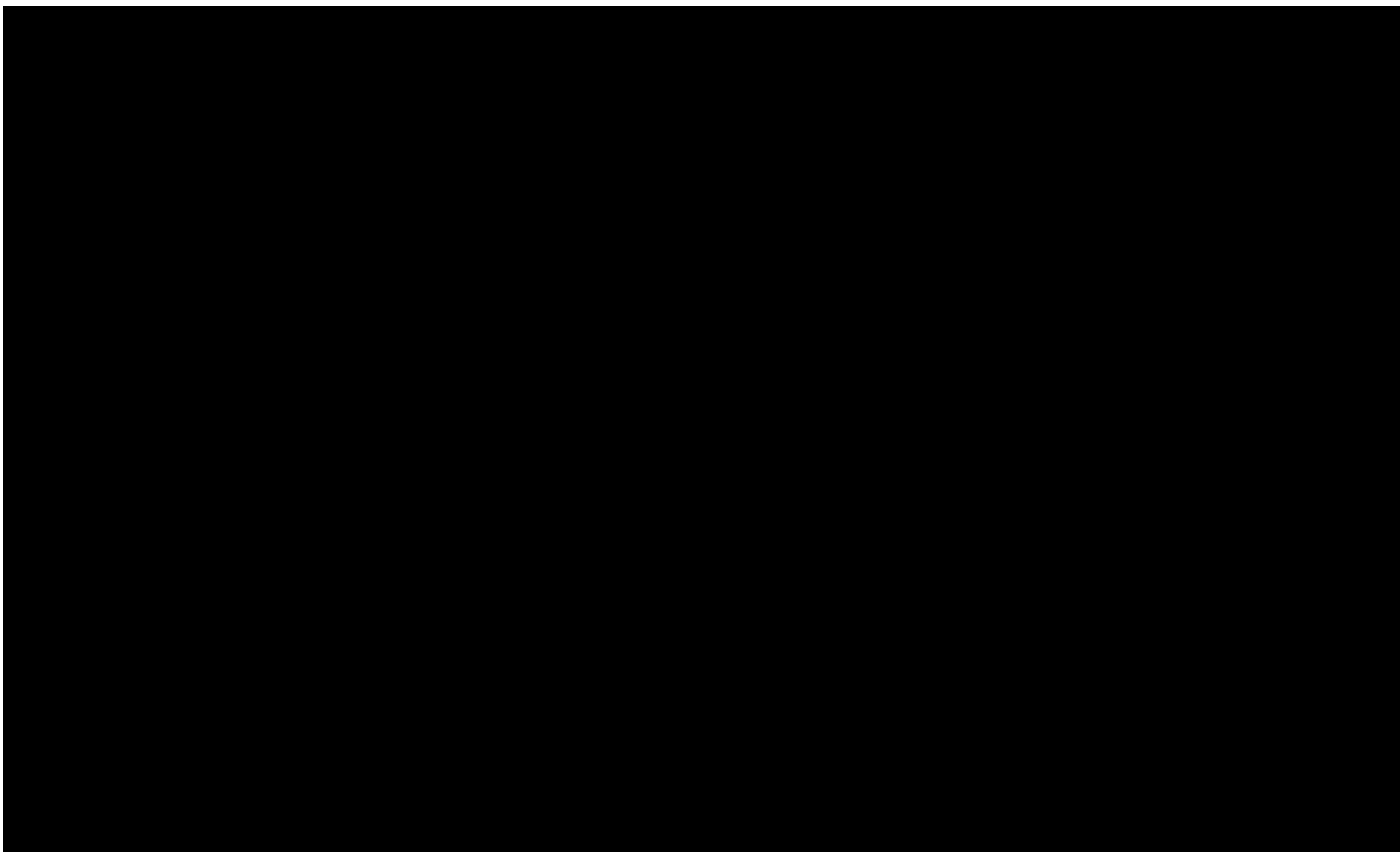


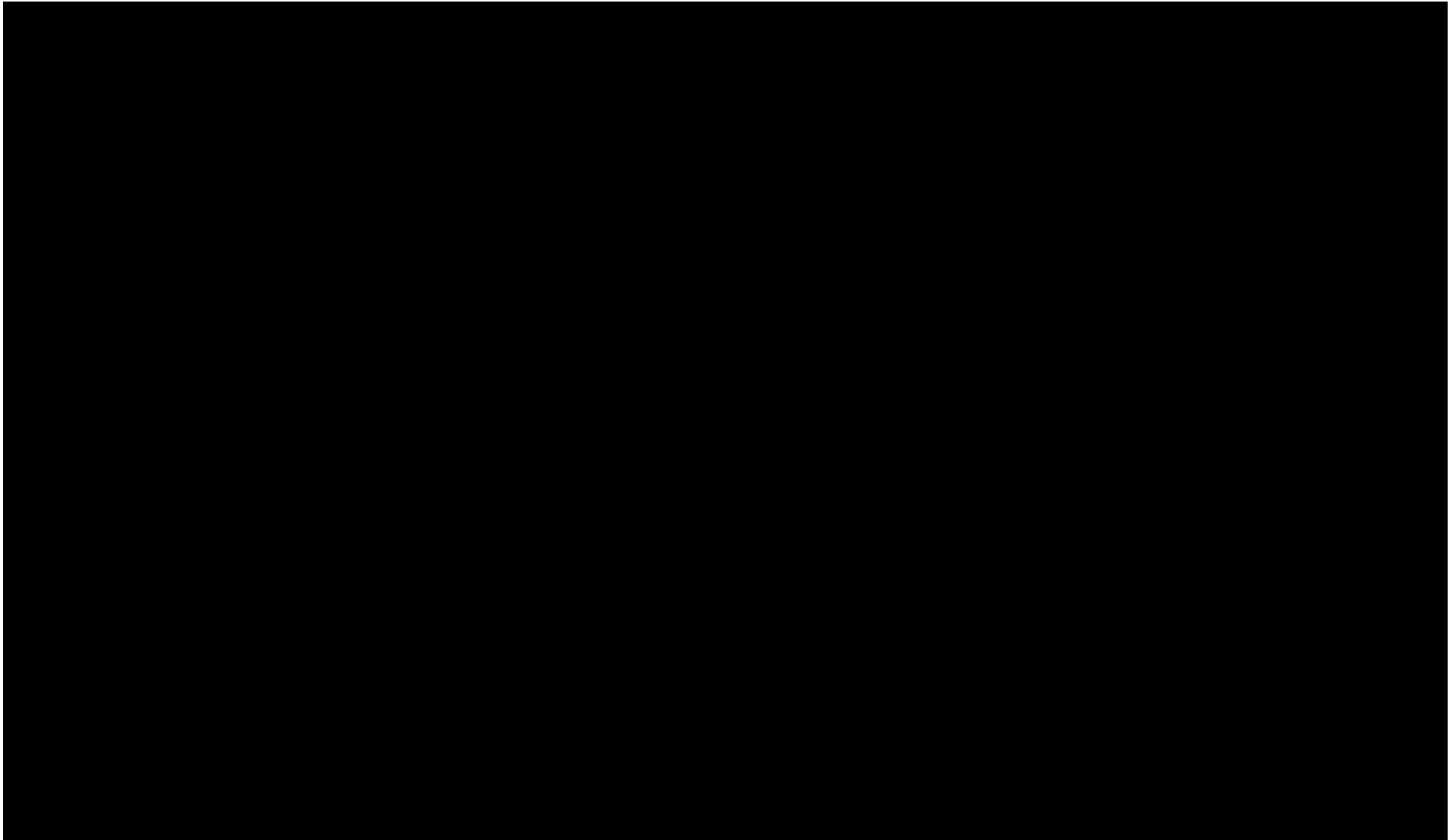


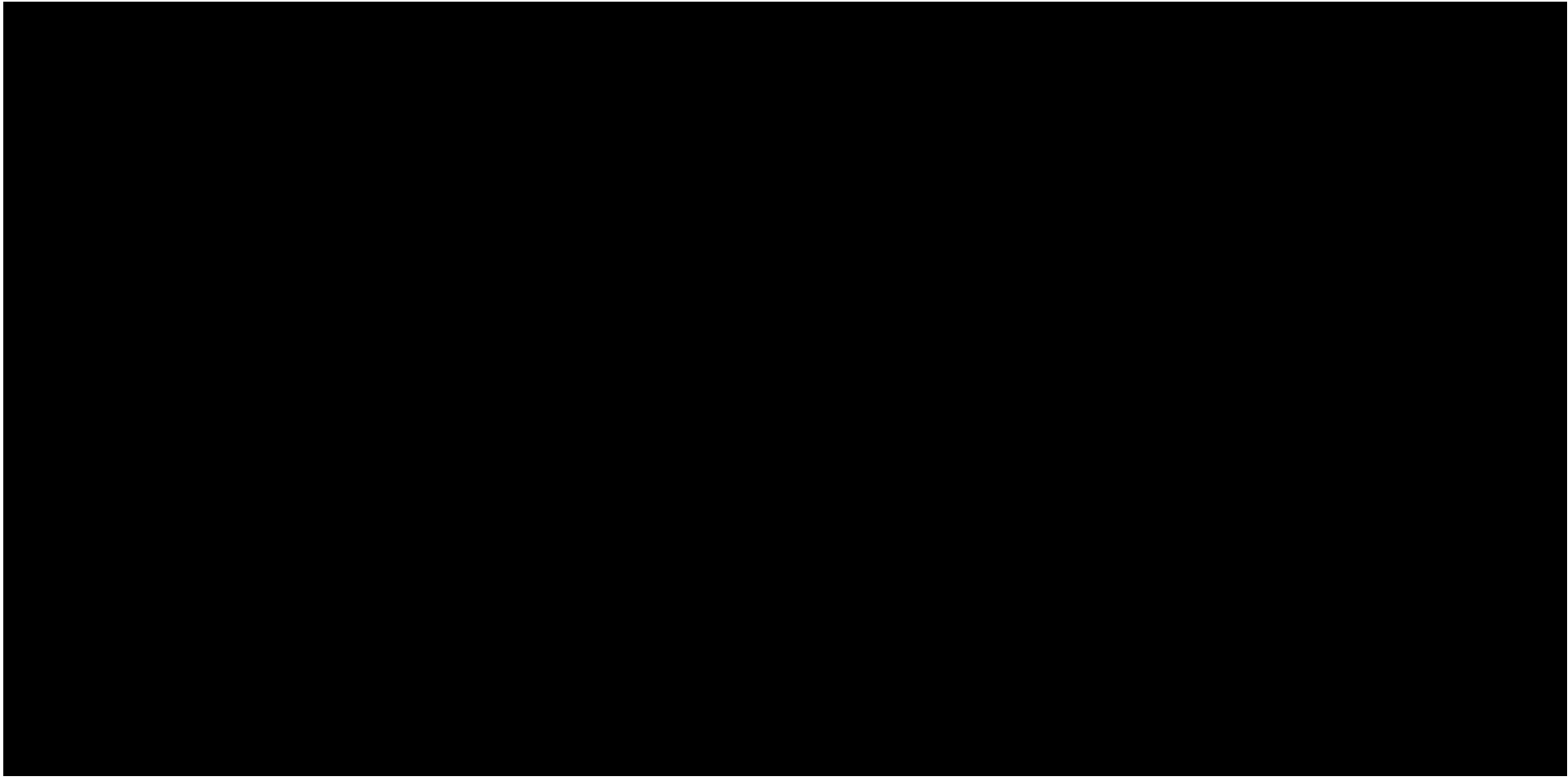
---

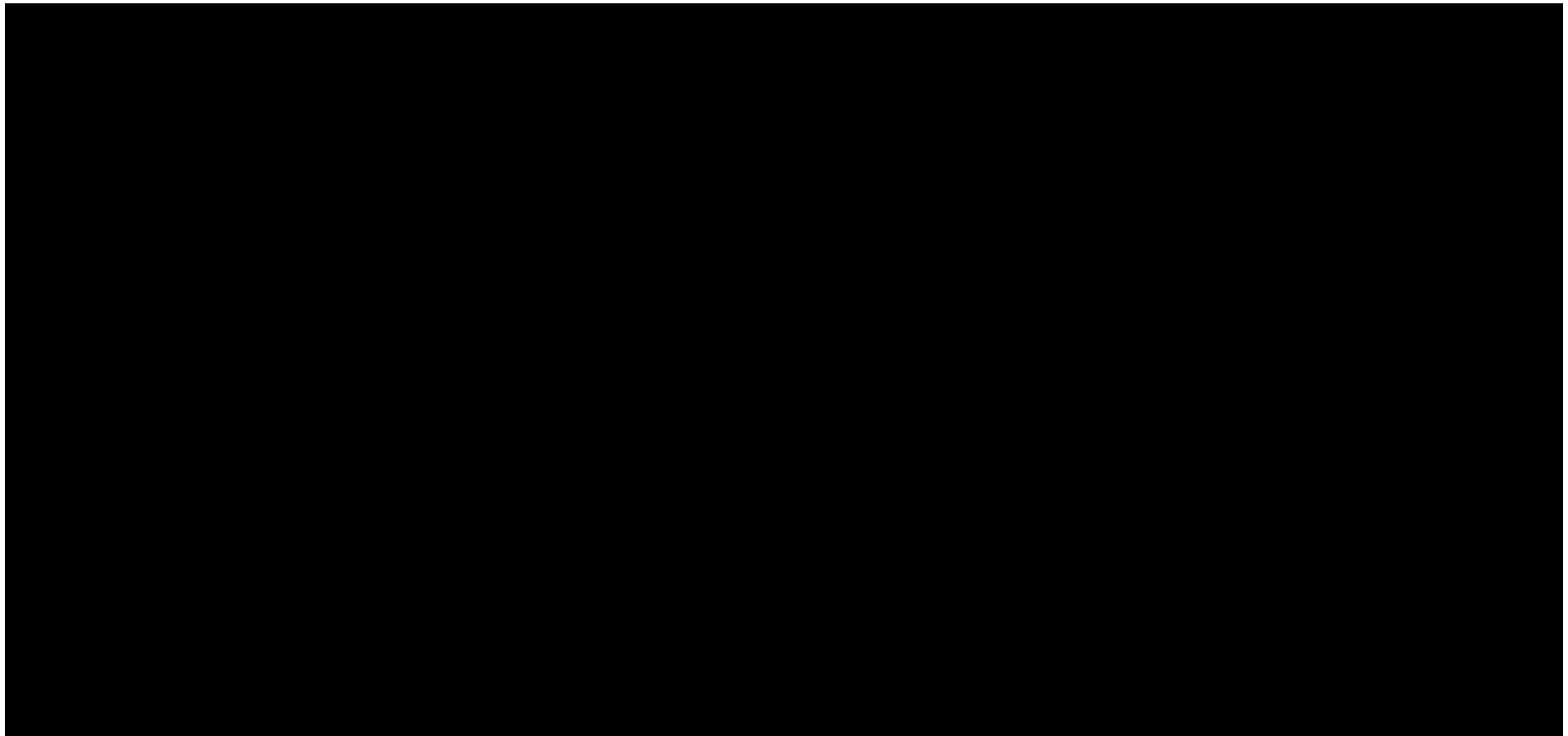
[Redacted text block]

---

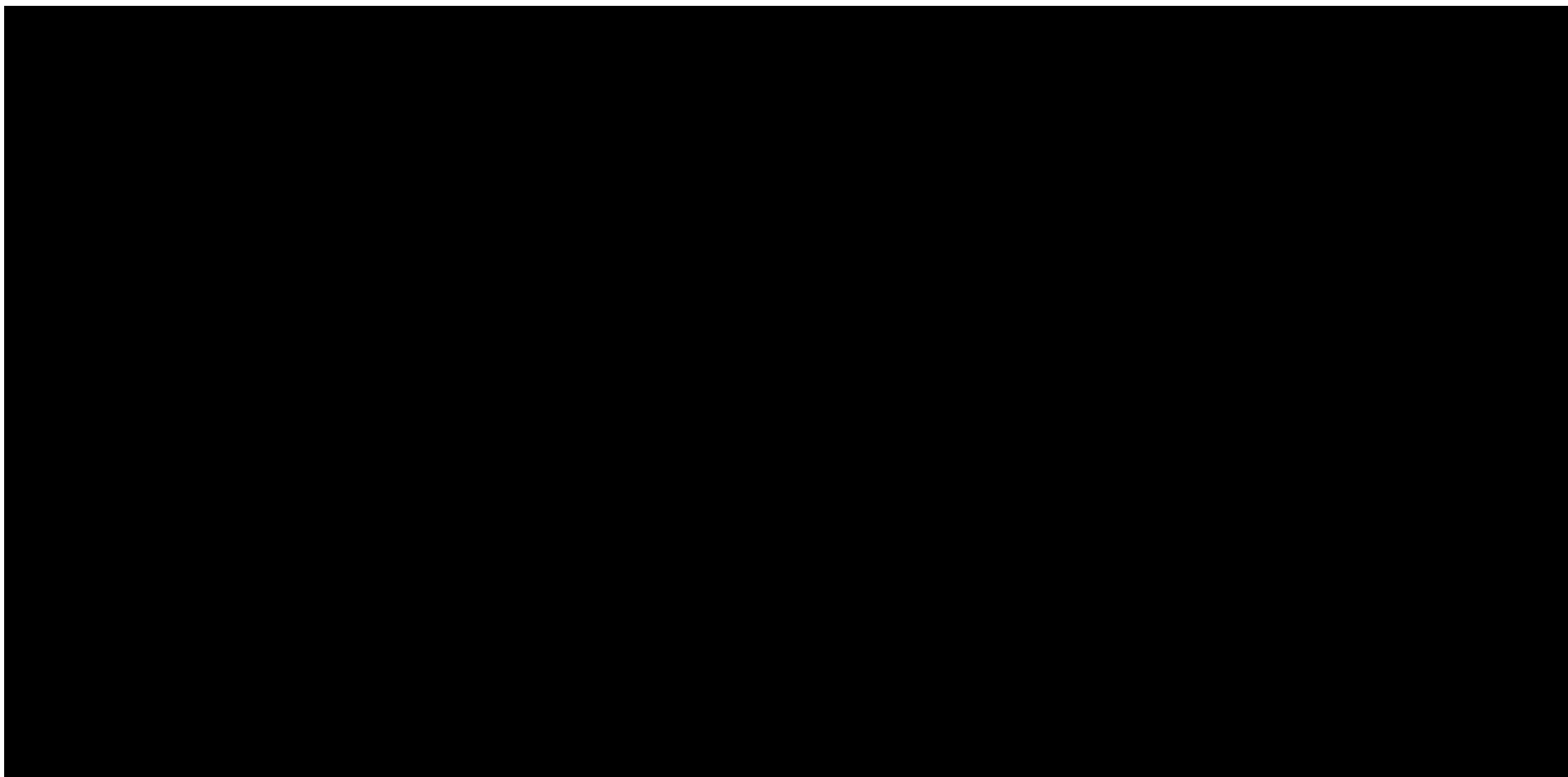




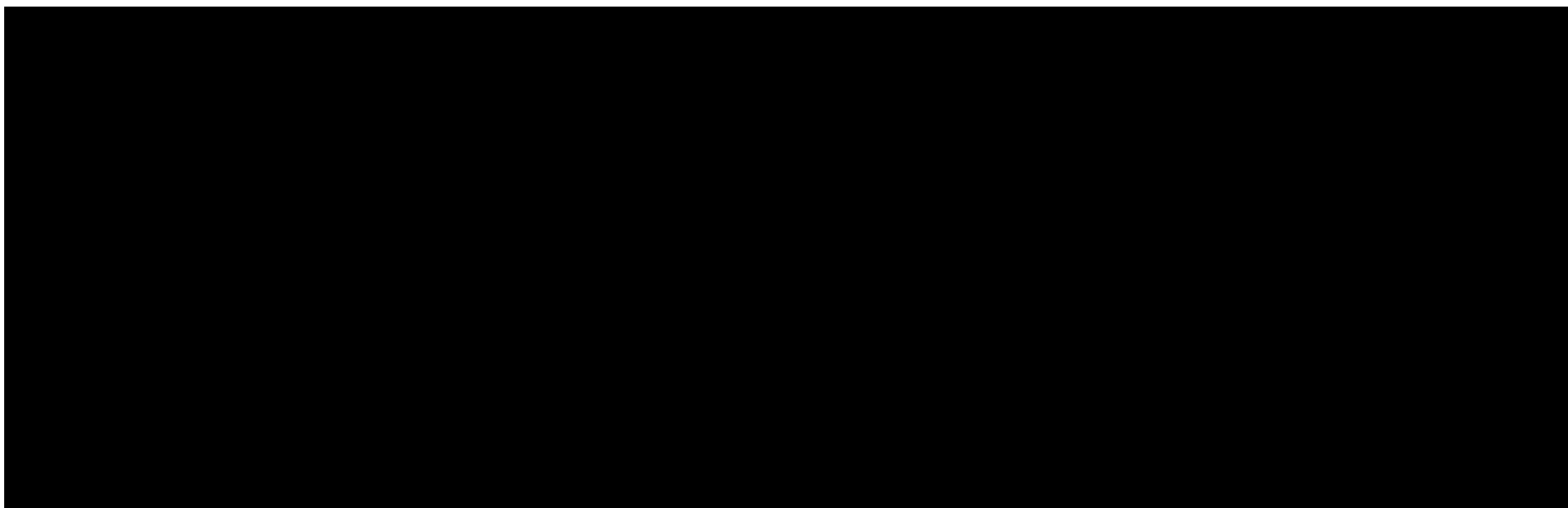




\_\_\_\_\_  
[Redacted text block consisting of several lines of blacked-out text]



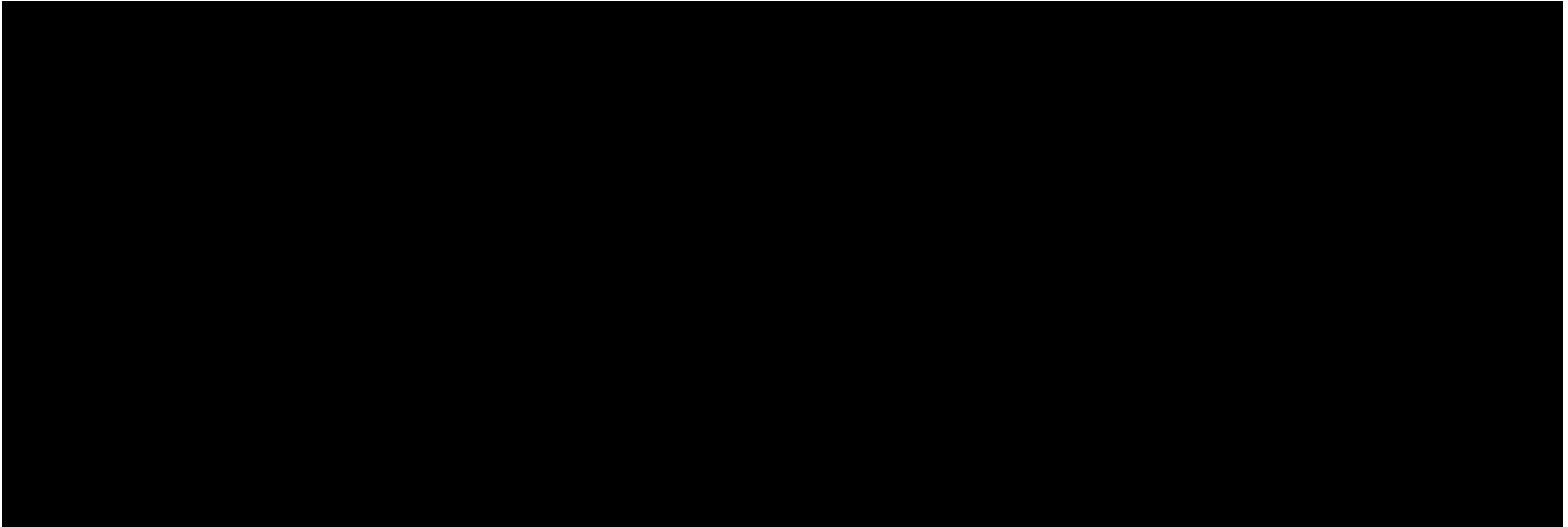




---

[Redacted text block]

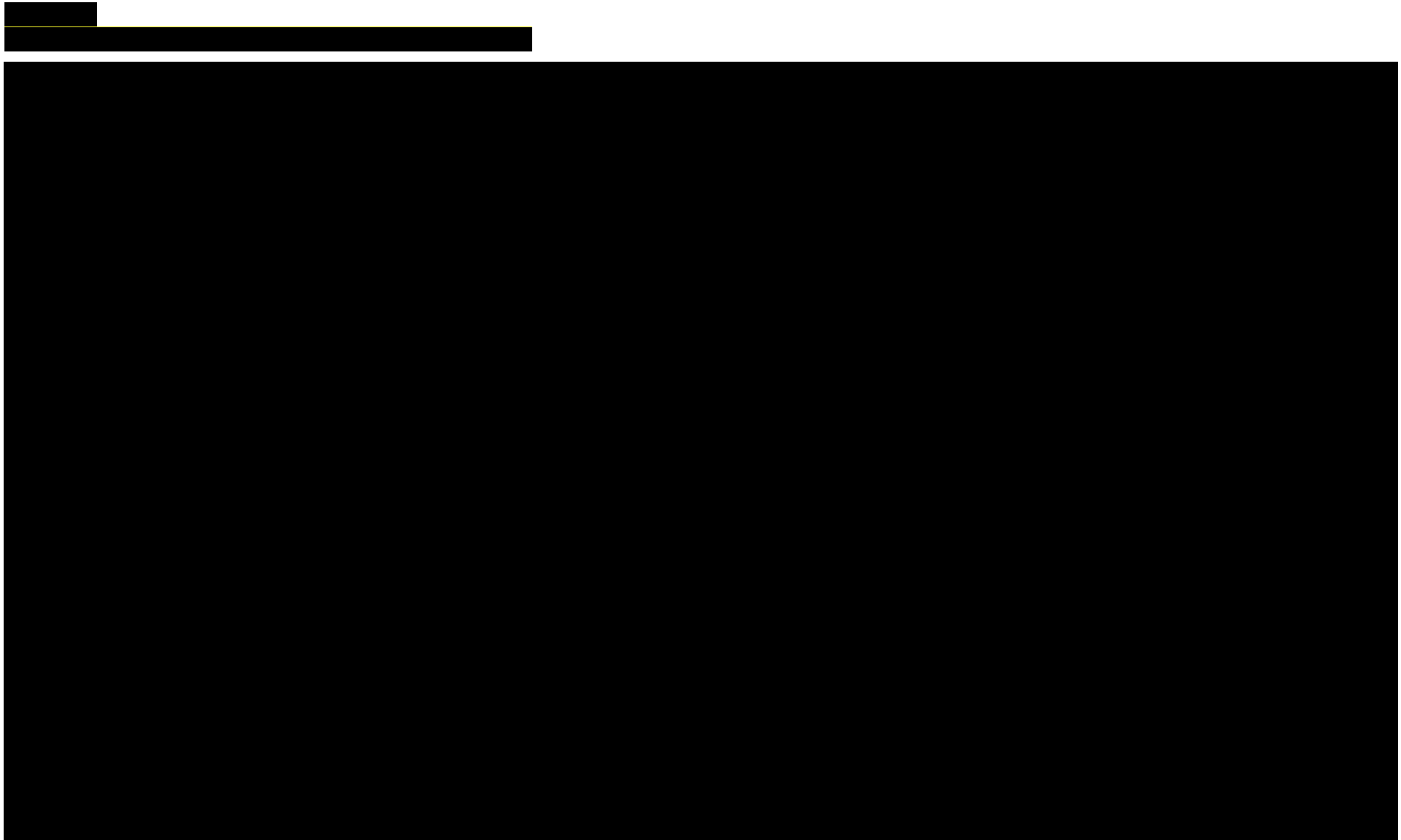
---

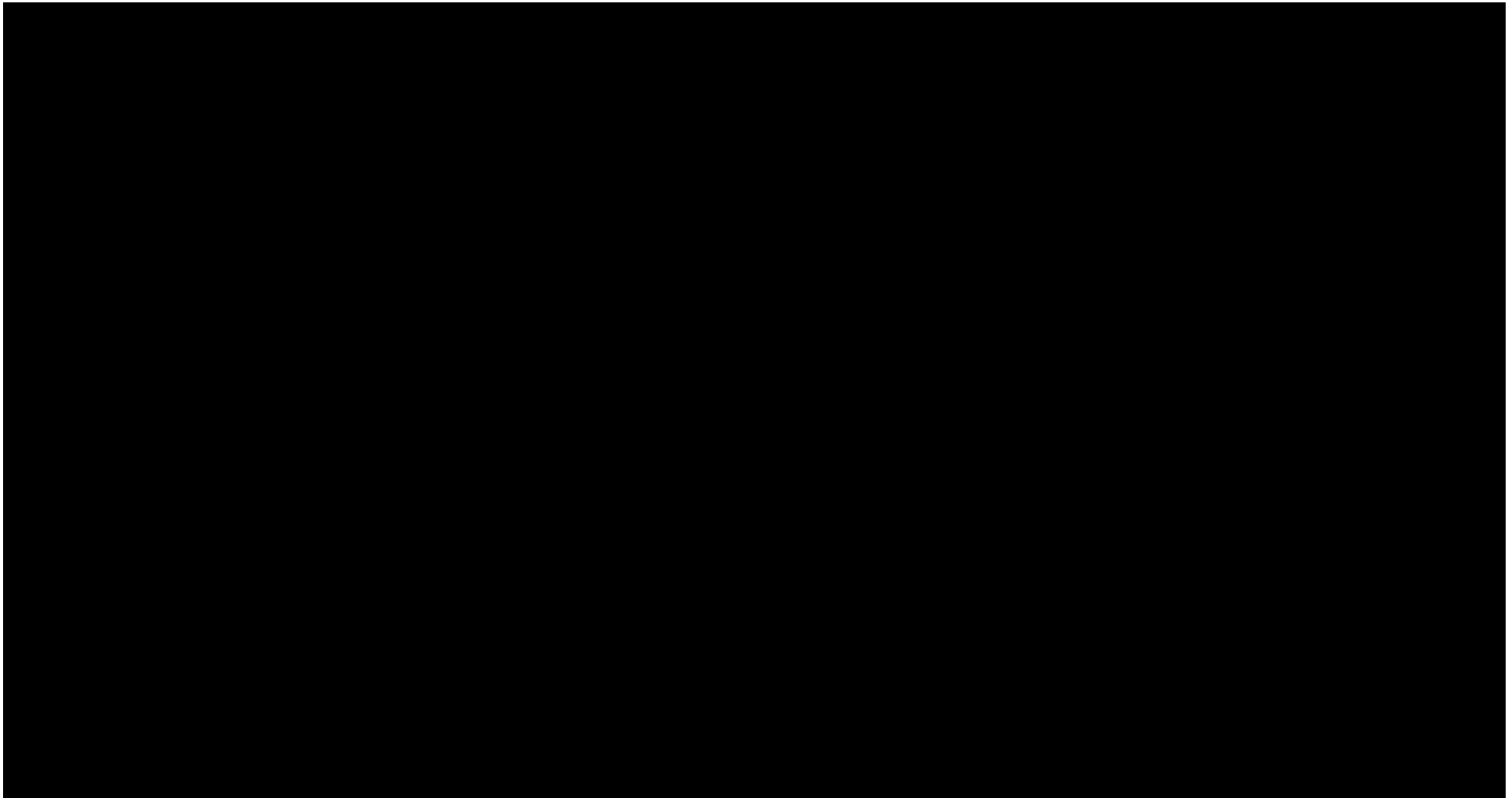


---

[Redacted text block]

---

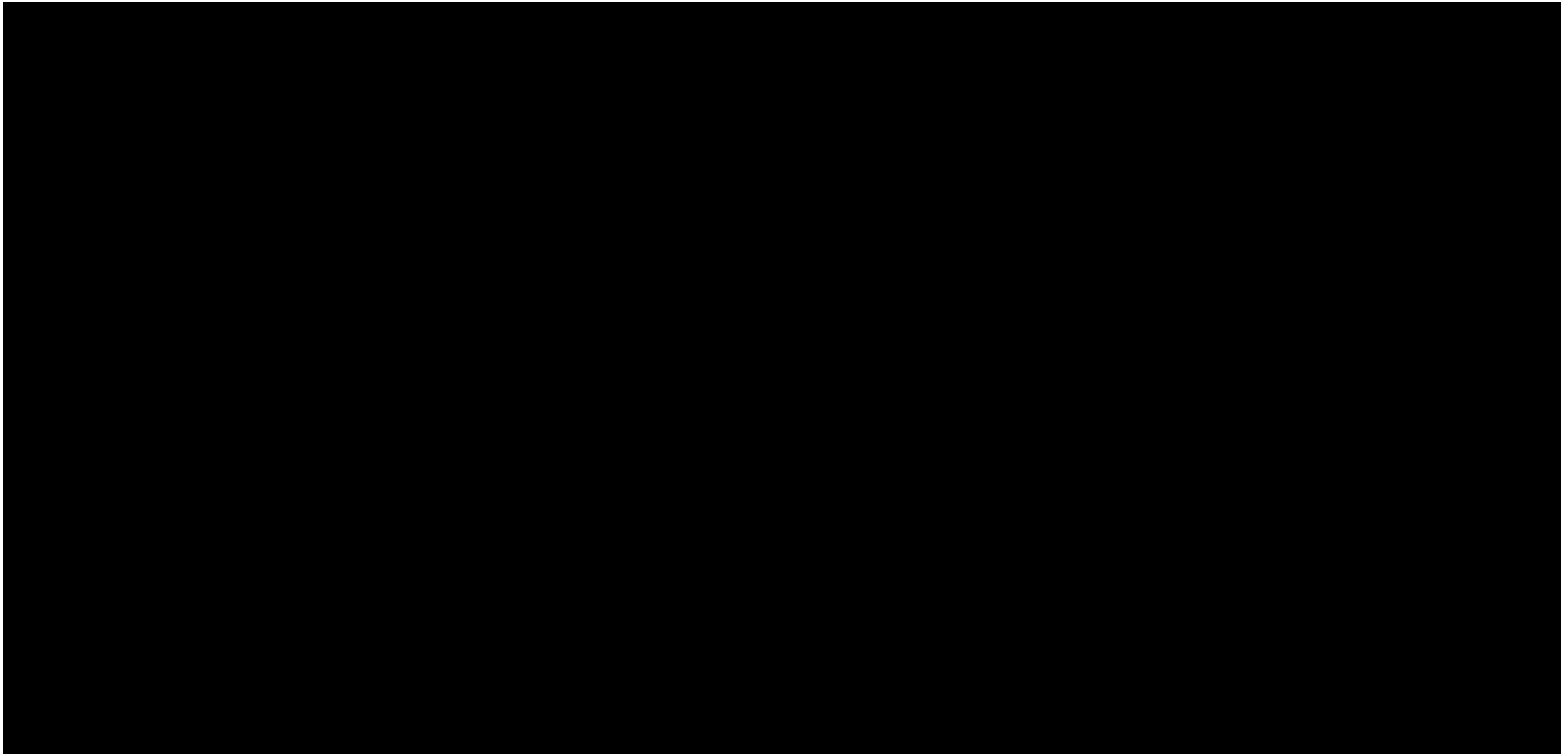




---

[Redacted text]

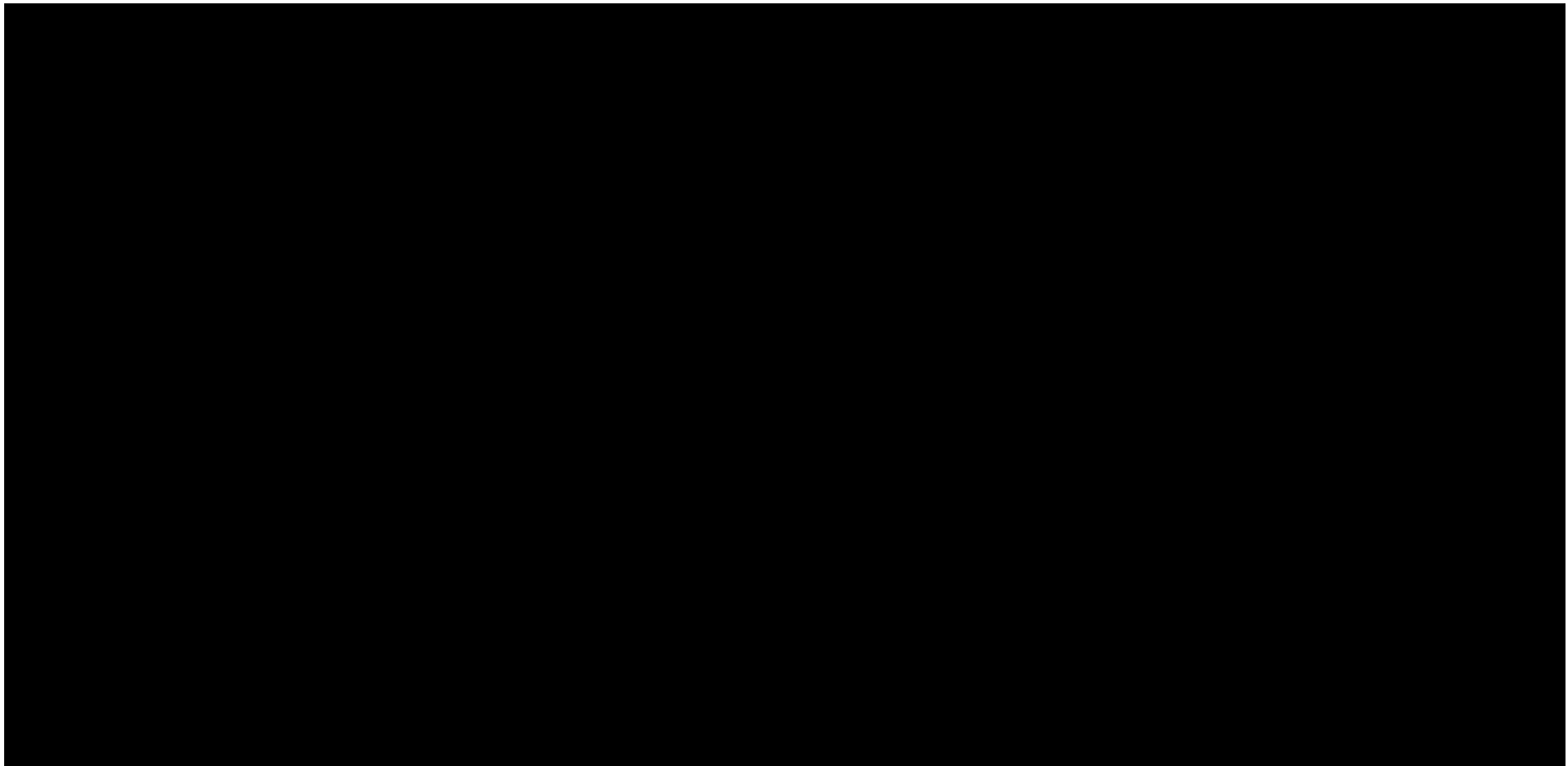
---



---

[Redacted text block]

---

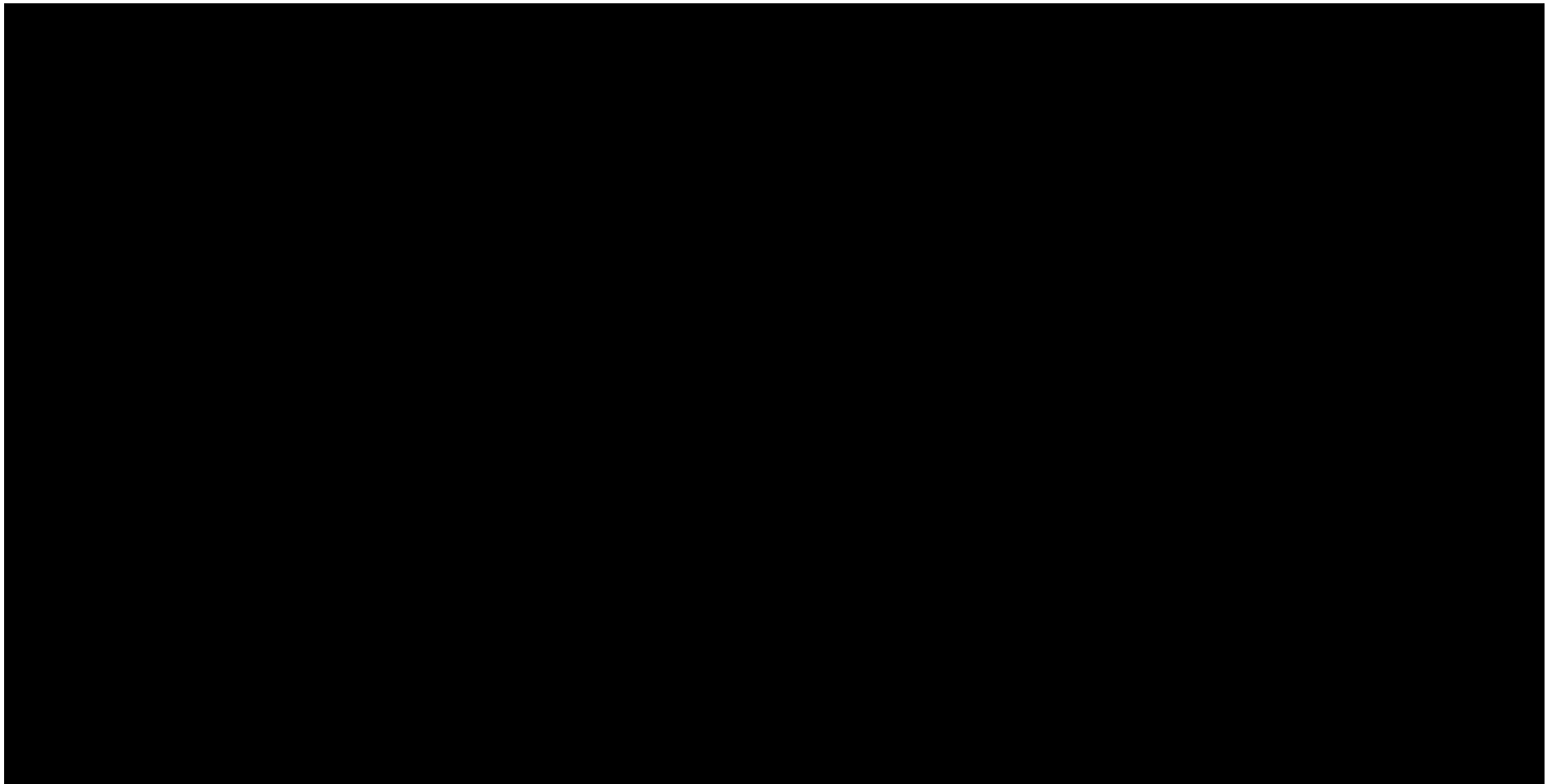


\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

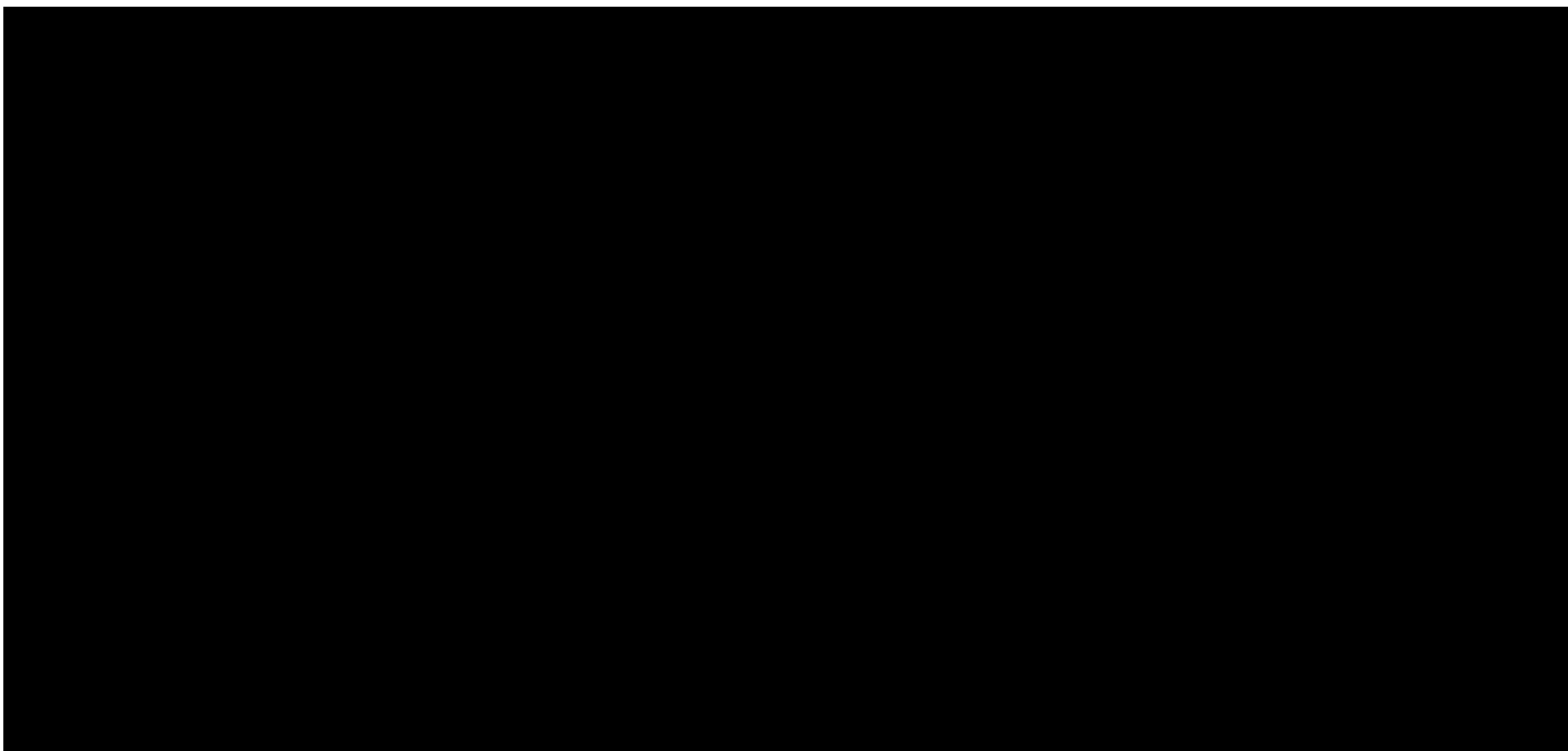
\_\_\_\_\_



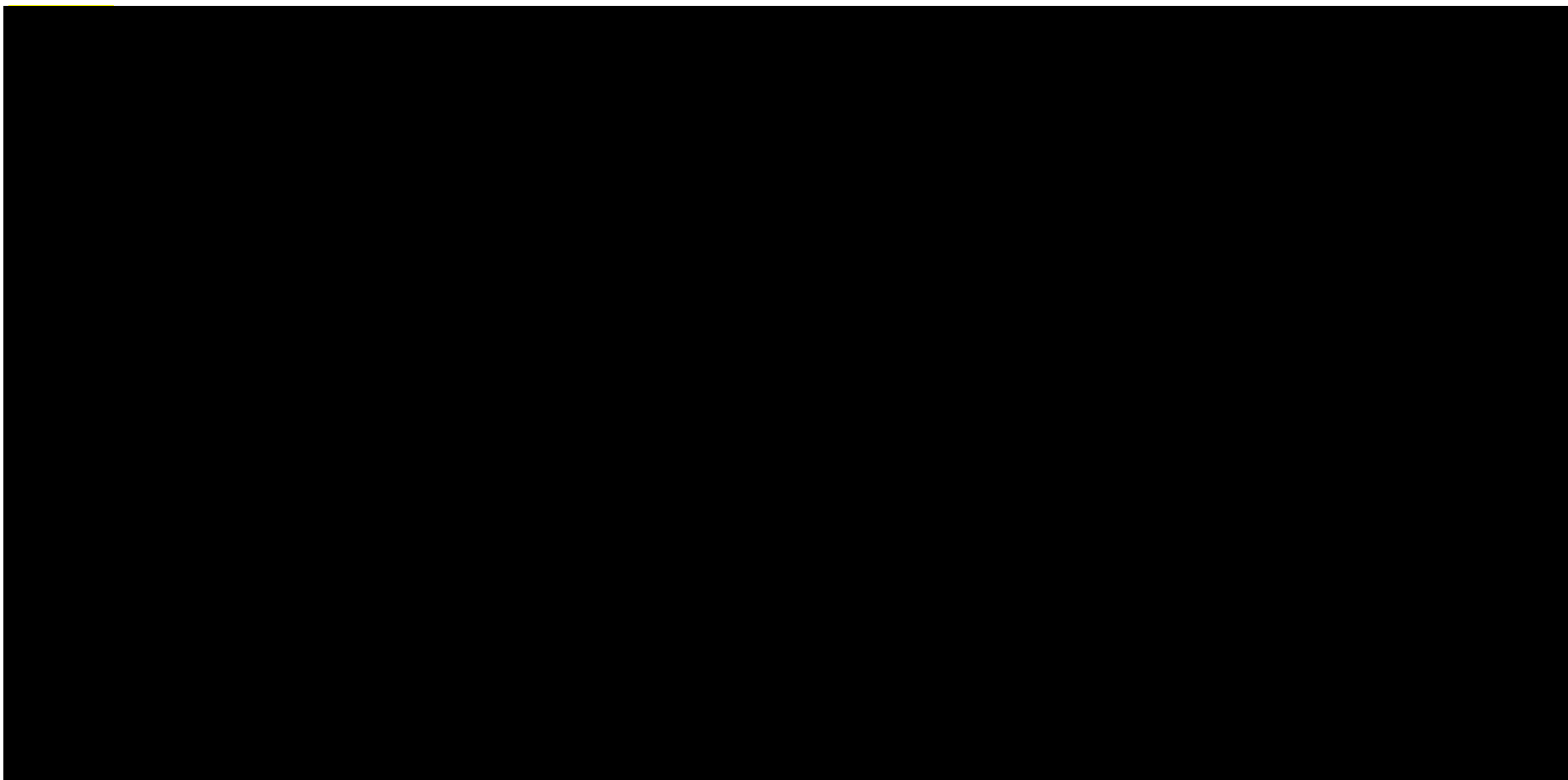
---

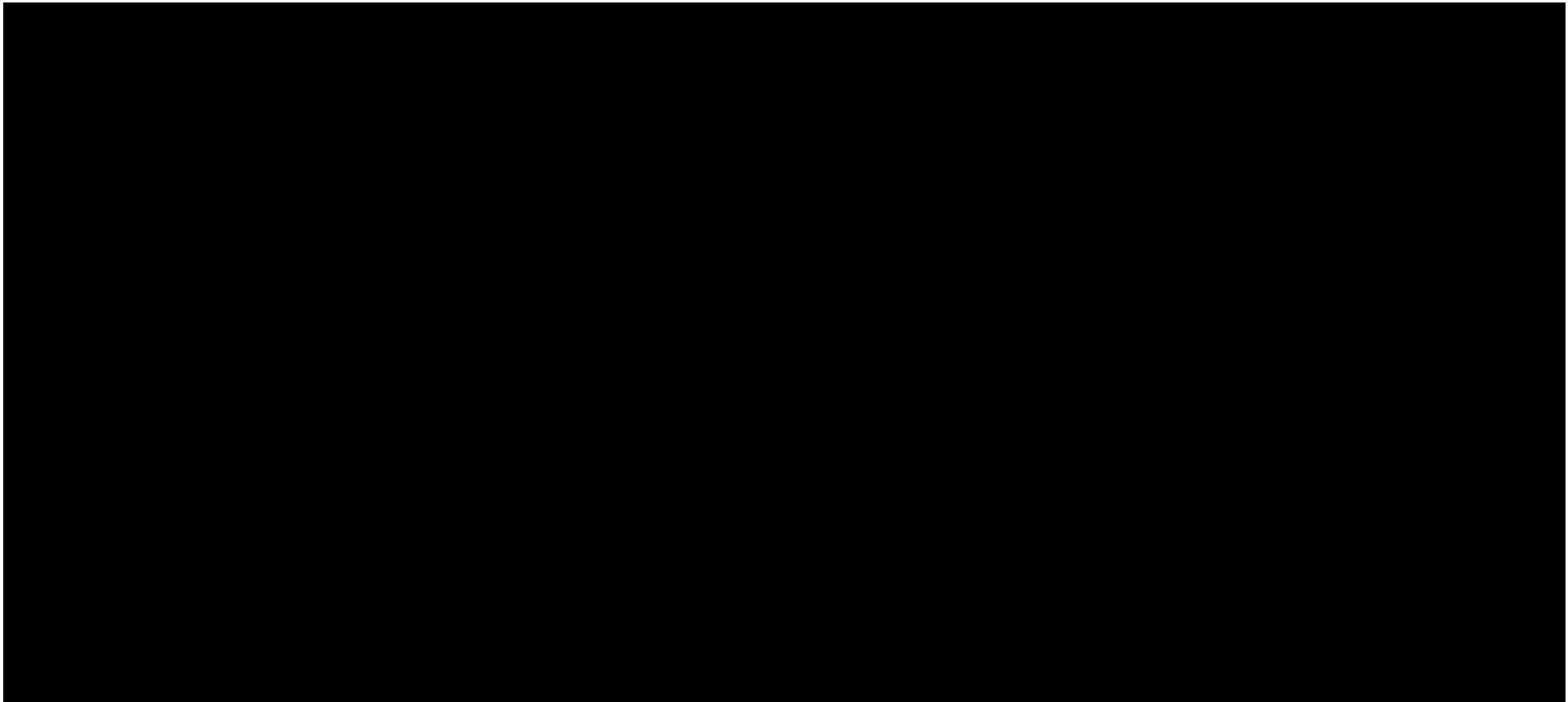
[Redacted footer text]

---



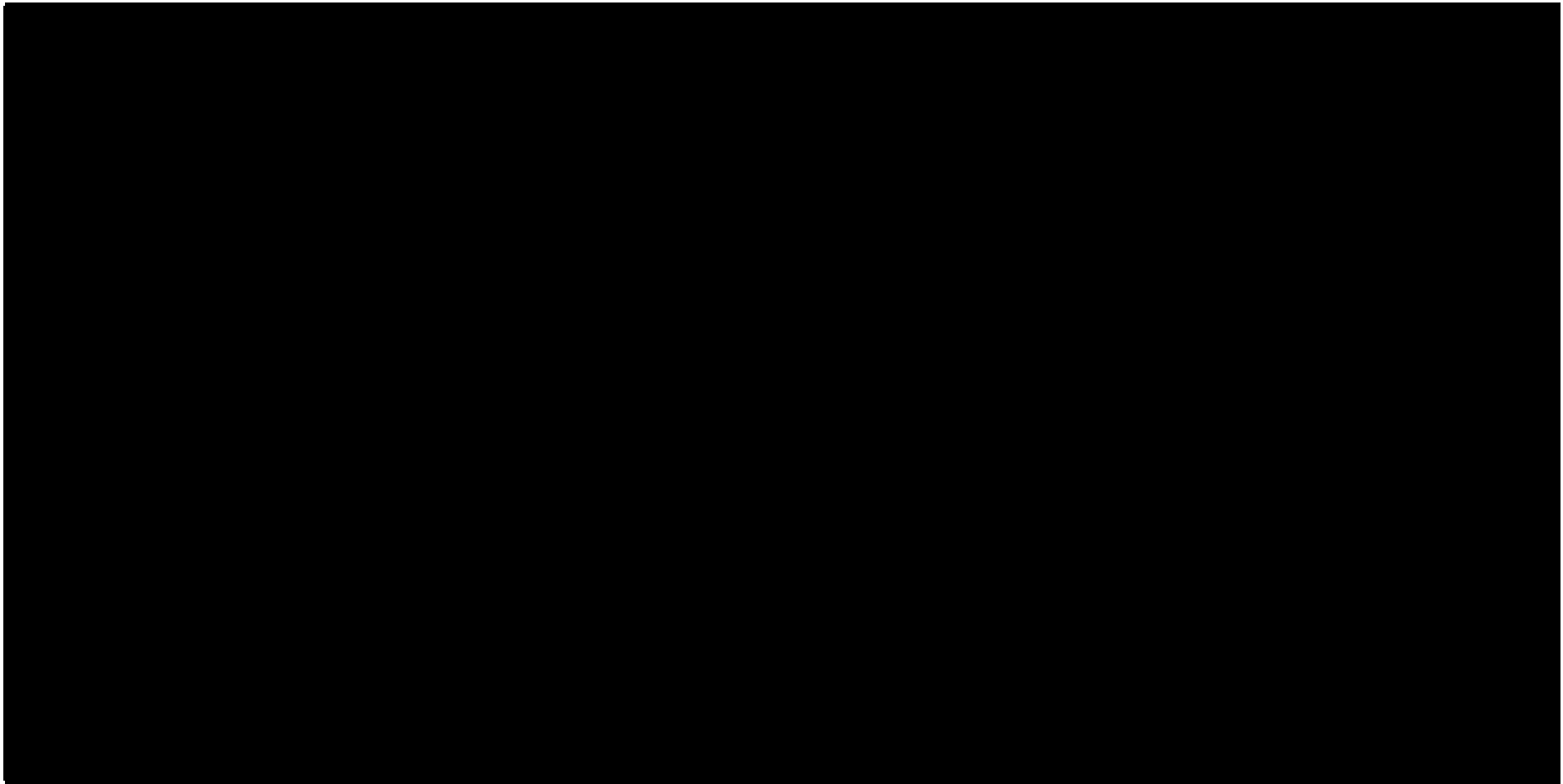






\_\_\_\_\_

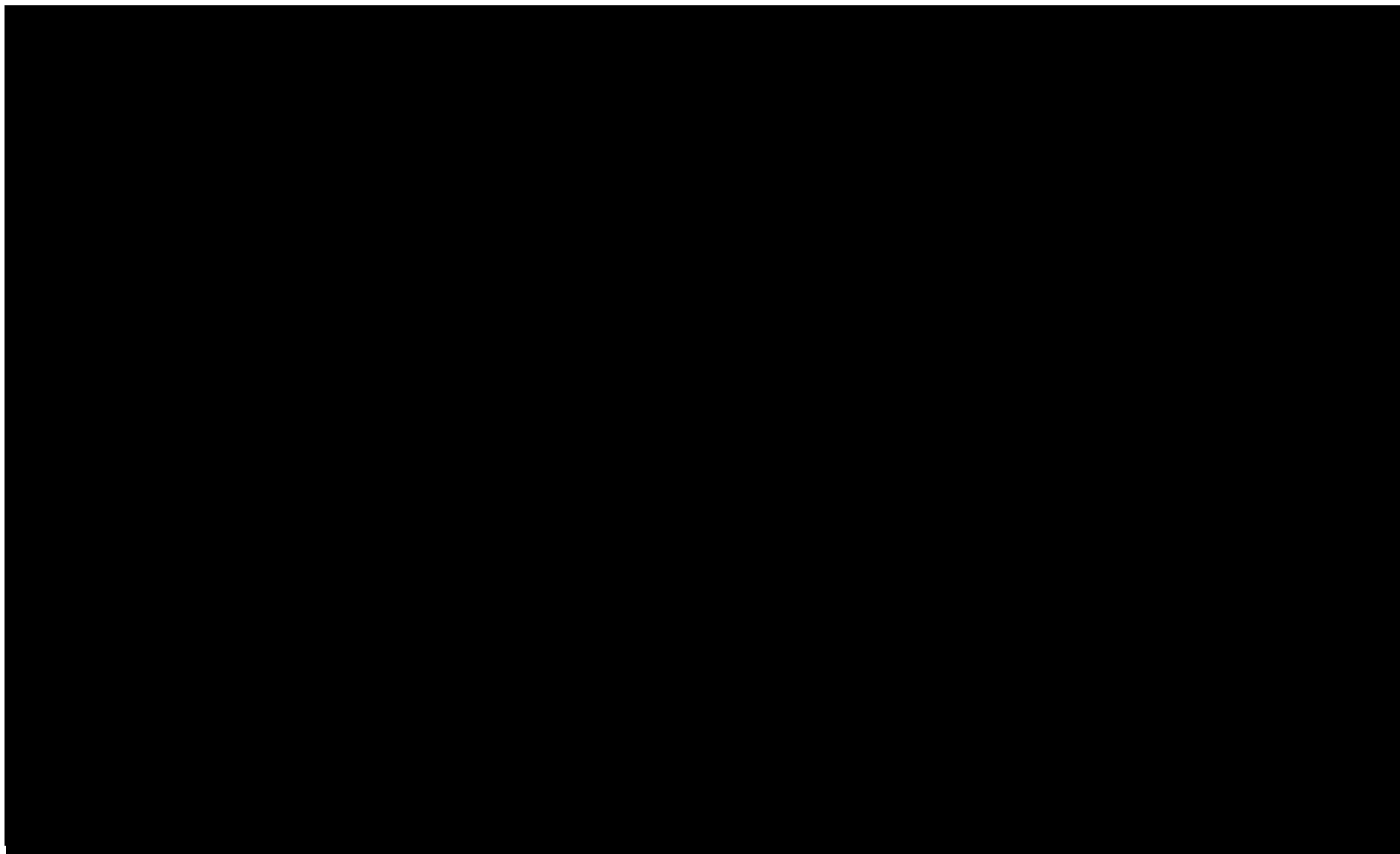
A table structure that has been almost entirely redacted with black bars. Only the yellow borders of the table grid are visible, showing a header row and several data rows. The content within the cells is completely obscured.

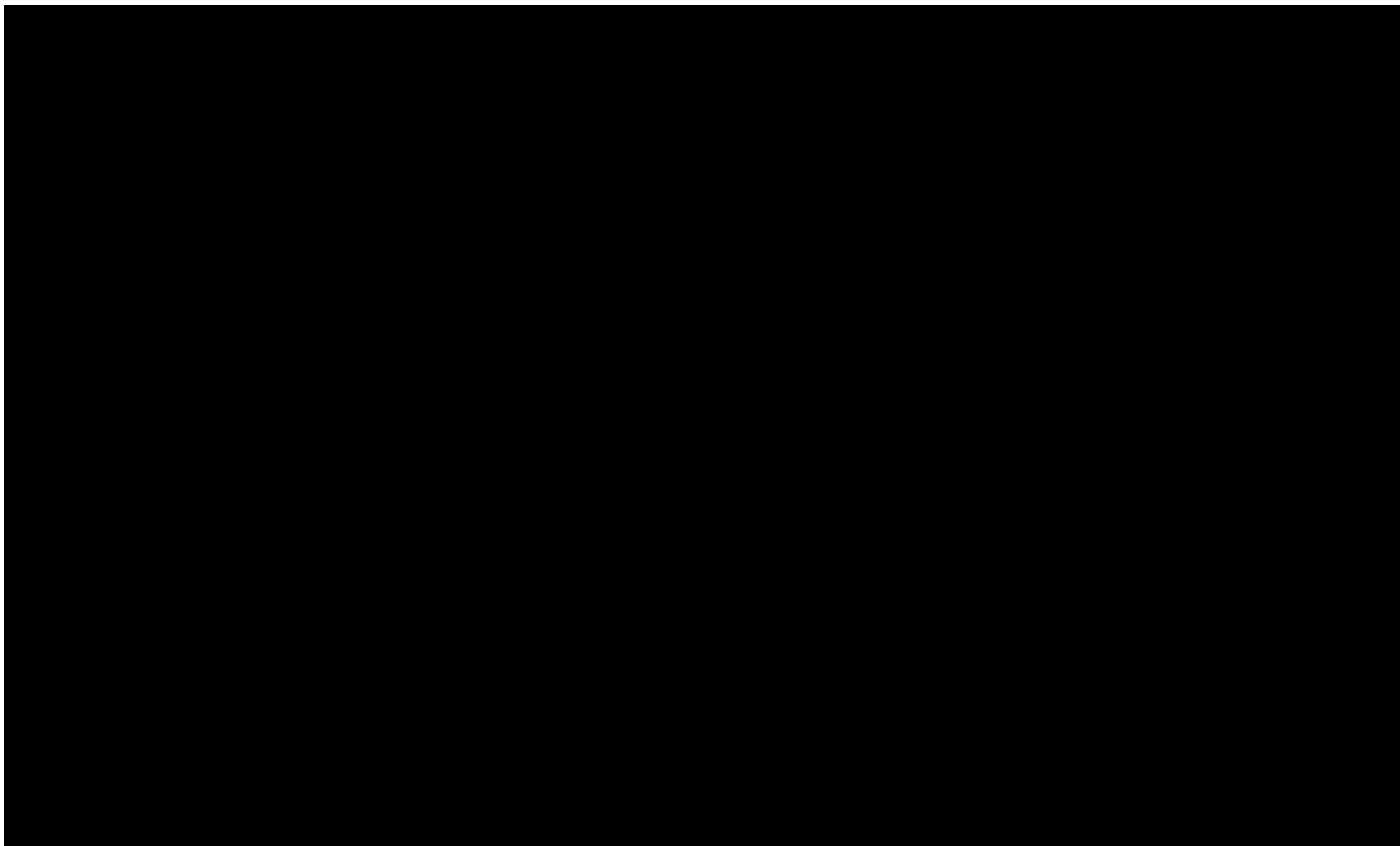


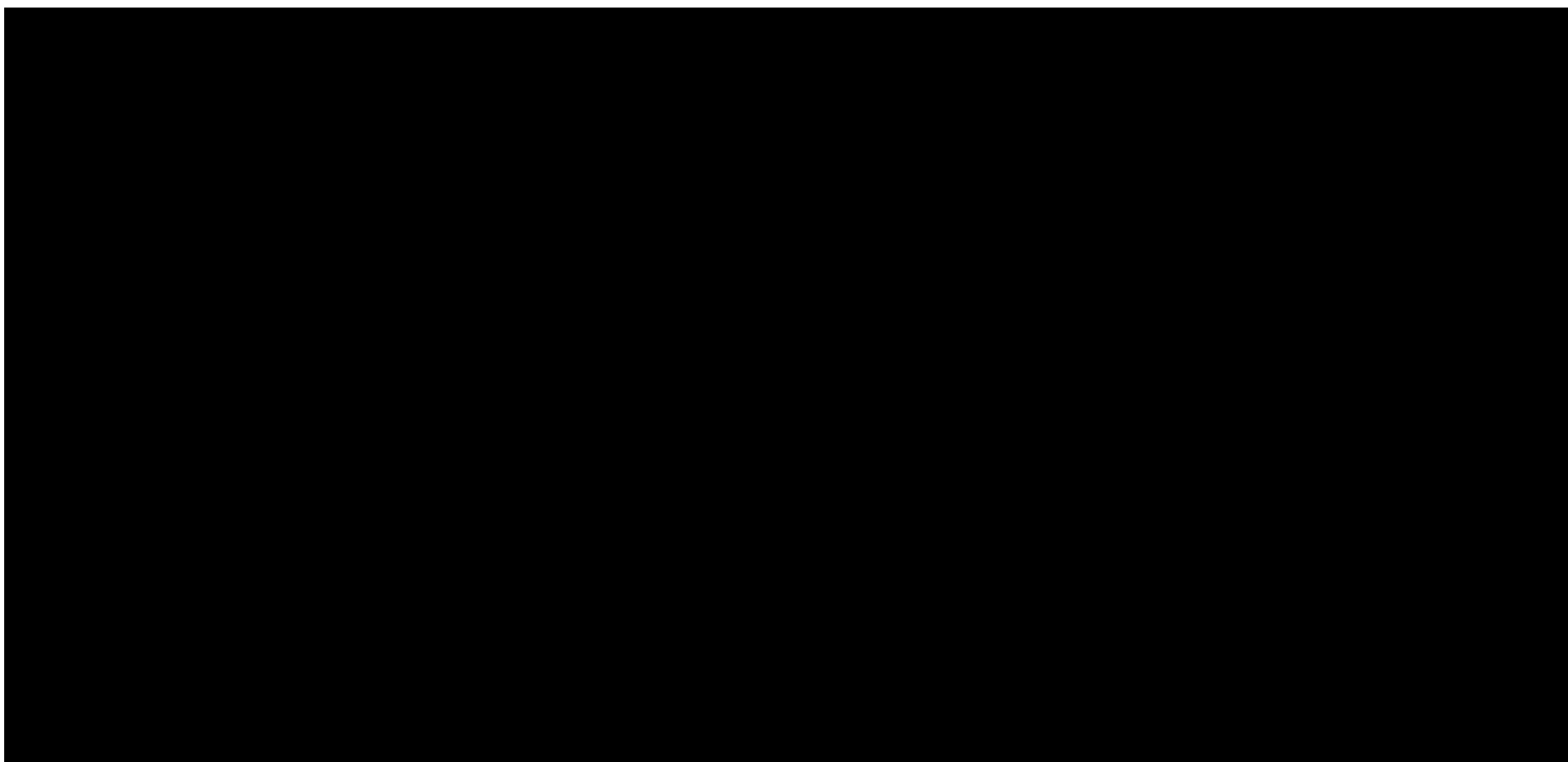
---

[Redacted text block]

---



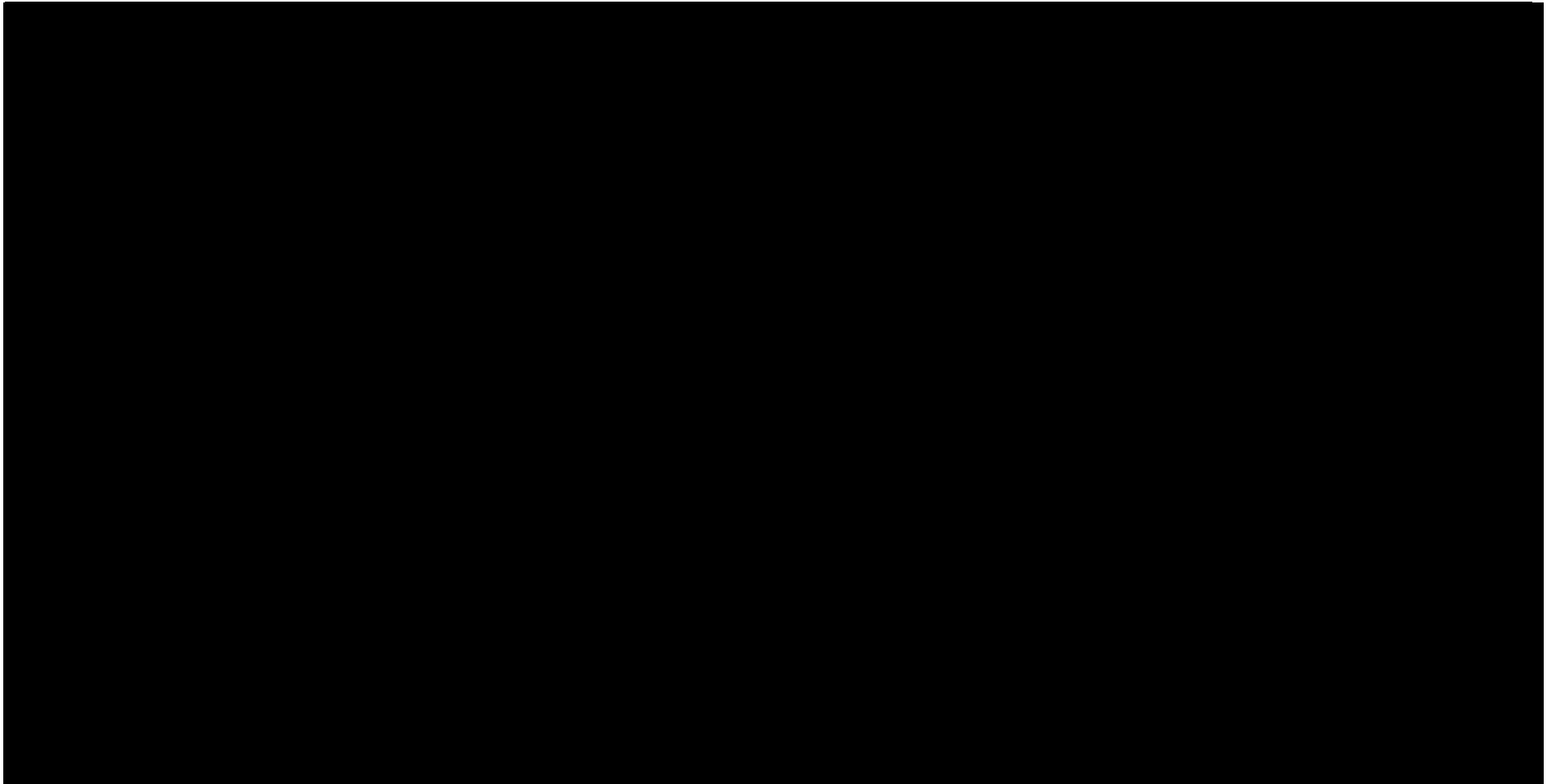




\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

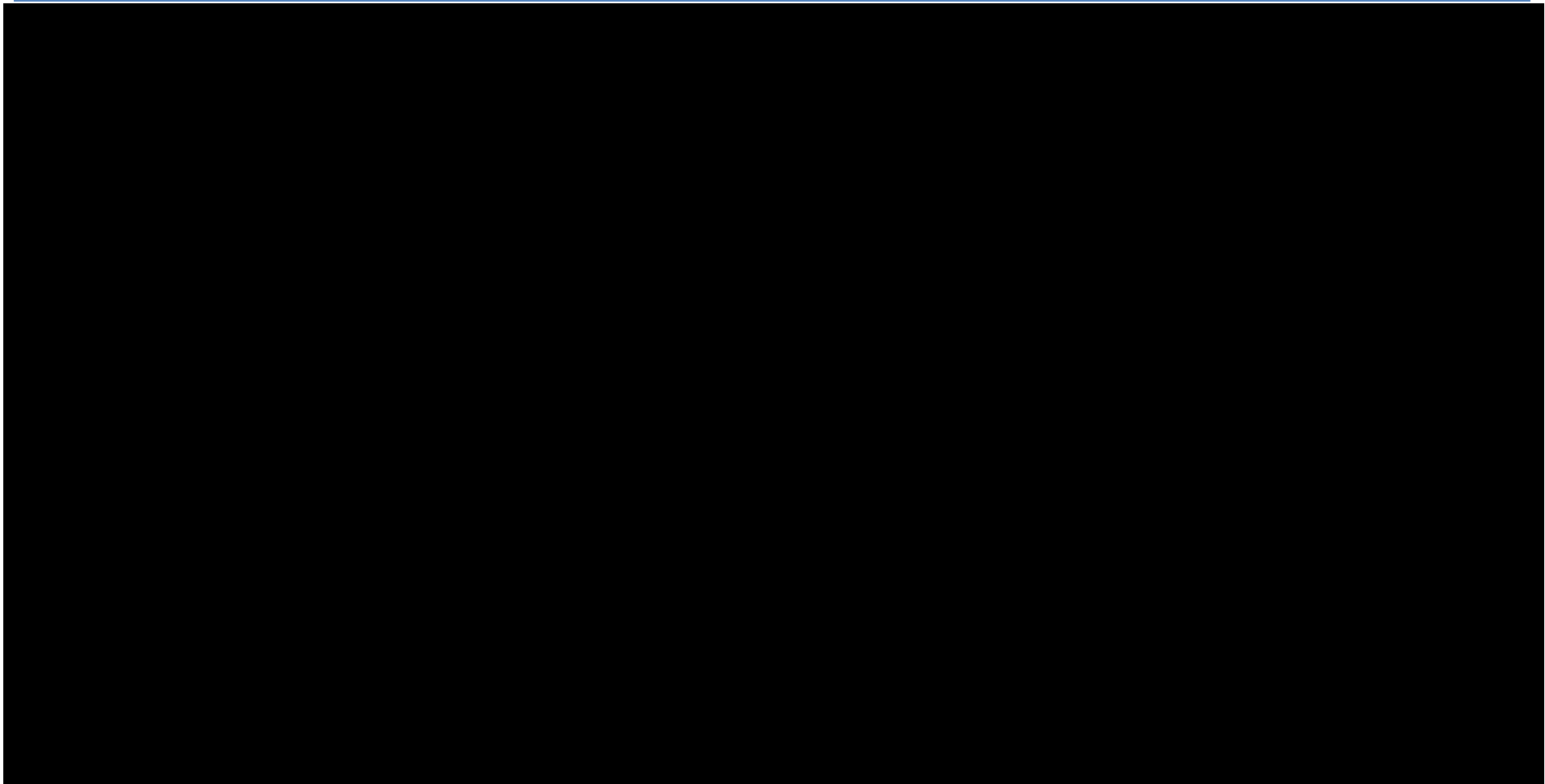
\_\_\_\_\_



---

[Redacted text]

---



---

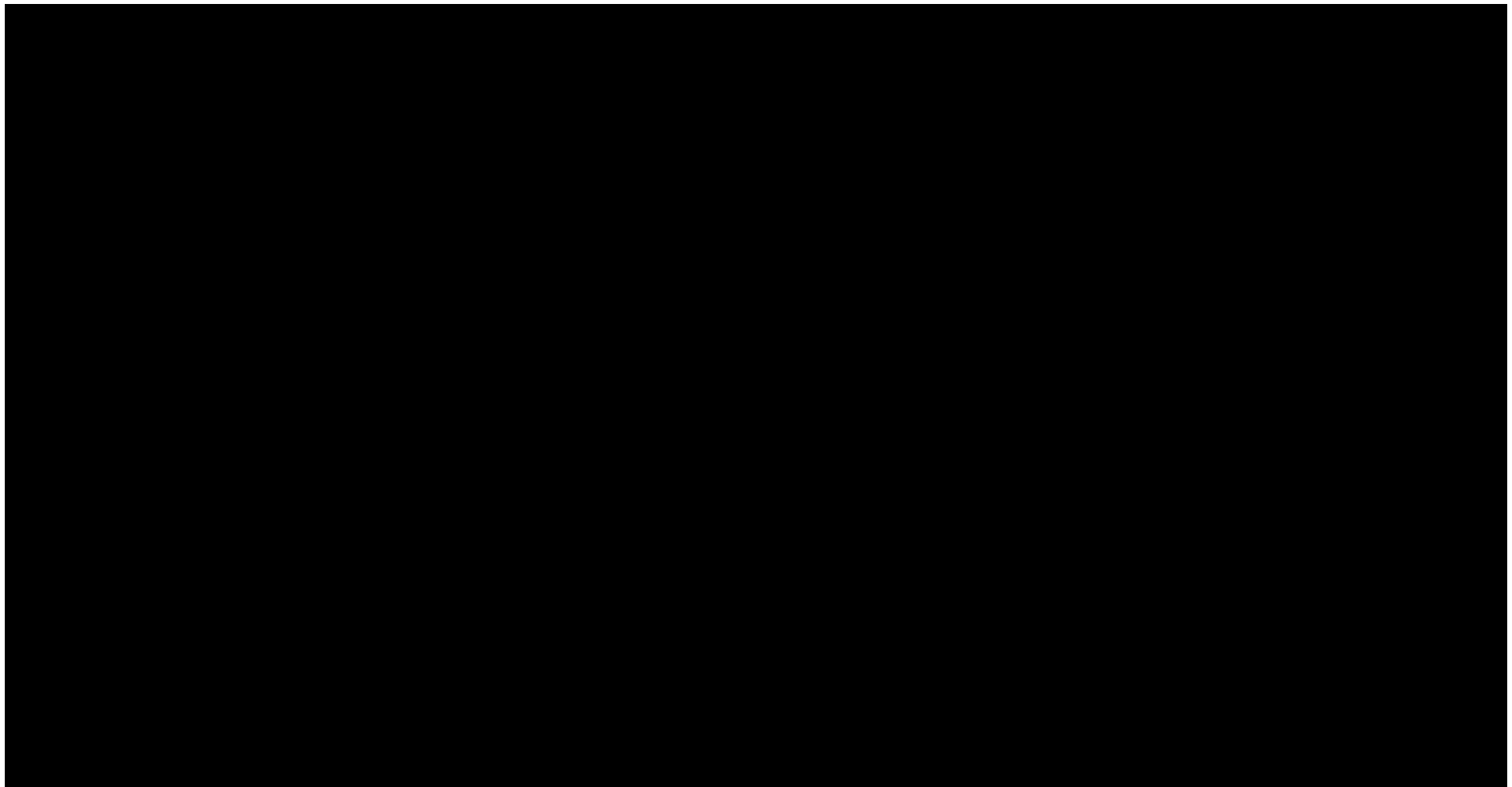
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

---

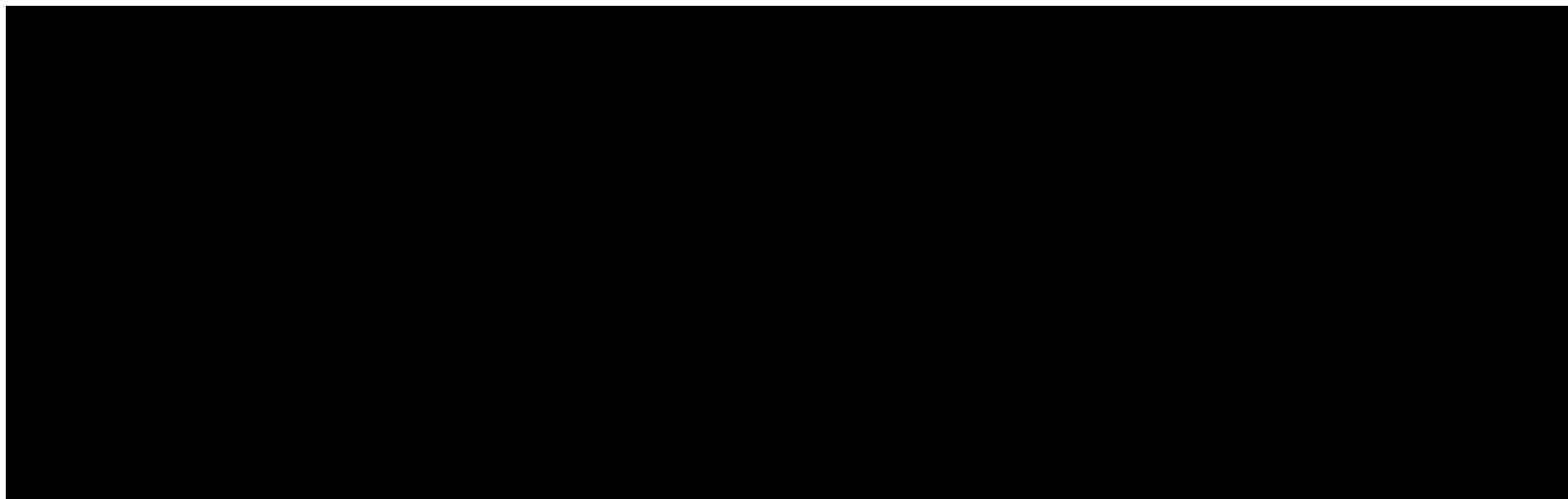




---

[Redacted text block]

---



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

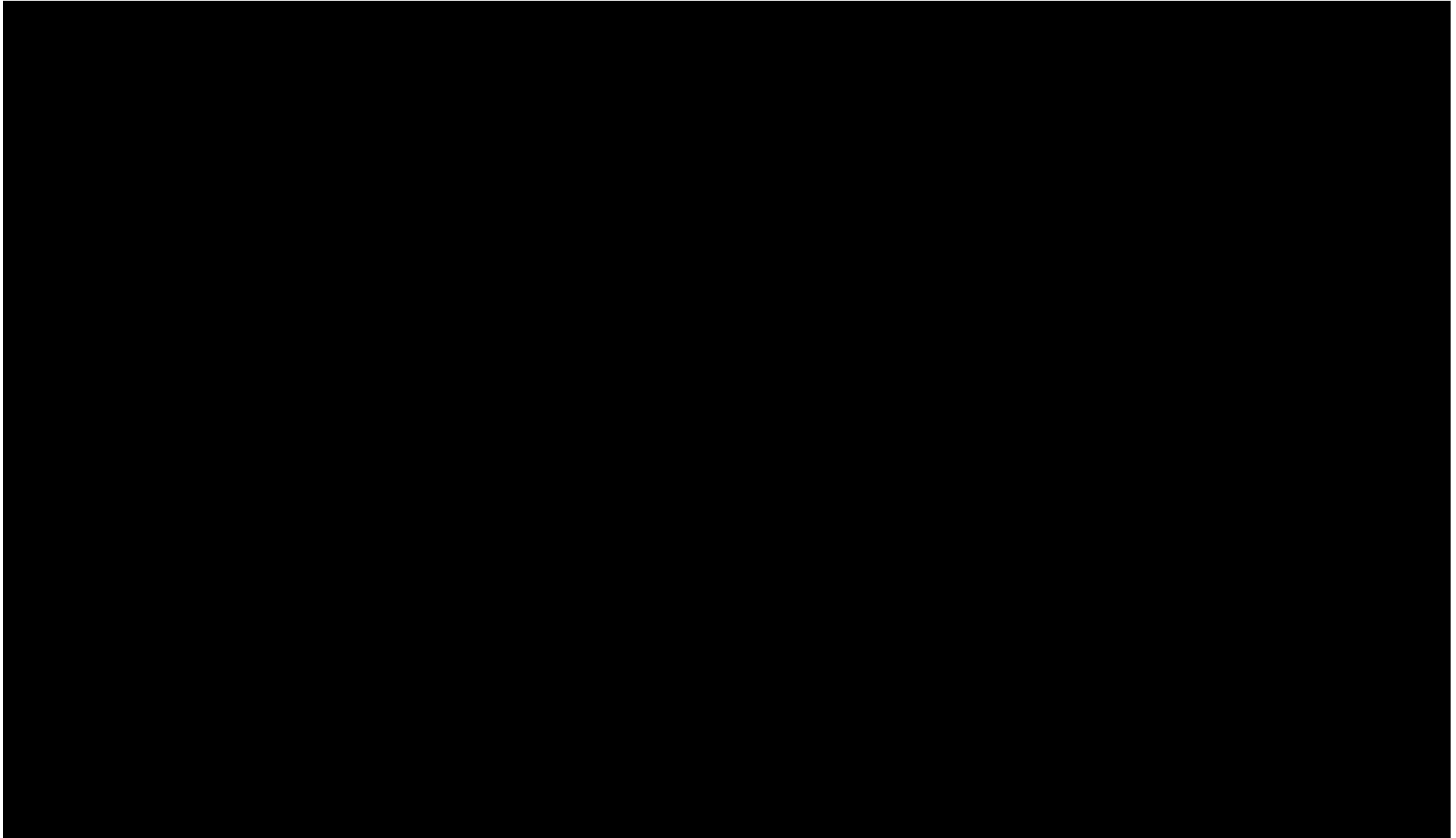
[REDACTED]

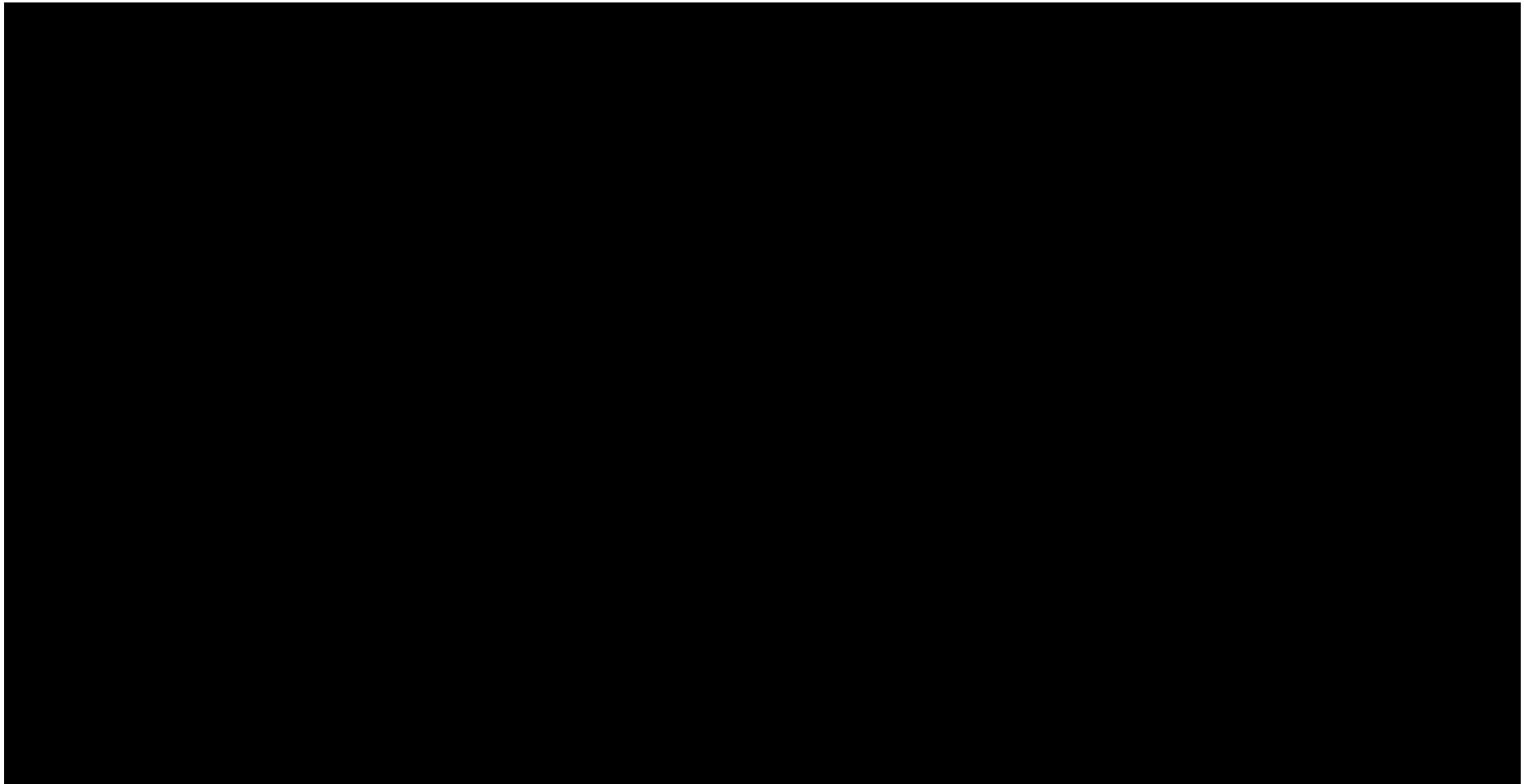
[REDACTED]

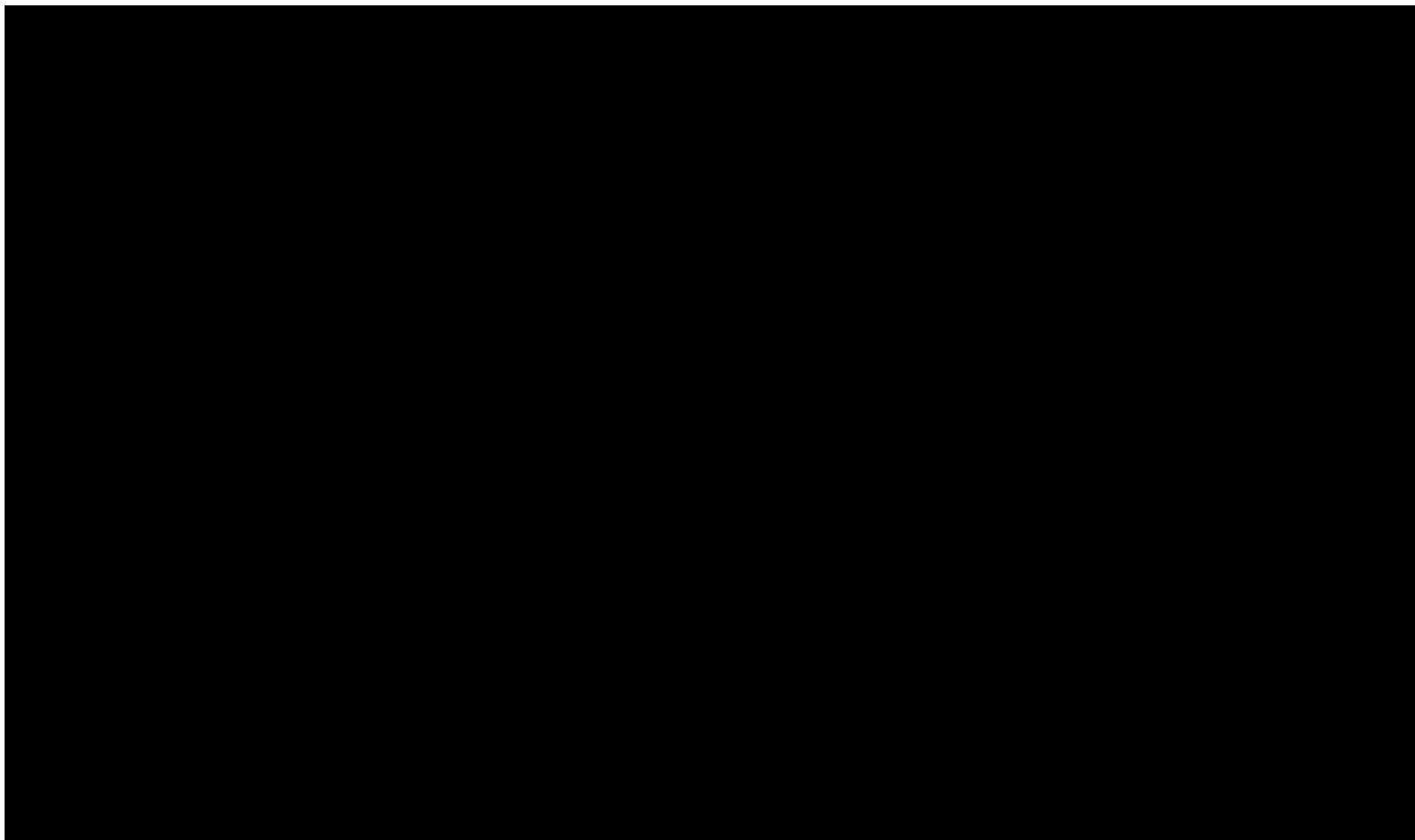
[REDACTED]

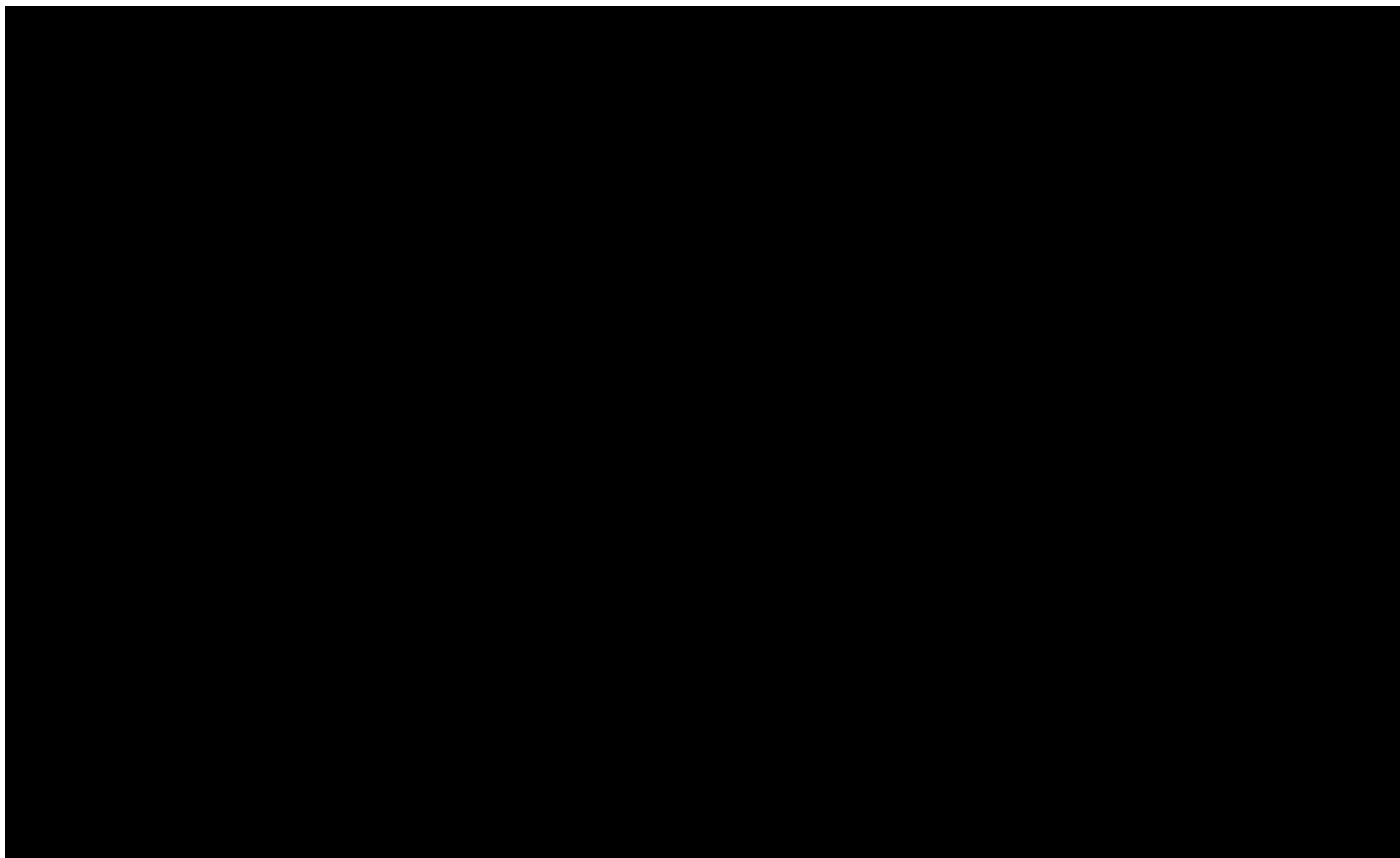
[REDACTED]

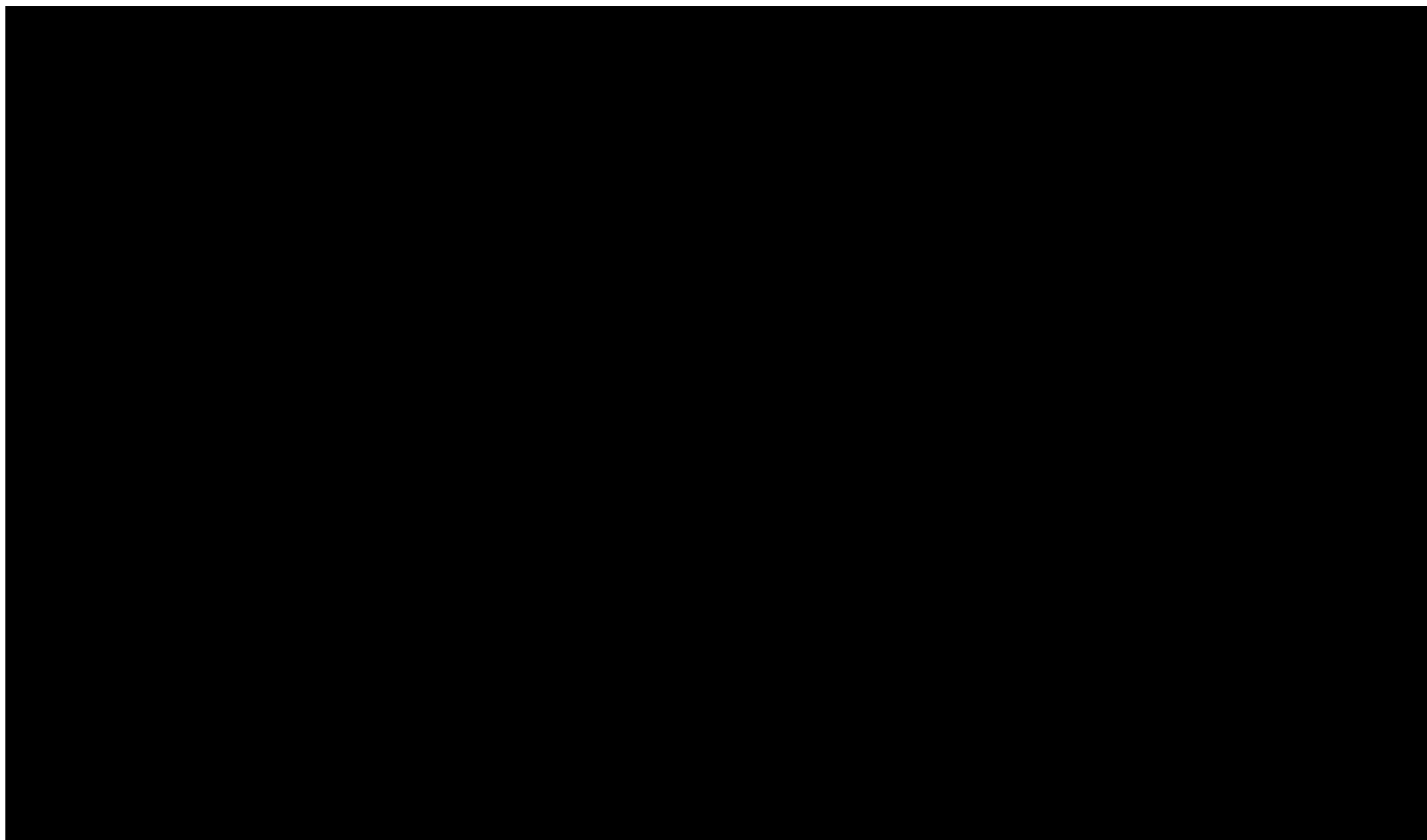
[REDACTED]



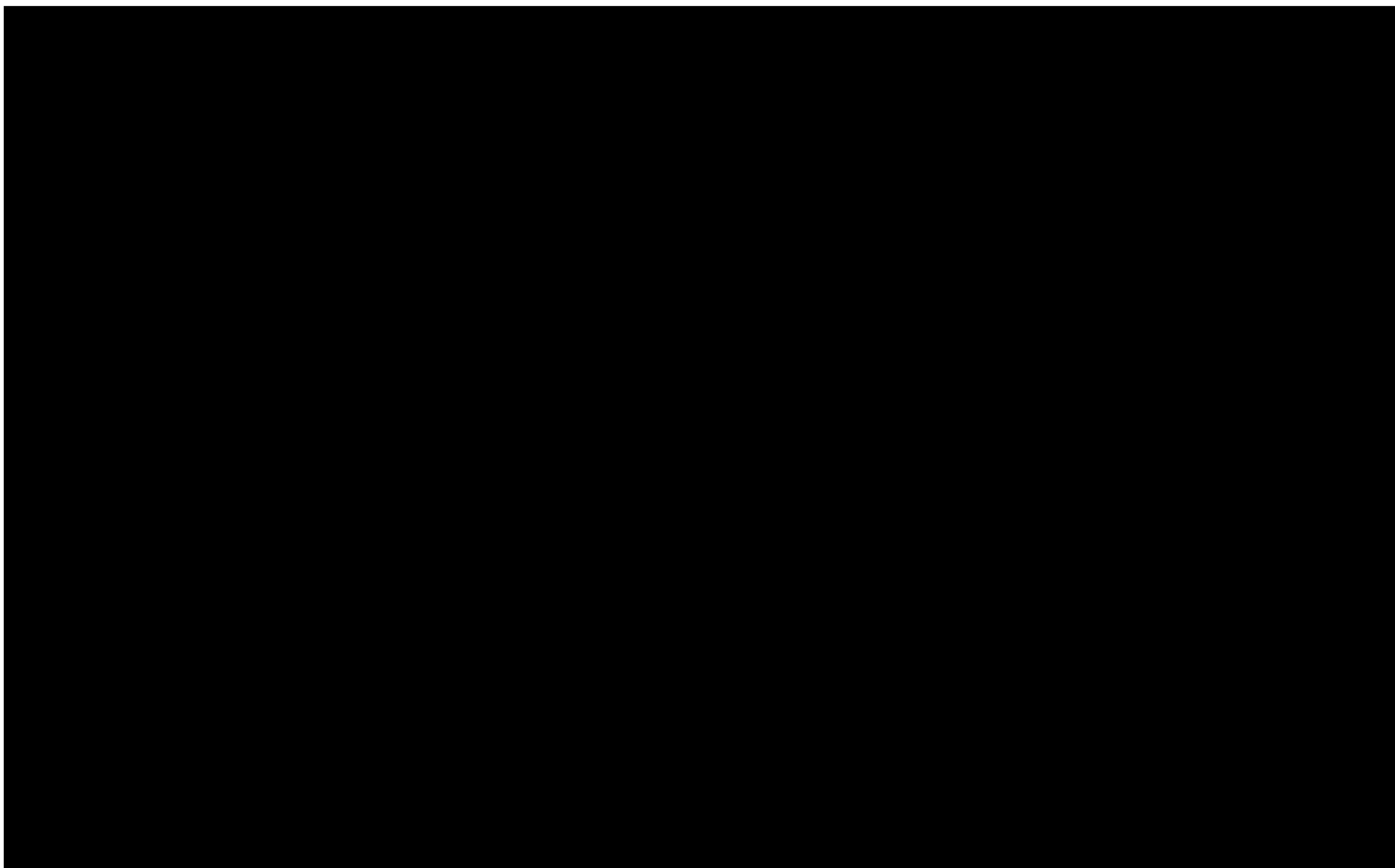


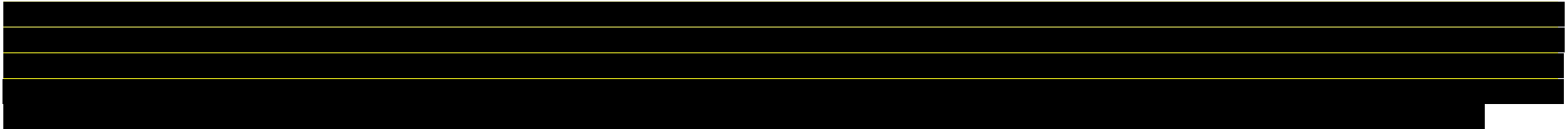
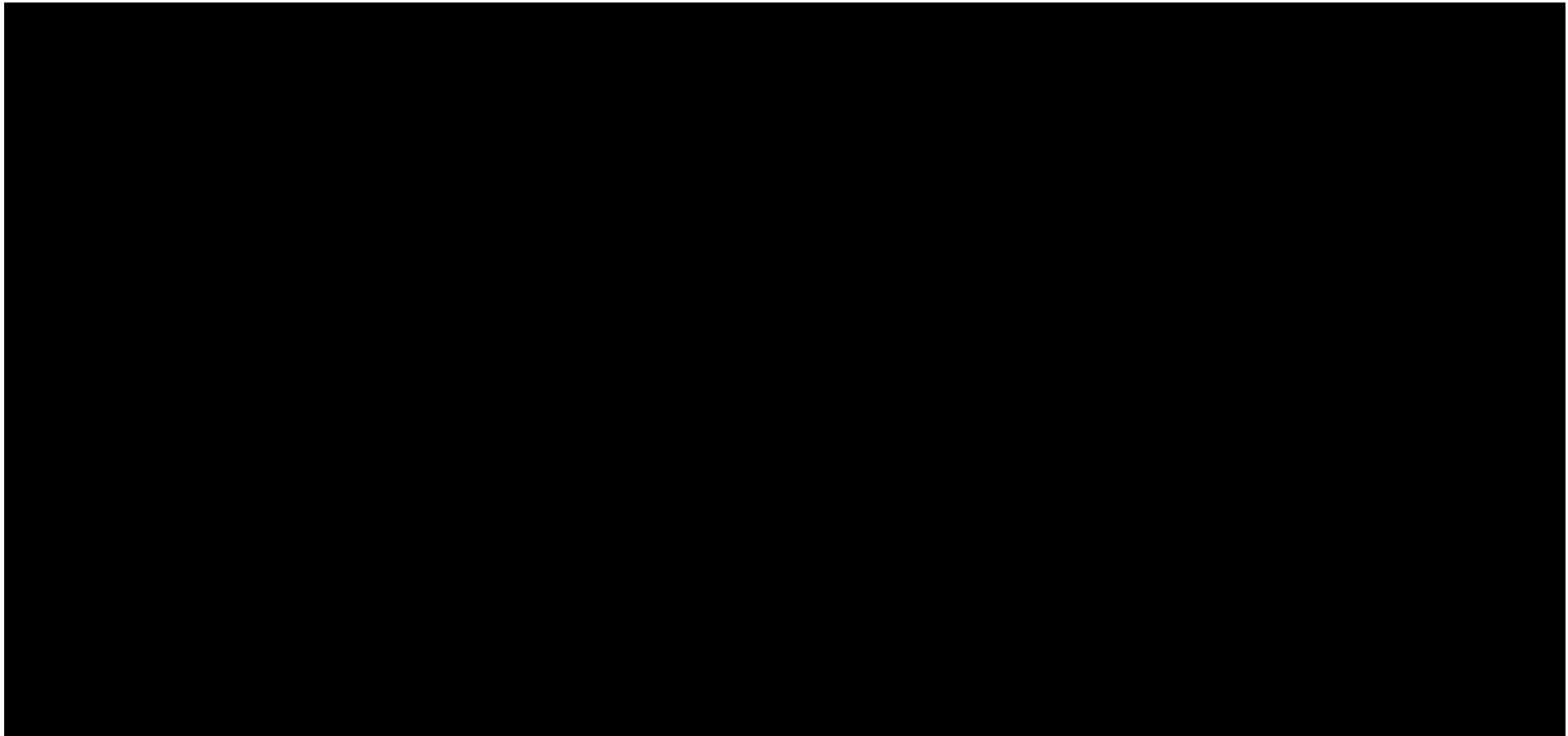


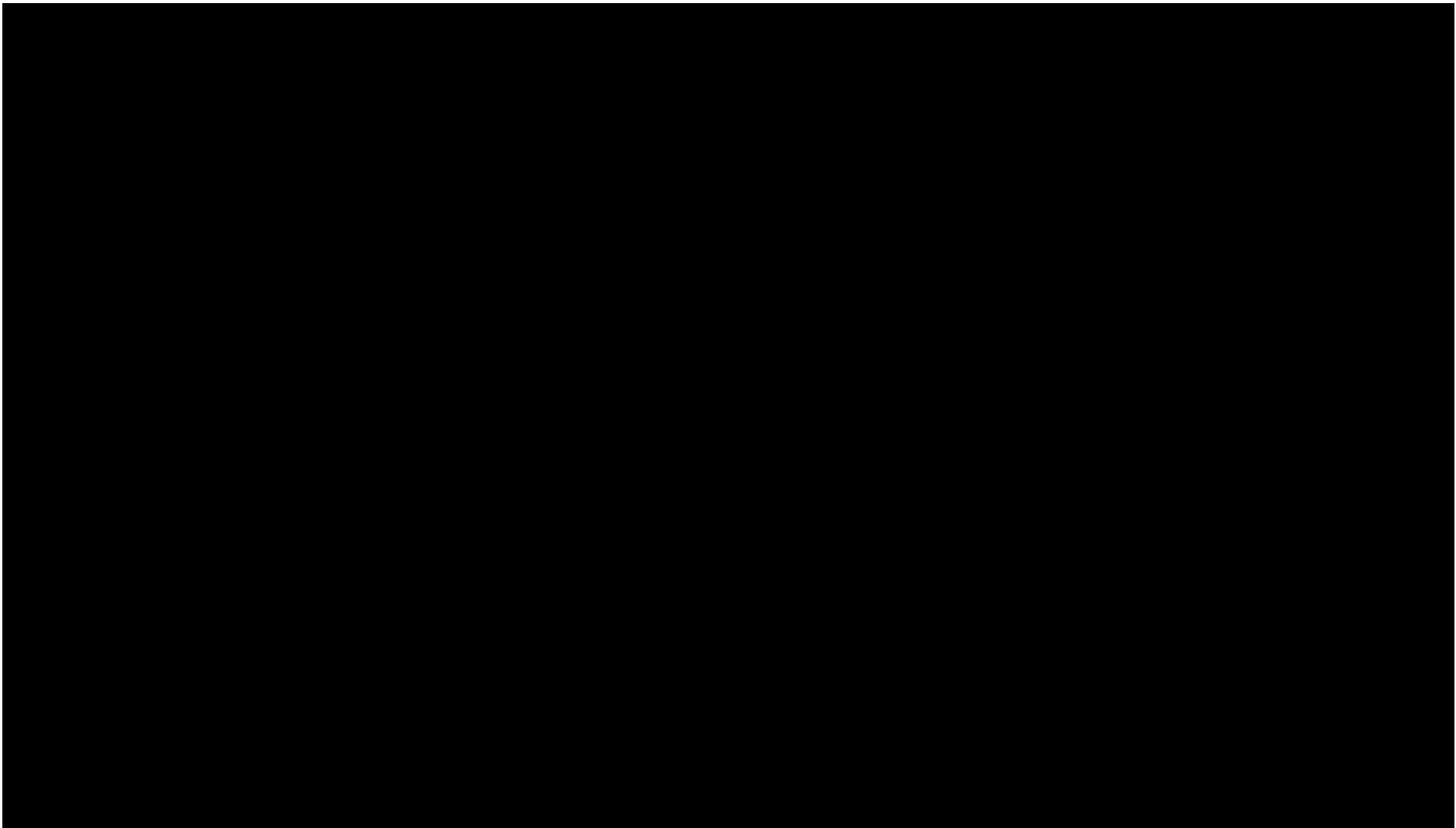


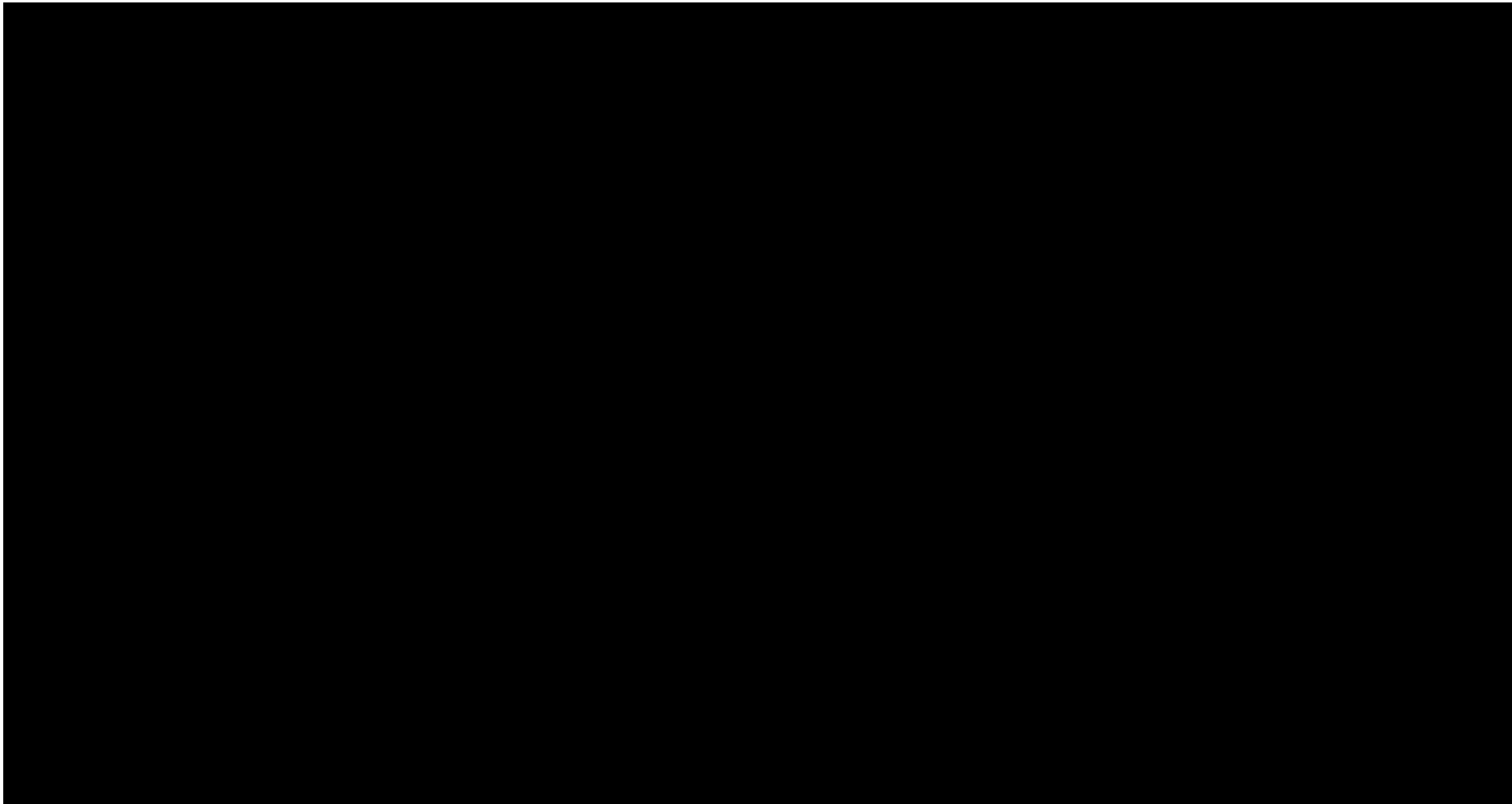








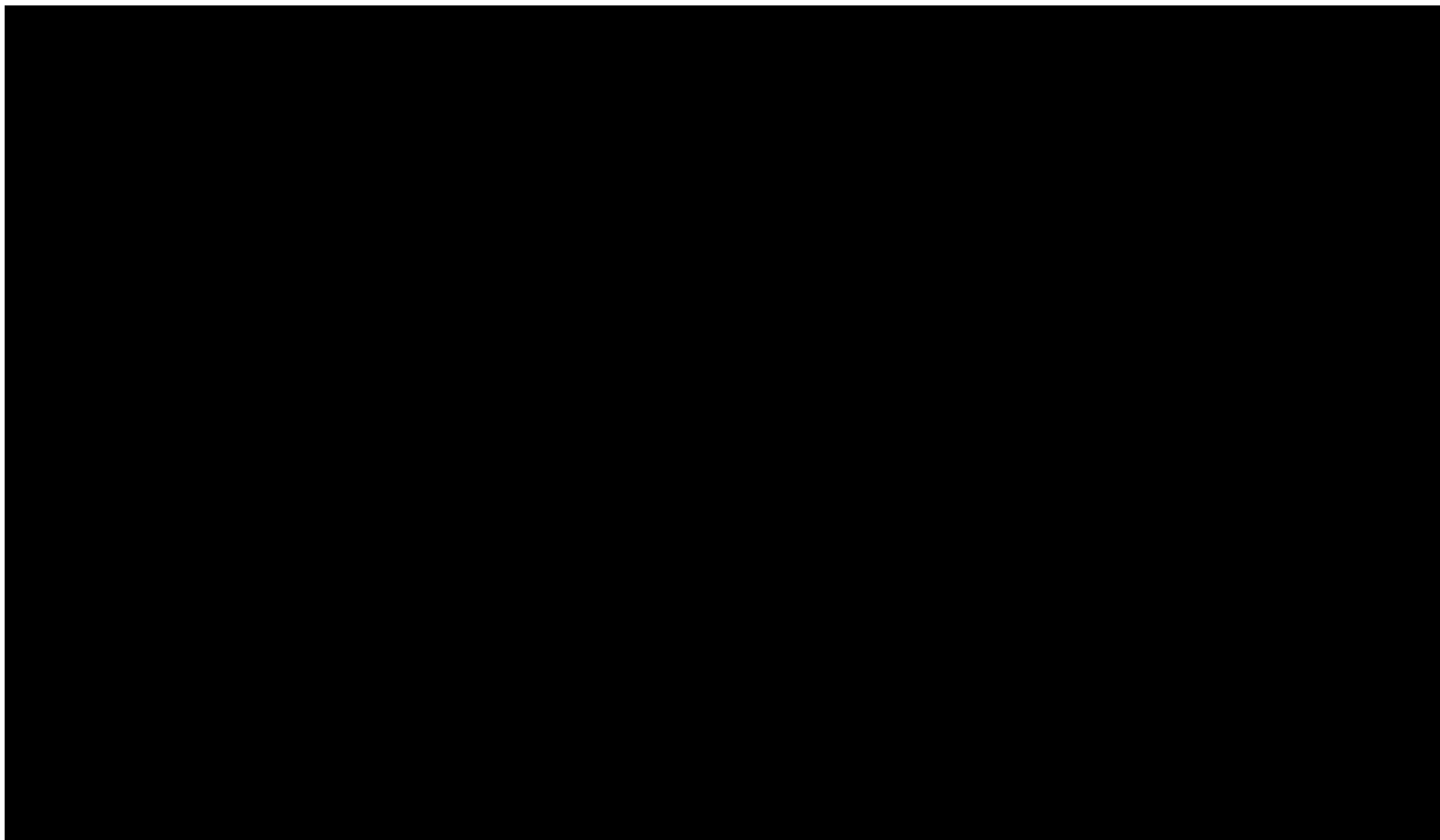




---

[Redacted text]

---



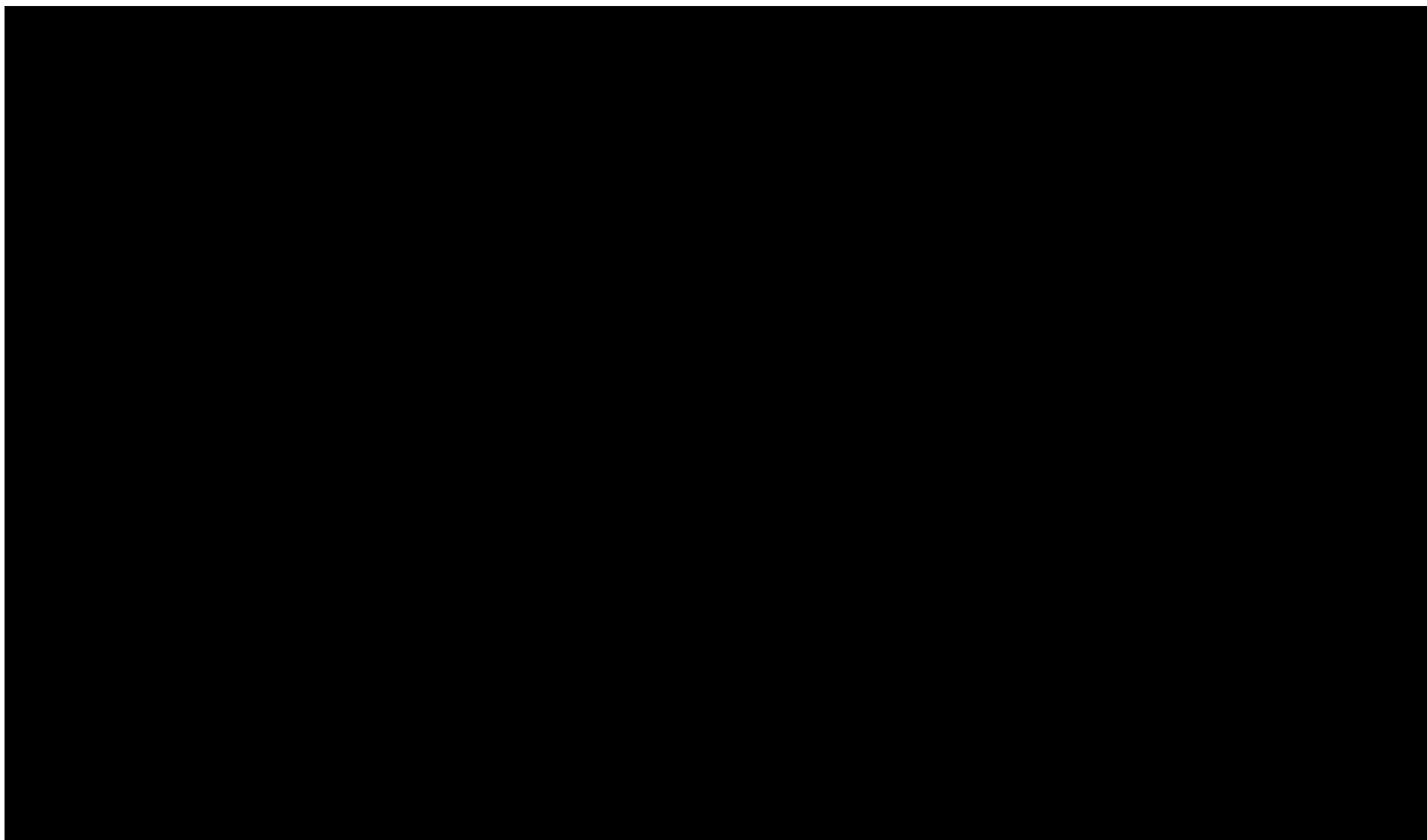
[Redacted text block]

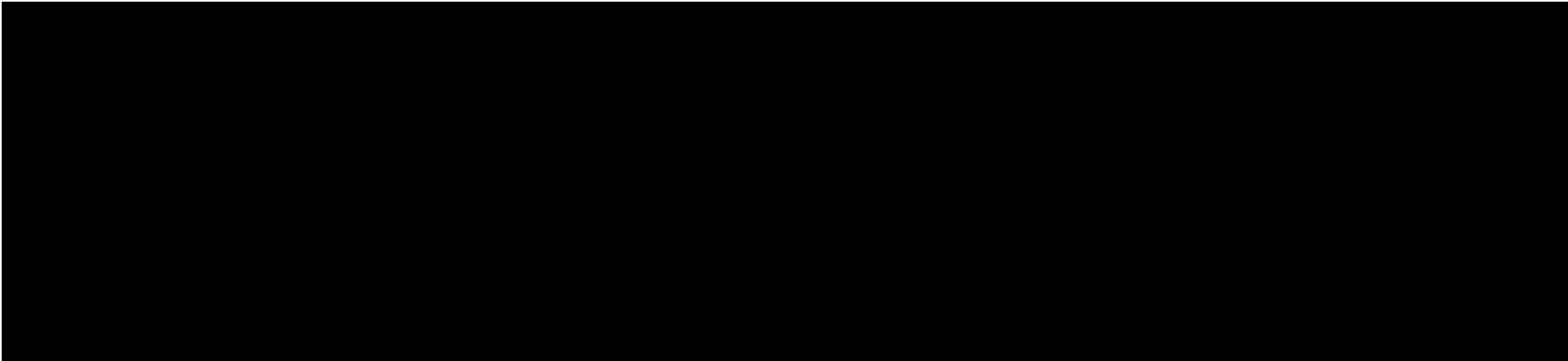
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]







## 4.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

### 4.9.1. Zasady ogólne

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 występowania 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, 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 11.**  
**Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

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

## Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących 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 wystąpienie remisji klinicznej ocenianej po leczeniu podtrzymującym parametr OR wyniósł 2,58 (95% CI: 1,68; 3,96), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 2,58 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,18 (95% CI: 0,10; 0,26), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 18% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 6 (95% CI: 4; 10), co oznacza, że należy poddać 6 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek uzyskania remisji klinicznej w czasie leczenia podtrzymującego. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

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

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia w czasie leczenia podtrzymującego parametr OR

wyniósł 0,49 (95% CI: 0,12; 1,97), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 49% tej szansy w grupie kontrolnej.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,01 (95% CI: -0,04; 0,01), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 1% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta nie jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNH dla negatywnego punktu końcowego wynosząca np. 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego.

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.

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

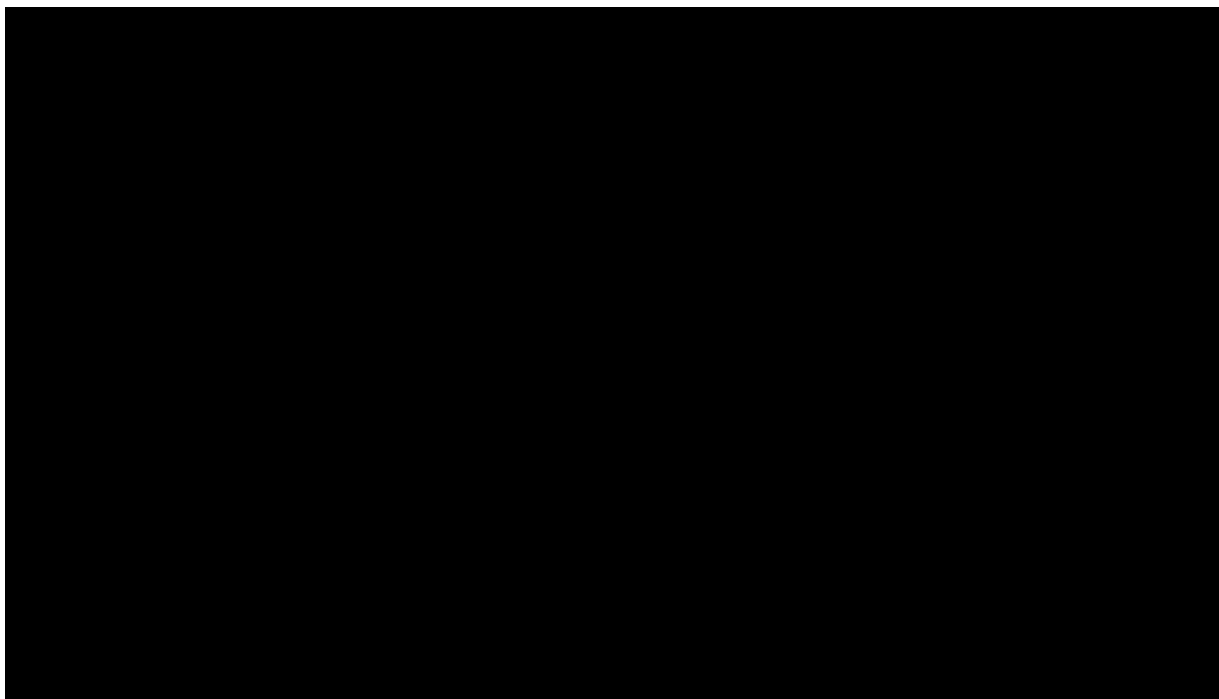
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 4.10. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków ([REDACTED]) według następujących zasad:

- w celu przeprowadzenia porównania bezpośredniego ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego [APD Zeposia®]* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 8.13);
- jako nadrzędne źródło danych traktowano publikację pełnotekstową do badania *True North (Sandborn 2021)*, a następnie dokument *EMA 2021*. Z kolei dane pochodzące z materiałów konferencyjnych traktowano jako źródło o najmniejszej wiarygodności (w sytuacji rozbieżności wyników pomiędzy abstraktem konferencyjnym, a pozostałymi źródłami lub brakiem danych dotyczących danego punkty końcowego w abstrakcie, wynik ekstrahowano ze źródeł nadrzędnych);
- dane z dokumentu EMA ekstrahowano wówczas, gdy przedstawiały dane zgromadzone dla dłuższego okresu obserwacji lub obejmowały dodatkowe dane dla punktów końcowych nie analizowanych w ramach źródła nadrzędnego;
- w badaniu *True North* zastosowano testowanie hierarchiczne. Kolejno analizowano odsetek chorych z odpowiedzią kliniczną, poprawą endoskopową i wygojeniem błony śluzowej (dla okresu indukcji) oraz odsetek chorych z odpowiedzią kliniczną, poprawą endoskopową, utrzymującą się remisją kliniczną, remisją kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów, wygojeniem błony śluzowej i trwałą remisją kliniczną (dla okresu podtrzymania);
- uwzględniano wyniki tylko dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji dla danego punktu końcowego (dane cząstkowe dla pośrednich okresów obserwacji nie zostały uwzględnione, np. dane dla 8. tyg. leczenia z abstraktu *Sands 2021*), gdyż zgodnie z

Wytycznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji;

- odstąpiono od przedstawiania wyników dla punktów końcowych analizowanych w ramach niniejszej analizy, dla których przedstawiono kilka alternatywnych definicji (np. w przypadku remisji klinicznej, dla której w dokumencie *EMA 2021* przedstawiono wyniki w kilku wariantach w zależności od przyjętej definicji ww. punktu końcowego czy wyniki w skali Mayo biorącej pod uwagę inne części składowe względem definicji przyjętej w źródle nadrzędnym);
- w ramach porównania bezpośredniego nie ekstrahowano danych przedstawionych w analizie *post-hoc* (takich jak zmiana wyniku w podskali krwawienia z odbytu względem wartości początkowych dla fazy indukcji badania *True North* czy liczba chorych wymagających hospitalizacji w okresie podtrzymania z powodu działań niepożądanych związanych z WZJG);
- nie ekstrahowano danych przedstawiających wyniki dla populacji łącznej (ang. *pooled*), np. obejmujących dane z badania *True North* i *TOUCHSTONE* (dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawione w dokumencie *EMA 2021*);
- nie ekstrahowano wyników dotyczących okresu podtrzymania i obejmujących chorych z grupy PLC → PLC, ponieważ wnioskowaną interwencję stanowi OZA, który jest przeznaczony do stosowania w fazie indukcyjnej oraz podtrzymującej leczenia. Oznacza to, że w przypadku leczenia indukcyjnego grupę kontrolną stanowili chorzy otrzymujący PLC, natomiast w przypadku leczenia podtrzymującego – chorzy, którzy podczas indukcji odpowiedzieli na leczenie ozanimodem, po czym zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej placebo;
- w przypadku danych umożliwiających samodzielne obliczenie wartości parametrów OR i RD – dokonywano takich obliczeń wykorzystując program RevMan 5.3. W publikacji do badania *True North* przedstawiono wartości parametru OR bez przedstawienia wartości parametru RD, odstąpiono więc od prezentowania wartości OR przedstawionej przez autorów badania ze względu na brak możliwości odtworzenia metody obliczeń zastosowanej przez autorów analizy do obliczenia RD;
- nie ekstrahowano danych przedstawionych jako mediana wyniku w przypadkach, w których dla danego punktu końcowego wynik podano zarówno w postaci mediany, jak i średniej;
- w przypadku danych dychotomicznych dla części punktów końcowych, dla których w badaniu wskazano jedynie odsetek chorych, u których odnotowano dany punkt końcowy, na podstawie danych przedstawionych w publikacji dokładne dopasowanie wartości n

(liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie) do odsetka wskazanego w publikacji nie było możliwe. Wartość n zaokrąglano tak, aby obliczony % był jak najbardziej zbliżony do % wskazanego przez autorów badania, a następnie obliczano dokładny odsetek chorych dla zaokrąglonej częstości zdarzeń.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

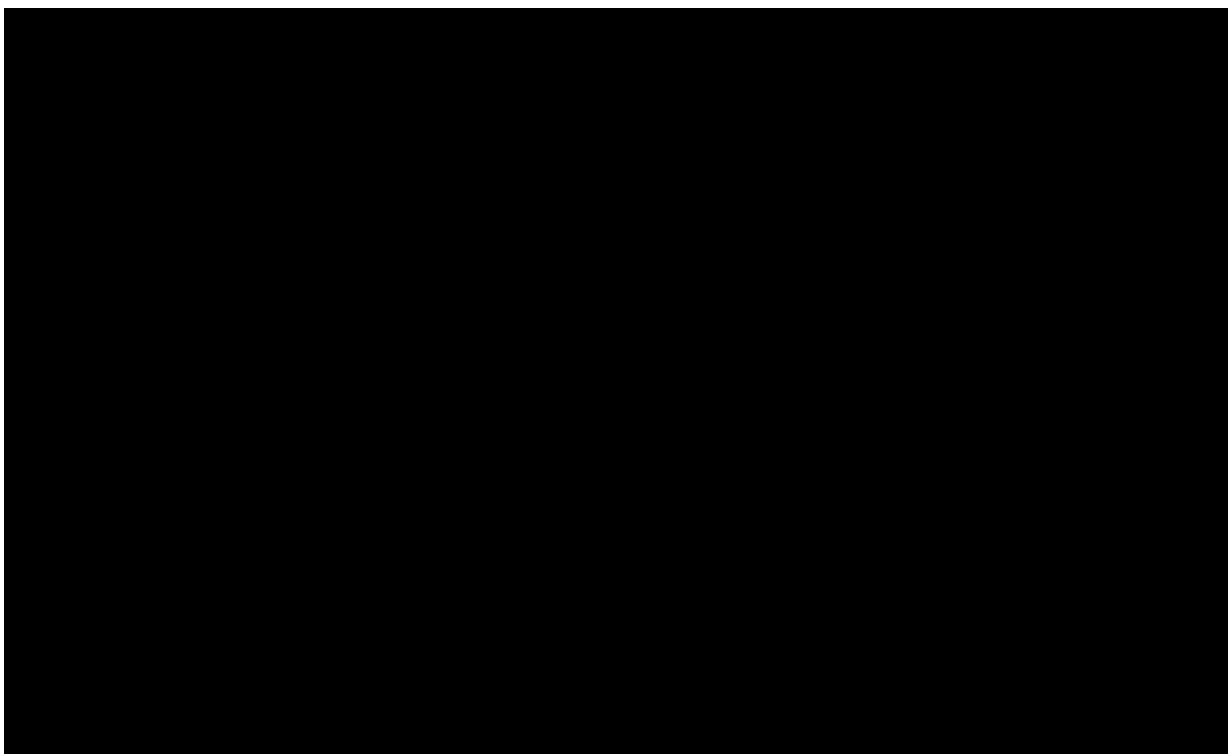
[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

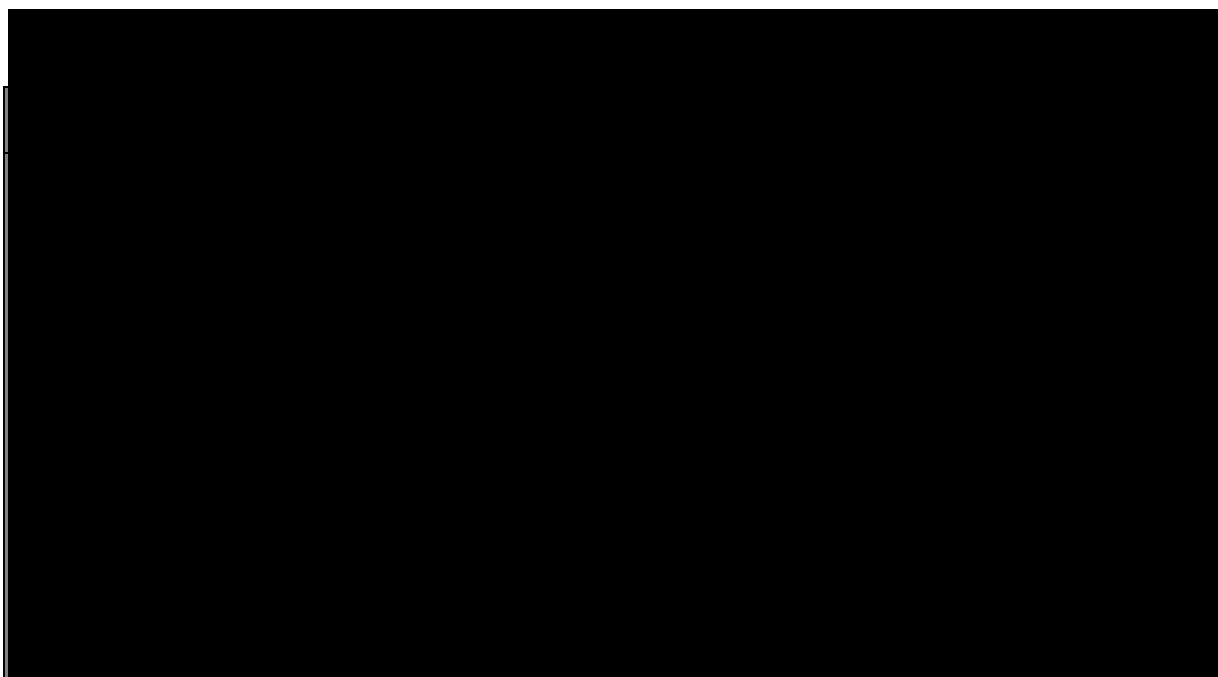
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



## 4.13. Ocena skuteczności OZA w porównaniu z PLC na podstawie badania *True North* – okres indukcji

Skuteczność stosowania OZA w leczeniu dorosłych chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali Mayo od 6 do 12 z endoskopowym wynikiem cząstkowym  $\geq 2$ ) oceniono na podstawie badania RCT z grupą kontrolną otrzymującą PLC – *True North*. Ocenę punktów końcowych przeprowadzono dla okresu indukcji tj. 10 tygodni.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji mITT (ang. *modified intention-to-treat*) obejmującej wszystkich chorych przydzielonych do grup metodą randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku lub PLC.

Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe badania oceniano z wykorzystaniem dwustronnego testu Cochran–Mantela–Haenszela, postępując zgodnie z zamkniętą, z góry określoną hierarchiczną procedurą testowania<sup>61</sup> w celu kontroli ogólnego poziomu błędów typu I (wartość  $\alpha=0,05$  dla leczenia indukcyjnego).

W badaniu wyróżniono dwie kohorty chorych: w kohorcie 1 chorzy zostali losowo przypisani do otrzymywania OZA 1 mg lub PLC (chorzy zaślepieni na leczenie). W kohorcie 2 chorzy otrzymywali OZA 1 mg (brak zaślepienia chorych na leczenie).

Analizowano następujące kategorie punktów końcowych:

- **pierwszorzędowych:**
  - remisja kliniczna (na podstawie 3-składnikowej skali Mayo. Remisję kliniczną definiowano jako wynik podskali krwawienia z odbytu=0; wynik podskali częstości wypróżnień  $\leq 1$ , z redukcją wyniku  $\geq 1$  pkt w stosunku do wartości początkowej; oraz wynik podskali endoskopowej  $\leq 1$  (zakres punktacji skal 0-3, wyższy wynik oznacza cięższą chorobę);
- **drugorzędowych:**
  - odpowiedź kliniczna (na podstawie 3-składnikowej skali Mayo);

<sup>61</sup> jeśli pierwszorzędowy punkt końcowy dla okresu indukcji był istotny, kolejno analizowano kluczowe drugorzędowe punkty końcowe, aż nie osiągnięto 5% poziomu istotności, po czym wszystkie kolejne drugorzędowe punkty końcowe w hierarchii należało uznać za dodatkowe. W przypadku punktów końcowych, które nie zostały uwzględnione w testach hierarchicznych, przedstawiano oszacowania punktowe i 95% przedziały ufności, bez podawania wartości p.

- poprawa endoskopowa (definiowana jako wynik podskali endoskopowej  $\leq 1$  bez kruchości);
- wygojenie błony śluzowej (poprawa endoskopowa + remisja histologiczna, zdefiniowana jako wynik podskali endoskopowej  $\leq 1$  i wynik Geboesa  $< 2,0$  (zakres punktacji 0-5,4, wyższy wynik oznacza cięższy stan zapalny));
- dodatkowych:
  - remisja kliniczna (na podstawie 4-składnikowej skali Mayo);
  - odpowiedź kliniczna (na podstawie 4-składnikowej skali Mayo);
  - remisja histologiczna;
  - jakość życia (zmiana wyniku kwestionariusza SF-36, EQ-5D, WPAI-UC).

W części głównej raportu zaprezentowano wyniki dla kohorty 1 (grupa OZA 1 mg i PLC) oraz kohorty 2 (grupa OZA 1 mg) populacji mITT (grupy OZA 1 mg oraz PLC), dodatkowe wyniki dla remisji klinicznej w podgrupach oraz wyniki skuteczności w zależności od wcześniejszego leczenia biologicznego przedstawiono w Załączniku 8.4.

W poniższych podrozdziałach zamieszczono szczegółowe wyniki.

#### 4.13.1. Remisja kliniczna

Remisję kliniczną, definiowaną jako wynik podskali krwawienia z odbytu=0; wynik podskali częstości wypróżnień  $\leq 1$ , z redukcją wyniku  $\geq 1$  pkt w stosunku do wartości początkowej; oraz wynik podskali endoskopowej  $\leq 1$  (bez kruchości), oceniano na podstawie 3-składnikowej skali Mayo. Częstość występowania remisji klinicznej w 10. tygodniu okresu obserwacji stanowiła w badaniu *True North* pierwszorzędowy punkt końcowy.

W kohorcie 1, w 10. tygodniu odsetek chorych z remisją kliniczną był statystycznie istotnie wyższy w grupie OZA 1 mg niż w grupie PLC (18,4% vs 6,0%). Odsetek chorych, którzy uzyskali remisję kliniczną w kohorcie 2 stosującej OZA 1 mg wynosił 21,0%.

Remisję kliniczną definiowaną wg 4-składnikowego wyniku w skali Mayo, stanowiącą dodatkowy punkt końcowy, w 10. tyg. badania odnotowano u ok.12% chorych w grupie OZA 1 mg oraz u ok. 5% chorych w grupie PLC. Różnica była statystycznie istotna na korzyść grupy badanej. W przypadku chorych stosujących OZA w sposób niezaślepiony w ramach kohorty 2, wystąpienie ww. punktu końcowego odnotowano u 16,9% chorych.

---

Dla remisji klinicznej będącej pierwszorzędownym punktem końcowym okresu indukcji badania przeprowadzono analizy wrażliwości, których wyniki były zgodne z wynikami analizy pierwotnej.

Dodatkowo w badaniu przedstawiono wyniki dotyczące remisji dla podgrup chorych, szczegółowe wyniki zaprezentowano w Załączniku 8.4.

Opisywane dane umieszczono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 19.**  
**Częstość występowania remisji klinicznej – okres indukcji**

Badanie (publikacja)	OBS	Kohorta 1								Kohorta 2	
		OZA 1 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**	OZA 1 mg	
		n (%)	N	n (%)	N					n (%)	N
<b>Remisja kliniczna (wg 3-składnikowego wyniku w skali Mayo)</b>											
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	10 tyg.	79 (18,4)	429	13 (6,0)	216	3,52 (1,91; 6,50)	0,12 (0,08; 0,17)	9 (6; 13)	TAK (p <0,001)	77 (21,0)	367
<b>Remisja kliniczna (wg 4-składnikowego wyniku w skali Mayo)</b>											
<i>EMA 2021</i>	10 tyg.	50 (11,7)	429	10 (4,6)	216	2,72 (1,35; 5,47)	0,07 (0,03; 0,11)	15 (10; 34)	TAK (p=0,0037)	62 (16,9)	367

\*obliczone samodzielnie

\*\*p-wartość podana przez autorów publikacji

### 4.13.2. Odpowiedź kliniczna

W badaniu *True North* odpowiedź kliniczną w 10. tyg., stanowiącą pierwszy drugorzędowy punkt końcowy<sup>62</sup>, definiowano jako zmniejszenie 3-składnikowej skali Mayo o  $\geq 2$  pkt i  $\geq 35\%$ , zmniejszenie wyniku podskali krwawienia z odbytu o  $\geq 1$  lub całkowitego wyniku podskali krwawienia z odbytu o  $\leq 1$ .

Zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź kliniczną w 10. tyg. w grupie OZA 1 mg względem grupy PLC (ok. 48% vs ok. 26%) – wynik ten świadczy na korzyść grupy badanej. W kohorcie 2 u chorych stosujących OZA 1 odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź kliniczną w 10. tygodniu wynosił 52,6%.

Odpowiedź kliniczną definiowaną wg 4-składnikowego wyniku w skali Mayo w 10. tyg. badania, stanowiącą dodatkowy punkt końcowy, odnotowano u ok. 52% chorych w grupie OZA 1 mg oraz u ok. 26% chorych w grupie PLC. Różnica była statystycznie istotna na korzyść grupy badanej. W przypadku chorych stosujących OZA w sposób niezaślepiony w ramach kohorty 2, wystąpienie ww. punktu końcowego odnotowano u 56,9% chorych.

Szczegółowe wyniki zamieszczone zostały w poniższej tabeli.

---

<sup>62</sup> w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa popełnienia błędu pierwszego rodzaju w zakresie oceny drugorzędowych punktów końcowych, wnioskowanie statystyczne dla pierwszego drugorzędowego punktu końcowego zostało przeprowadzone tylko wtedy, gdy pierwszorzędowy punkt końcowy był statystycznie istotny, w taki sam sposób analizowano kolejne punkty końcowe aż do osiągnięcia poziomu istotności wynoszącego 5%. Po osiągnięciu tej wartości kolejne punkty końcowe traktowano jako dodatkowe.



**Tabela 20.**  
**Częstość występowania odpowiedzi klinicznej – okres indukcji**

Badanie (publikacja)	OBS	Kohorta 1								Kohorta 2	
		OZA 1 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**	OZA 1 mg	
		n (%)	N	n (%)	N					n (%)	N
<b>Odpowiedź kliniczna (wg 3-składnikowego wyniku w skali Mayo)</b>											
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	10 tyg.	205 (47,8)	429	56 (25,9)	216	2,61 (1,83; 3,74)	0,22 (0,14; 0,29)	5 (4; 8)	TAK (p <0,001)	193 (52,6)	367
<b>Odpowiedź kliniczna (wg 4-składnikowego wyniku w skali Mayo)</b>											
<i>EMA 2021</i>	10 tyg.	222 (51,7)	429	55 (25,5)	216	3,14 (2,19; 4,50)	0,26 (0,19; 0,34)	4 (3; 6)	TAK (p <0,0001)	209 (56,9)	367

\*obliczone samodzielnie

\*\*p-wartość podana przez autorów publikacji

### **4.13.3. Poprawa endoskopowa**

Poprawę endoskopową w 10. tygodniu badania *True North*, stanowiącą drugi drugorzędowy punkt końcowy i definiowaną jako wynik podskali endoskopowej błony  $\leq 1$  (bez kruchości) zaobserwowano u 27,3% chorych w grupie OZA 1 mg oraz 11,6% chorych w grupie PLC (kohorta 1). Różnica między grupami była statystycznie istotna na korzyść interwencji badanej. Wynik dla chorych stosujących OZA 1 mg w kohorcie 2 był zbliżony z tymi zaobserwowanymi w grupie OZA 1 mg kohorty 1 (wynosił 27,2%).

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki

**Tabela 21.**  
**Częstość występowania poprawy endoskopowej – okres indukcji**

Badanie (publikacja)	OBS	Kohorta 1								Kohorta 2	
		OZA 1 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS	OZA 1 mg	
		n (%)	N	n (%)	N					n (%)	N
<b>Poprawa endoskopowa</b>											
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	10 tyg.	117 (27,3)	429	25 (11,6)	216	2,87 (1,79; 4,57)	0,16 (0,10; 0,22)	7 (5; 10)	TAK (p <0,001)**	100 (27,2)	367

\*obliczone samodzielnie

\*\*p-wartość podana przez autorów publikacji

---

W okresie indukcji (10 tyg.) wynik <1 w podskali endoskopowej w kohorcie 1 zaobserwowano u 6,1% chorych z grupy OZA 1 mg oraz 2,8% chorych z grupy PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji. W kohorcie 2 w grupie stosującej OZA 1 mg odsetek ten wyniósł 8,7% chorych.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 22.**  
**Częstość występowania wyniku podskali endoskopowej <1 – okres indukcji**

Badanie (publikacja)	OBS	Kohorta 1								Kohorta 2	
		OZA 1 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS	OZA 1 mg	
		n (%)	N	n (%)	N					n (%)	N
<b>Wynik podskali endoskopowej &lt;1*</b>											
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	10 tyg.	26 (6,1)	429	6 (2,8)	216	2,26 (0,92; 5,57)	0,03 (0,001; 0,06)	34 (17; 1 000)	TAK	32 (8,7)	367

\*obliczone samodzielnie

\*\* w dokumencie EMA ww. wyniki zostały przedstawione pod nazwą „normalizacja endoskopowa” zdefiniowaną jako wynik endoskopowej podskali Mayo równy 0, analizowaną w ramach analizy *post-hoc*. W związku z nadrzędnością publikacji pełnotekstowej w niniejszym raporcie uwzględniono definicję tego punktu końcowego podaną w publikacji *True North (Sandborn 2021)* (zgodnie z protokołem badania punkt ten nie został uwzględniony w testowaniu hierarchicznym)

#### 4.13.4. Remisja histologiczna

Remisję histologiczną tj. wynik indeksu Geboesa  $<2,0^{63}$  zaobserwowano u 18,2% chorych z grupy OZA 1 mg oraz u 7,4% chorych z grupy PLC (kohorta 1). Remisja histologiczna w 10 tyg. leczenia stanowiła w badaniu *True North* dodatkowy punkt końcowy. W kohorcie 2 odsetek chorych, którzy uzyskali remisję histologiczną wynosił 17,4%.

W ramach badania *True North* oceniano także w 10. tyg. leczenia wynik indeksu Geboesa wynoszący  $\leq 3,1$  i  $\leq 1,1$ . Ww. punkty końcowe odnotowano odpowiednio u następującego odsetka chorych stosujących OZA 1 mg i PLC: 34,7% i 18,5% oraz 26,3% i 11,1%. W obydwu przypadkach różnica między grupami była istotna statystycznie i wskazywała na korzyść interwencji badanej.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

---

<sup>63</sup> Zakres wyniku 0-5,4; wyższy wynik świadczy o cięższym stopniu nasilenia zapalenia

**Tabela 23.**  
**Częstość występowania remisji histologicznej – okres indukcji**

Badanie (publikacja)	OBS	Kohorta 1								Kohorta 2	
		OZA 1 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS	OZA 1 mg	
		n (%)	N	n (%)	N					n (%)	N
<b>Remisja histologiczna (wynik indeksu Geboesa &lt;2,0)</b>											
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	10 tyg.	78 (18,2)	429	16 (7,4)	216	2,78 (1,58; 4,89)	0,11 (0,06; 0,16)	10 (7; 17)	TAK	64 (17,4)	367
<b>Remisja histologiczna (wynik indeksu Geboesa ≤3,1)</b>											
<i>True North (William 2020)_ab</i>	10 tyg.	149 (34,7)**	429	40 (18,5)**	216	2,34 (1,57; 3,48)	0,16 (0,09; 0,23)	7 (5; 12)	TAK (p <0,001)***	b/d	b/d
<b>Remisja histologiczna (wynik indeksu Geboesa ≤1,1)</b>											
<i>True North (William 2020)_ab</i>	10 tyg.	113 (26,3)**	429	24 (11,1)**	216	2,86 (1,78; 4,60)	0,15 (0,09; 0,21)	7 (5; 12)	TAK (p <0,001)***	b/d	b/d

\*obliczone samodzielnie

\*\* n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji

\*\*\*p-wartość podana przez autorów publikacji

---

#### **4.13.5. Wygojenie błony śluzowej**

Wygojenie błony śluzowej w 10. tygodniu, stanowiące trzeci drugorzędowy punkt końcowy w odniesieniu do leczenia indukcyjnego, zdefiniowane jako poprawę endoskopową wraz z remisją histologiczną zaobserwowano u 12,6% chorych w grupie OZA 1 mg, 3,7% chorych z grupy PLC (kohorta 1) oraz u 11,4% chorych z grupy OZA 1 mg w kohorcie 2. Wyniki dla grup z kohorty 1 były istotne statystycznie na korzyść OZA.

Szczegółowe wyniki zamieszczone zostały w poniższej tabeli.



**Tabela 24.**  
**Częstość występowania wygojenia błony śluzowej – okres indukcji**

Badanie (publikacja)	OBS	Kohorta 1								Kohorta 2	
		OZA 1 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS	OZA 1 mg	
		n (%)	N	n (%)	N					n (%)	N
<b>Wygojenie błony śluzowej</b>											
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	10 tyg.	54 (12,6)	429	8 (3,7)	216	3,74 (1,75; 8,02)	0,09 (0,05; 0,13)	12 (8; 20)	TAK (p <0,001)**	42 (11,4)	367

\*obliczone samodzielnie

\*\*p-wartość podana przez autorów publikacji

### 4.13.1. Jakość życia

W ramach oceny jakości życia w badaniu *True North* w 10 tyg. leczenia analizowano wyniki z kwestionariuszy: SF-36, EQ-5D oraz WPAI-UC.

#### 4.13.1.1. Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36

Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 w 10. tyg. leczenia stanowiła w badaniu *True North* dodatkowy punkt końcowy.

W dokumencie *EMA 2021* podano informację, zgodnie z którą u chorych z kohorty 1 ogółem odnotowano większą poprawę jakości życia mierzoną kwestionariuszem SF-36 w grupie stosującej OZA względem grupy otrzymującej PLC. U chorych przyjmujących interwencję badaną w 10. tyg. leczenia raportowano nominalnie znacząco lepsze wyniki w zakresie PCS (ang. *Physical Component Summary*, Sumaryczna Komponenta Fizyczna) ( $p < 0,001$ ), ale nie w zakresie MCS (ang. *Mental Component Summary*, Sumaryczna Komponenta Zdrowia Psychicznego) ( $p = 0,105$ ) w porównaniu z placebo.

Wyniki świadczące na korzyść OZA i obejmujące poprawę jakości życia obserwowano w zakresie wszystkich komponentów zdrowia fizycznego, w tym funkcjonowania fizycznego ogółem ( $p = 0,003$ ), roli ograniczeń fizycznych ( $p < 0,001$ ), bólu ( $p < 0,001$ ) i ogólnego zdrowia ( $p < 0,001$ ). Poprawę tą odnotowano również w zakresie następujących komponentów zdrowia psychicznego: witalność ( $p = 0,003$ ), funkcjonowanie społeczne ( $p < 0,001$ ) i zdrowie psychiczne ( $p = 0,022$ ). Poprawy tej nie odnotowano w przypadku roli ograniczeń emocjonalnych ( $p = 0,624$ ).

Jak wskazuje EMA, odnotowano poprawę jakości życia mierzoną za pomocą kwestionariusza SF-36 w zakresie ogólnego poczucia zdrowia ( $p < 0,001$ ) oraz w zakresie użyteczności zdrowotnej (ang. *health utility score*) ( $p = 0,013$ ).

W przypadku SF-36 PCS i MCS, nominalnie istotnie większy odsetek chorych leczonych ozanimodem osiągnął MCID (ang. *minimum clinically important difference* – minimalna różnica istotna klinicznie), definiowaną jako poprawa o  $\geq 5$  punktów, w porównaniu do placebo w 10. tygodniu leczenia (48,64% chorych w porównaniu do 33,68% chorych,  $p = 0,0006$ ). Nie zaobserwowano różnicy w odsetku osób, które osiągnęły MCID w zakresie SF-36 MCS.

Zmiany wyniku kwestionariusza SF-36 PCS zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 25.**  
**Częstość występowania MCID w zakresie kwestionariusza SF-36 PCS**

Badanie	OBS	OZA 1 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS
		n (%)**	N	n (%)**	N				
EMA 2021	10 tyg.	209 (48,7)^	429	73 (33,8)^^	216	1,86 (1,33; 2,61)	0,15 (0,07; 0,23)	7 (5; 15)	TAK (p=0,0006)***

\*obliczone samodzielnie

\*\* n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji

\*\*\* p-wartość stanowi wartość nominalną

^ w publikacji podano 48,64%

^^w publikacji podano 33,68%

#### 4.13.1.2. Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D

Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D w 10. tyg. leczenia stanowiła w badaniu *True North* dodatkowy punkt końcowy.

Zgodnie z informacją podaną w dokumencie *EMA 2021*, w kohorcie 1 u chorych przyjmujących OZA w 10. tyg. leczenia raportowano nominalnie znacząco lepsze wyniki w zakresie ogólnego wyniku EQ-5D oraz EQ-5D VAS względem chorych przyjmujących PLC (odpowiednio  $p=0,003$  oraz  $p<0,001$ ).

#### 4.13.1.3. Zmiana wyniku kwestionariusza WPAI-UC

Zmiana wyniku kwestionariusza WPAI-UC w 10. tyg. leczenia stanowiła w badaniu *True North* dodatkowy punkt końcowy. Wyższy wynik oznacza większe upośledzenie i mniejszą wydajność pracy.

Zgodnie z informacją umieszczoną w dokumencie *EMA 2021*, analiza wyników kwestionariusza WPAI-UC wskazała, że u chorych przyjmujących OZA w ramach kohorty 1 raportowano mniejszą liczbę opuszczonych godzin roboczych przez osoby pracujące z powodu WZJG, wyższy wskaźnik prezenteizmu i niższy wskaźnik absenteizmu, mniejszą utratę wydajności pracy oraz niższy odsetek chorych z upośledzeniem w wykonywaniu codziennych czynności ze względu na stan zdrowia w porównaniu do chorych stosujących PLC.

Na podstawie danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Floden 2022* stwierdzono, iż w 10. tygodniu leczenia raportowano istotnie statystycznie niższe upośledzenie produktywności i aktywności zawodowej w zakresie wszystkich analizowanych domen w przypadku chorych stosujących OZA w porównaniu do chorych otrzymujących PLC.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 26.**  
**Średni wynik kwestionariusza WPAI-UC – okres indukcji**

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	OZA		PLC		IS*
			Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N	
<b>Absenteizm</b>							
<i>True North (Floden 2022_ab)</i>	Ogółem	10 tyg.	6,8 (4,64; 9,02)	259	11,1 (6,96; 15,32)	121	TAK (p=0,0483)
<b>Prezenteizm</b>							
<i>True North (Floden 2022_ab)</i>	Ogółem	10 tyg.	27,3 (24,12; 30,55)	259	34,8 (29,91; 39,68)	123	TAK (p=0,0109)
<b>Utrata wydajności pracy</b>							
<i>True North (Floden 2022_ab)</i>	Ogółem	10 tyg.	29,7 (26,25; 33,13)	256	40,0 (34,72; 45,23)	119	TAK (p=0,0011)
<b>Upośledzenie w wykonywaniu codziennych czynności</b>							
<i>True North (Floden 2022_ab)</i>	Ogółem	10 tyg.	31,4 (28,68; 34,17)	393	40,4 (36,36; 44,48)	191	TAK (p=0,0003)

\* różnice między grupami obliczono za pomocą t-testu, przyjmując  $p \leq 0,05$  jako próg istotności statystycznej

#### 4.14. Ocena skuteczności OZA w porównaniu z PLC na podstawie badania *True North* – okres leczenia indukcyjnego i podtrzymującego

Skuteczność stosowania OZA w leczeniu dorosłych chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali Mayo od 6 do 12 z endoskopowym wynikiem cząstkowym  $\geq 2$ ) oceniono na podstawie badania RCT z grupą kontrolną otrzymującą PLC – *True North*. Ocenę punktów końcowych przeprowadzono dla indukcji i leczenia podtrzymującego tj. 52 tygodni.

Wyniki dla grupy PLC uzyskane w czasie indukcji i leczenia podtrzymującego obejmują dane zgromadzone dla chorych, którzy w okresie leczenia indukcyjnego przyjmowali ozanimod i odpowiedzieli na otrzymywane leczenie, natomiast w leczeniu podtrzymującym przyjmowali PLC.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji mITT (ang. *modified intention-to-treat*) obejmującej wszystkich chorych przydzielonych do grup metodą randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku lub PLC.

Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe badania oceniano z wykorzystaniem dwustronnego testu Cochran–Mantela–Haenszela, postępując zgodnie z zamkniętą, z góry określoną hierarchiczną procedurą testowania<sup>64</sup> w celu kontroli ogólnego poziomu błędów typu I (wartość  $\alpha=0,05$  dla leczenia podtrzymującego).

Analizowano następujące kategorie punktów końcowych:

- **pierwszorzędowych:**
  - remisja kliniczna (na podstawie 3-składnikowej skali Mayo. Remisję kliniczną definiowano jako wynik podskali krwawienia z odbytu=0; wynik podskali częstości wypróżnień  $\leq 1$ , z redukcją wyniku  $\geq 1$  pkt w stosunku do wartości początkowej; oraz wynik podskali endoskopowej  $\leq 1$  (zakres punktacji skal 0-3, wyższy wynik oznacza cięższą chorobę);
- **drugorzędowych:**
  - odpowiedź kliniczna (na podstawie 3-składnikowej skali Mayo);
  - poprawa endoskopowa (definiowana jako wynik podskali endoskopowej  $\leq 1$  bez kruchości);
  - trwała remisja kliniczna (remisja w 52. tygodniu w u chorych, którzy osiągnęli remisję w 10. tygodniu);
  - utrzymanie remisji klinicznej (remisja kliniczna w 52. tygodniu w podgrupie chorych z remisją w 10. tygodniu badania);
  - remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów (remisja bez stosowania glikokortykosteroidów przez  $\geq 12$  tygodni);
  - wygojenie błony śluzowej;
- **dodatkowych:**
  - remisja kliniczna (na podstawie 4-składnikowej skali Mayo);
  - odpowiedź kliniczna (na podstawie 4-składnikowej skali Mayo);
  - remisja histologiczna;
  - czas do nawrotu choroby;
  - zmiana całkowitego, częściowego i 3-składnikowego wyniku w skali Mayo;

---

<sup>64</sup> jeśli pierwszorzędowy punkt końcowy dla okresu podtrzymania był istotny, kluczowe drugorzędowe punkty końcowe analizowano po kolei, aż nie osiągnięto 5% poziomu istotności, po czym wszystkie kolejne drugorzędowe punkty końcowe w hierarchii należało uznać za dodatkowe. W przypadku punktów końcowych, które nie zostały uwzględnione w testach hierarchicznych, przedstawiano oszacowania punktowe i 95% przedziały ufności, bez podawania wartości p.

- jakość życia (zmiana wyniku kwestionariusza SF-36, EQ-5D, WPAI-UC).

Dodatkowe wyniki dla remisji klinicznej w podgrupach oraz wyniki skuteczności w zależności od wcześniejszego leczenia biologicznego przedstawiono w Załączniku 8.4.

W poniższych podrozdziałach zamieszczono szczegółowe wyniki.

#### 4.14.1. Remisja kliniczna

Remisję kliniczną, definiowaną jako wynik podskali krwawienia z odbytu=0; wynik podskali częstości wypróżnień  $\leq 1$ , z redukcją wyniku  $\geq 1$  pkt w stosunku do wartości początkowej; oraz wynik podskali endoskopowej  $\leq 1$  (bez kruchości), oceniano na podstawie 3-składnikowej skali Mayo. Częstość występowania remisji klinicznej w 52. tygodniu okresu obserwacji stanowiła w badaniu *True North* pierwszorzędną punkt końcowy.

Spośród 457 chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w okresie indukcji i którzy przeszli ponowną randomizację w okresie leczenia podtrzymującego 37,0% chorych w grupie OZA 1 mg→OZA 1 mg i 18,5% w grupie OZA 1 mg→PLC uzyskało remisję kliniczną w 52. tygodniu badania. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji.

W badaniu *True North* oceniano także odsetek chorych, którzy osiągnęli remisję kliniczną w 52. tyg. spośród chorych, którzy przestali stosować kortykosteroidy przez dowolny okres. Odnotowano istotną statystycznie przewagę grupy OZA 1 mg→OZA 1 mg względem grupy OZA 1 mg→PLC (odpowiednio: 31,7% chorych vs 16,7% chorych).

Remisję kliniczną definiowaną wg 4-składnikowego wyniku w skali Mayo w 52. tyg. badania, stanowiącą dodatkowy punkt końcowy, odnotowano u ok. 38% chorych w grupie OZA 1 mg→OZA 1 mg oraz u ok.19% chorych w grupie OZA 1 mg→PLC. Różnica była statystycznie istotna na korzyść grupy badanej.

Szczegółowe wyniki zamieszczone zostały w poniższej tabeli.

**Tabela 27.**  
**Częstość występowania remisji klinicznej – okres leczenia podtrzymującego**

Badanie (publikacja)	OBS	OZA 1 mg→OZA 1 mg		OZA 1 mg→PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
		n (%)	N	n (%)	N				
Remisja kliniczna (wg 3-składnikowego wyniku w skali Mayo)									
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	52. tyg.	85 (37,0)	230	42 (18,5)	227	2,58 (1,68; 3,96)	0,18 (0,10; 0,26)	6 (4; 10)	TAK (p <0,001)
Remisja kliniczna (wg 4-składnikowego wyniku w skali Mayo)									
<i>EMA 2021</i>	52 tyg.	88 (38,3)	230	42 (18,5)	227	2,73 (1,78; 4,19)	0,20 (0,12; 0,28)	5 (4; 9)	TAK (p <0,0001)

\*obliczone samodzielnie

\*\*p-wartość podana przez autorów publikacji



#### 4.14.2. Odpowiedź kliniczna

W badaniu *True North* odpowiedź kliniczną w 52. tyg., stanowiącą pierwszy drugorzędowy punkt końcowy<sup>65</sup>, odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź kliniczną w 52. tygodniu badania w grupie OZA 1 mg→OZA 1 mg wynosił 60,0% chorych w porównaniu z grupą OZA 1 mg→PLC, w przypadku której wartość ta wynosiła 41,0% chorych). Różnica między grupami była znamienna statystycznie i świadczy na korzyść grupy badanej.

Odpowiedź kliniczną definiowaną wg 4-składnikowego wyniku w skali Mayo w 52. tyg. badania, stanowiącą dodatkowy punkt końcowy, odnotowano u 63% chorych w grupie OZA 1 mg→OZA 1 mg oraz u ok. 43% chorych w grupie OZA 1 mg→PLC. Różnica była statystycznie istotna na korzyść grupy badanej.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

---

<sup>65</sup> w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa popełnienia błędu pierwszego rodzaju w zakresie oceny drugorzędowych punktów końcowych, wnioskowanie statystyczne dla pierwszego drugorzędowego punktu końcowego zostało przeprowadzone tylko wtedy, gdy pierwszorzędowy punkt końcowy był statystycznie istotny, w taki sam sposób analizowano kolejne punkty końcowe aż do osiągnięcia poziomu istotności wynoszącego 5%. Po osiągnięciu tej wartości kolejne punkty końcowe traktowano jako dodatkowe.

**Tabela 28.**

**Częstość występowania odpowiedzi klinicznej – okres leczenia podtrzymującego**

Badanie (publikacja)	OBS	OZA 1 mg→OZA 1 mg		OZA 1 mg→PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
		n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź kliniczna (wg 3-składnikowego wyniku w skali Mayo)									
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	52. tyg.	138 (60,0)	230	93 (41,0)	227	2,16 (1,49; 3,14)	0,19 (0,10; 0,28)	6 (4; 10)	TAK (p <0,001)
Odpowiedź kliniczna (wg 4-składnikowego wyniku w skali Mayo)									
<i>EMA 2021</i>	52. tyg.	145 (63,0)	230	97 (42,7)	227	2,29 (1,57; 3,33)	0,20 (0,11; 0,29)	5 (4; 10)	TAK (p <0,0001)

\*obliczone samodzielnie

\*\*p-wartość podana przez autorów publikacji

---

### **4.14.3. Poprawa endoskopowa**

Poprawa endoskopowa w 52. tyg. leczenia, stanowiąca drugi drugorzędowy punkt końcowy i definiowana jako wynik podskali endoskopowej  $\leq 1$ , bez kruchości, występowała znamienne częściej w grupie OZA 1 mg→OZA 1 mg (45,7% chorych) w porównaniu z grupą OZA 1 mg→PLC (26,4% chorych). Niska wartość parametru NNT, wynosząca 6, świadczy o dużej sile interwencji badanej.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 29.**

**Częstość występowania poprawy endoskopowej – okres leczenia podtrzymującego**

Badanie (publikacja)	OBS	OZA 1 mg→OZA 1 mg		OZA 1 mg→PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Poprawa endoskopowa</b>									
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	52. tyg.	105 (45,7)	230	60 (26,4)	227	2,34 (1,58; 3,46)	0,19 (0,11; 0,28)	6 (4; 10)	TAK (p <0,001)**

\*obliczone samodzielnie

\*\*p-wartość podana przez autorów publikacji

---

W okresie leczenia podtrzymującego (52. tyg.) 24,3% chorych z grupy OZA 1 mg→OZA 1 mg oraz 11,9% chorych z grupy OZA 1 mg→PLC uzyskało wynik <1 w podskali endoskopowej. Różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść interwencji badanej.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 30.**

**Częstość występowania wyniku podskali endoskopowej <1 – okres leczenia podtrzymującego**

Badanie (publikacja)	OBS	OZA 1 mg→OZA 1 mg		OZA 1 mg→PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Wynik podskali endoskopowej <1**									
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	52. tyg.	56 (24,3)	230	27 (11,9)	227	2,38 (1,44; 3,94)	0,12 (0,05; 0,19)	9 (6; 20)	TAK

\*obliczone samodzielnie

\*\* w dokumencie EMA ww. wyniki zostały przedstawione pod nazwą „normalizacja endoskopowa” zdefiniowaną jako wynik endoskopowej podskali Mayo równy 0, analizowaną w ramach analizy post-hoc. W związku z nadrzędnością publikacji pełnotekstowej w niniejszym raporcie uwzględniono definicję tego punktu końcowego podaną w publikacji *True North (Sandborn 2021)* (zgodnie z protokołem badania punkt ten nie został uwzględniony w testowaniu hierarchicznym)

#### 4.14.4. Utrzymanie remisji klinicznej

W ramach badania *True North* oceniano także utrzymanie remisji klinicznej w 52. tygodniu w podgrupie chorych, którzy osiągnęli remisję kliniczną w okresie indukcji (w 10. tygodniu). Punkt ten stanowił trzeci drugorzędowy punkt końcowy.

Odsetek chorych utrzymujących remisję kliniczną (ocenionej na podstawie 3-składnikowej skali Mayo z zastosowaniem 7-dniowego algorytmu punktacji) w 52. tygodniu całkowitego leczenia w podgrupie chorych, u których raportowano osiągnięcie remisji w 10. tygodniu leczenia, wynosił ok. 52% chorych w grupie badanej i ok. 30% chorych w grupie kontrolnej. W tym przypadku również zaobserwowana różnica między grupami była statystycznie znamienne na korzyść OZA 1 mg→OZA 1 mg.

Dane szczegółowe przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 31.**

**Częstość występowania utrzymania remisji klinicznej – okres leczenia podtrzymującego**

Badanie (publikacja)	OBS	OZA 1 mg→OZA 1 mg		OZA 1 mg→PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Utrzymanie remisji klinicznej</b>									
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	52. tyg.	41 (51,9)	79	22 (29,3)	75	2,60 (1,34; 5,05)	0,23 (0,07; 0,38)	5 (3; 15)	TAK (p=0,002)**

\*obliczone samodzielnie

\*\*p-wartość podana przez autorów publikacji



#### **4.14.5. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów**

Remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów, stanowiącą w badaniu *True North* czwarty drugorzędowy punkt końcowy analizowany w okresie leczenia podtrzymującego, definiowano jako remisję kliniczną uzyskaną po 52 tygodniach bez przyjmowania kortykosteroidów przez co najmniej 12 tygodni.

Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów występowała statystycznie istotnie częściej w grupie OZA 1 mg→OZA 1 mg (ok 32% chorych) w porównaniu z grupą OZA 1 mg→PLC (ok 17% chorych).

W ramach badania *True North* analizowano także odsetek chorych, u których odnotowano remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 52. tyg. leczenia wśród chorych stosujących kortykosteroidy w 10. tyg. leczenia. Wyniki były analogiczne do ww. punktu końcowego – odnotowano istotną statystycznie przewagę grupy badanej nad grupą kontrolną (12,5% vs 2,9%).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 32.**

**Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów – okres leczenia podtrzymującego**

Badanie (publikacja)	OBS	OZA 1 mg→OZA 1 mg		OZA 1 mg→PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów</b>									
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	52. tyg.	73 (31,7)	230	38 (16,7)	227	2,31 (1,48; 3,61)	0,15 (0,07; 0,23)	7 (5 ;15)	TAK (p <0,001)**
<b>Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów wśród chorych stosujących kortykosteroidy w 10. tyg. leczenia</b>									
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	52. tyg.	10 (12,5)	80	2 (2,9)	69	4,79 (1,01; 22,65)	0,10 (0,01; 0,18)	10 (6; 100)	TAK

\*obliczone samodzielnie

\*\*p-wartość podana przez autorów publikacji

#### 4.14.6. Wygojenie błony śluzowej

Wygojenie błony śluzowej (poprawa endoskopowa wraz z remisją histologiczną (tj. wynik Geboesa <2,0) oraz brak neutrofilów w kryptach nabłonkowych lub blaszce właściwej i brak wzrost liczby eozynofili, brak niszczenia krypt i brak nadżerek, owrzodzeń lub ziarniny) w okresie leczenia podtrzymującego tj. w 52. tygodniu obserwowano statystycznie istotnie częściej w grupie OZA 1 mg→OZA 1 mg (ok 30% chorych) w porównaniu z grupą OZA 1 mg→PLC (ok 14% chorych). W badaniu *True North* ww. punkt końcowy stanowił piąty drugorzędowy punkt końcowy analizowany w okresie leczenia podtrzymującego

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

**Tabela 33.**

**Częstość występowania wygojenia błony śluzowej – okres leczenia podtrzymującego**

Badanie (publikacja)	OBS	OZA 1 mg→OZA 1 mg		OZA 1 mg→PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Wygojenie błony śluzowej</b>									
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	52. tyg.	68 (29,6)	230	32 (14,1)	227	2,56 (1,60; 4,09)	0,15 (0,08; 0,23)	7 (5; 13)	TAK (p <0,001)**

\*obliczone samodzielnie

\*\*p-wartość podana przez autorów publikacji

---

#### **4.14.7. Trwała remisja kliniczna**

Trwałą remisję kliniczną, stanowiącą w badaniu *True North* szósty drugorzędowy punkt końcowy analizowany w okresie leczenia podtrzymującego, zdefiniowano jako remisję obserwowaną zarówno w 10., jak i 52. tygodniu leczenia.

Trwałą remisję kliniczną zaobserwowano u ok 18% chorych w grupie OZA 1 mg→OZA 1 mg oraz u ok 10% chorych w grupie OZA 1 mg→PLC. Wynik był znamieny statystycznie na korzyść grupy OZA 1 mg→OZA 1 mg.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

---

**Tabela 34.**

**Częstość występowania trwałej remisji klinicznej – okres leczenia podtrzymującego**

Badanie (publikacja)	OBS	OZA 1 mg→OZA 1 mg		OZA 1 mg→PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Trwała remisja kliniczna</b>									
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	52. tyg.	41 (17,8)	230	22 (9,7)	227	2,02 (1,16; 3,52)	0,08 (0,02; 0,14)	13 (8; 50)	TAK (p=0,003)**

\*obliczone samodzielnie

\*\*p-wartość podana przez autorów publikacji

#### 4.14.8. Remisja histologiczna

Remisję histologiczną tj. wynik indeksu Geboesa  $<2,0^{66}$  zaobserwowano u 33,5% chorych w grupie OZA 1 mg→OZA 1 mg oraz u 16,3% chorych w grupie OZA 1 mg→PLC. Remisja histologiczna w 52. tyg. leczenia stanowiła w badaniu *True North* dodatkowy punkt końcowy.

Otrzymane wyniki wskazywały na znamiennej statystycznie przewagę ozanimodu względem placebo.

W ramach badania *True North* oceniano także w 52. tyg. leczenia częstość występowania wyniku indeksu Geboesa wynoszącego  $\leq 3,1$  i  $\leq 1,1$ . Ww. punkty końcowe odnotowano odpowiednio u następującego odsetka chorych stosujących OZA i PLC: 49,1% i 26,4% oraz 42,2% i 22,5%. W obydwu przypadkach różnica między grupami była istotna statystycznie i wskazywała na korzyść interwencji badanej.

W tabeli poniżej umieszczono szczegółowe dane.

---

<sup>66</sup> Zakres wyniku 0-5,4; wyższy wynik świadczy o cięższym stopniu nasilenia zapalenia

---

**Tabela 35.**  
**Częstość występowania remisji histologicznej – okres leczenia podtrzymującego**

Badanie (publikacja)	OBS	OZA 1 mg→OZA 1 mg		OZA 1 mg→PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Remisja histologiczna (wynik indeksu Geboesa &lt;2,0)</b>									
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	52. tyg.	77 (33,5)	230	37 (16,3)	227	2,58 (1,65; 4,04)	0,17 (0,09; 0,25)	8 (4; 12)	TAK
<b>Remisja histologiczna (wynik indeksu Geboesa ≤3,1)</b>									
<i>True North (Silvio 2020)_ab</i>	52. tyg.	113 (49,1)**	230	60 (26,4)**	227	2,69 (1,82; 3,98)	0,23 (0,14; 0,31)	5 (4; 8)	TAK (p <0,001)***
<b>Remisja histologiczna (wynik indeksu Geboesa ≤1,1)</b>									
<i>True North (Silvio 2020)_ab</i>	52. tyg.	97 (42,2)**	230	51 (22,5)**	227	2,52 (1,68; 3,78)	0,20 (0,11; 0,28)	5 (4; 10)	TAK (p <0,001)***

\*obliczone samodzielnie

\*\* n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji

\*\*\*p-wartość podana przez autorów publikacji



#### **4.14.9. Zmiana całkowitego, częściowego i 3-składnikowego wyniku w skali Mayo**

Zmiana całkowitego, częściowego i 3-składnikowego wyniku w skali Mayo w 52 tyg. leczenia względem wartości początkowych stanowiła w badaniu *True North* dodatkowy punkt końcowy.

Różnice między grupą OZA 1 mg→OZA 1 mg a OZA 1 mg→PLC dotyczące zmiany całkowitego, 3-składnikowego i częściowego wyniku w skali Mayo w 52. tygodniu leczenia względem wartości początkowych w badaniu *True North* były istotne statystycznie na korzyść ozanimodu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 36.**

**Zmiana całkowitego, częściowego i 3-składnikowego wyniku w skali Mayo względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	OZA 1 mg→OZA 1 mg		OZA 1 mg→PLC		LSMD* <sup>^</sup> (95% CI)	IS** <sup>^</sup>
		LS (SE)	N	LS (SE)	N		
<b>Zmiana 3-składnikowego wyniku w skali Mayo względem wartości początkowych</b>							
<i>EMA 2021</i>	52. tyg.	-4,5 (0,16)	230	-4,0 (0,19)	227	-0,5 (-0,9; -0,1)	TAK (p=0,02)
<b>Zmiana całkowitego wyniku w skali Mayo względem wartości początkowych</b>							
<i>EMA 2021</i>	52. tyg.	-6,1 (0,21)	230	-5,3 (0,25)	227	-0,8 (-1,3; -0,2)	TAK (p=0,008)
<b>Zmiana częściowego wyniku w skali Mayo względem wartości początkowych</b>							
<i>EMA 2021</i>	52. tyg.	-4,7 (0,15)	230	-4,3 (0,18)	227	-0,4 (-0,9, 0,0)	TAK (p=0,032)

\*różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LSMD)

\*\*nominalna p-wartość podana przez autorów publikacji

<sup>^</sup>oszacowane na podstawie analizy kowariancji przeprowadzonej dla zmiany w 52. Tyg. leczenia względem wartości wyjściowej skorygowanej o osiągnięcie remisji w tygodniu 10. (tak / nie), stosowanie kortykosteroidów w tygodniu 10. (tak / nie) i wartość wyjściową całkowitą, częściową i 3-składnikową skali Mayo

#### 4.14.10. Czas do nawrotu choroby

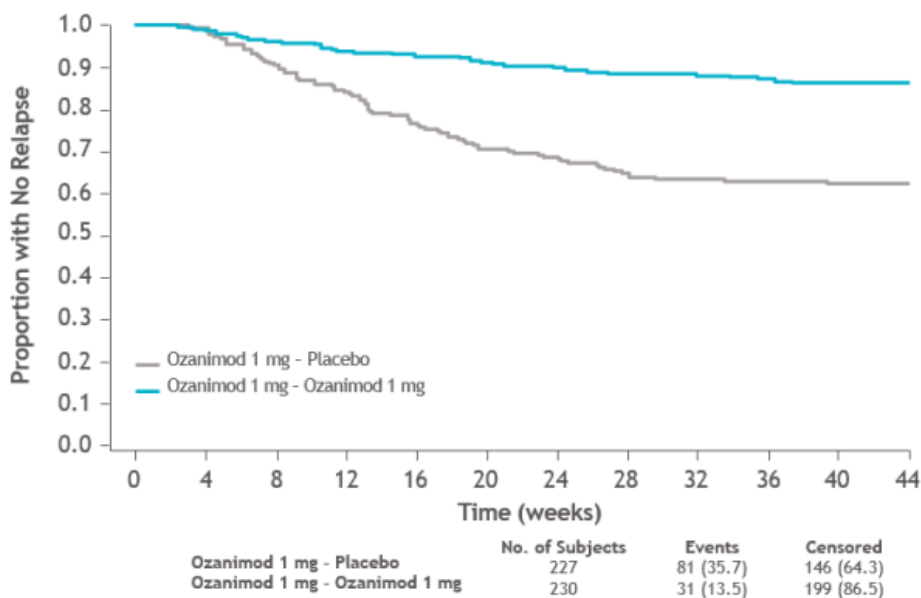
Czas do nawrotu choroby w badaniu *True North* stanowił dodatkowy punkt końcowy. Nawrót choroby definiowano jako wzrost częściowego wyniku Mayo o  $\geq 2$  pkt z bezwzględnym częściowym wynikiem Mayo  $\geq 4$  punkty, wynik endoskopowy  $\geq 2$  pkt i wykluczenie innych przyczyn wzrostu aktywności choroby niezwiązanych z WZJG. Mediany czasu do nawrotu nie można było określić, ponieważ  $<50\%$  chorych doświadczyło nawrotu choroby.

Zgodnie z wykresem przedstawiającym czas do nawrotu choroby w okresie leczenia podtrzymującego w grupie OZA 1 mg  $\rightarrow$  OZA 1 mg odnotowano utrzymywanie się wysokiego odsetka chorych, u których nie wystąpił nawrót choroby do 44. Tygodnia prowadzonej obserwacji. W grupie PLC od około 8 tygodnia leczenia zaobserwować można wyraźny spadek odsetka chorych, u których nie wystąpił nawrót choroby. Spadek ten został zahamowany, utrzymując się na zbliżonym poziomie od około 28 tygodnia terapii.

Szczegóły zaprezentowano na poniższym wykresie.

#### Rysunek 6.

#### Czas do nawrotu choroby w okresie leczenia podtrzymującego\*



\*zaplanowana analiza eksploracyjna. Okres półtrwania ozanimodu i jego głównego aktywnego metabolitu 2273 wynosi odpowiednio 21 godzin i 11 dni

Źródło: *True North* (Sandborn 2021)

W dokumencie *EMA 2021* podano informację, zgodnie z którą nawrót choroby odnotowano znacząco rzadziej (wartość nominalna) wśród chorych otrzymujących OZA względem chorych

---

zrandomizowanych do otrzymywania PLC w okresie leczenia podtrzymującego (odpowiednio 13,5% chorych vs 35,7% chorych).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 37.**  
**Częstość występowania nawrotu choroby**

Badanie (publikacja)	OBS	OZA 1 mg→OZA 1 mg		OZA 1 mg→PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Częstość występowania nawrotu choroby</b>									
<i>EMA 2021</i>	52. tyg.	31 (13,5)	230	81 (35,7)	227	0,28 (0,18; 0,45)	-0,22 (-0,30; -0,15)	5 (4; 7)	TAK (p <0,001)

\*obliczone samodzielnie

\*\*p-wartość podana przez autorów publikacji, p-wartość stanowi wartość nominalną

#### 4.14.11. Jakość życia

W ramach oceny jakości życia w badaniu *True North* w 52 tyg. leczenia analizowano wyniki z kwestionariuszy: SF-36, EQ-5D oraz WPAI-UC.

##### 4.14.11.1. Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36

W ramach oceny jakości życia w badaniu *True North* analizowano wyniki kwestionariusza SF-36. Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 w 52. tyg. stanowiła dodatkowy punkt końcowy.

Zgodnie z informacjami podanymi w dokumencie *EMA 2021*, raportowano większą poprawę jakości życia mierzoną kwestionariuszem SF-36 w przypadku chorych powtórnie zrandomizowanych do grupy OZA niż do grupy PLC, przy czym u chorych z grupy OZA 1 mg→OZA 1 mg w 52. tyg. leczenia odnotowano znacząco lepsze wyniki (wartość nominalna) w zakresie PCS ( $p=0,016$ ), ale nie w zakresie MCS ( $p=0,432$ ).

Wyniki świadczące na korzyść OZA i obejmujące poprawę jakości życia obserwowano w zakresie następujących komponentów zdrowia fizycznego: rola ograniczeń fizycznych ( $p=0,031$ ) i ogólne zdrowie ( $p=0,002$ ), natomiast istotnej statystycznie różnicy między grupami nie odnotowano w zakresie funkcjonowania fizycznego ( $p=0,065$ ) i bólu fizycznego ( $p=0,338$ ).

Wyniki dot. OZA nie uległy poprawie w stosunku do PLC w zakresie następujących komponentów zdrowia psychicznego: witalność ( $p=0,216$ ), funkcjonowanie społeczne ( $p=0,166$ ), rola ograniczeń emocjonalnych ( $p=0,538$ ) oraz zdrowie psychiczne ( $p=0,264$ ).

Jak wskazuje EMA, odnotowano poprawę jakości życia mierzoną za pomocą kwestionariusza SF-36 w zakresie ogólnego poczucia zdrowia ( $p=0,005$ ), natomiast poprawy tej nie uzyskano w zakresie użyteczności zdrowotnej (ang. *health utility score*) ( $p=0,096$ ).

W przypadku SF-36 PCS, nominalnie istotnie większy odsetek chorych leczonych ozanimodem osiągnął MCID, definiowaną jako poprawa o  $\geq 5$  punktów, w porównaniu do placebo w 52. tygodniu leczenia (69,1% chorych w porównaniu do 57,3% chorych).

Zmiany wyniku kwestionariusza SF-36 PCS zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 38.**  
**Częstość występowania MCID w zakresie kwestionariusza SF-36 PCS**

Badanie	OBS	OZA 1 mg→OZA 1 mg		OZA 1 mg→PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS
		n (%)**	N	n (%)**	N				
EMA 2021	52 tyg.	159 (69,1)^	230	130 (57,3)^^	227	1,67 (1,14; 2,45)	0,12 (0,03; 0,21)	9 (5; 34)	TAK (p=0,03)***

\*obliczone samodzielnie

\*\* n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji

\*\*\* p-wartość stanowi wartość nominalną

^ w publikacji podano 69,4%

^^ w publikacji podano 57,5%

#### 4.14.11.2. Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D

Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D w 52. tyg. leczenia stanowiła w badaniu *True North* dodatkowy punkt końcowy.

Zgodnie z informacją podaną w dokumencie *EMA 2021*, w kohorcie u chorych przyjmujących OZA 1 mg→OZA 1 mg w 52. tyg. leczenia raportowano nominalnie znacząco lepsze wyniki w zakresie wyniku EQ-5D VAS względem chorych przyjmujących OZA 1 mg→PLC ( $p=0,005$ ), natomiast korzystniejszych wyników nie odnotowano w zakresie wyniku EQ-5D ogółem ( $p=0,428$ ).

#### 4.14.11.3. Zmiana wyniku kwestionariusza WPAI-UC

Zmiana wyniku kwestionariusza WPAI-UC w 52. tyg. leczenia stanowiła w badaniu *True North* dodatkowy punkt końcowy. Wyższy wynik oznacza większe upośledzenie i mniejszą wydajność pracy.

Zgodnie z informacją umieszczoną w dokumencie *EMA 2021*, analiza wyników kwestionariusza WPAI-UC wskazała, że u chorych z grupy OZA 1 mg→OZA 1 mg raportowano mniejszą liczbę opuszczonych godzin roboczych przez osoby pracujące z powodu WZJG, niższy wskaźnik absencji, mniejszą utratę wydajności pracy oraz niższy odsetek chorych z upośledzeniem w wykonywaniu codziennych czynności ze względu na stan zdrowia w porównaniu do chorych z grupy OZA 1 mg→PLC.

Na podstawie danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Floden 2022*<sup>67</sup> stwierdzono, iż w 52. tygodniu leczenia raportowano istotną statystycznie przewagę OZA w porównaniu do PLC w zakresie wszystkich analizowanych domen z wyjątkiem prezenteizmu, w przypadku którego różnica między grupami nie była statystycznie znamienne.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

<sup>67</sup> Nie przedstawiono danych dotyczących oceny kwestionariusza WPAI-UC przeprowadzonej w podziale na chorych osiągających / nieosiągających odpowiedź na leczenie, mierzoną za pomocą poszczególnych punktów końcowych (tabela 3 w abstrakcie konferencyjnym *Floden 2022*). Dane te nie przedstawiają porównania OZA vs PLC, w abstrakcie nie zostało zdefiniowane, dla ilu oraz dla jakich chorych zostały opublikowane wyniki (chorych stosujących OZA, chorych stosujących PLC) – brak możliwości wnioskowania oraz przedstawienia dodatkowych danych dla analizowanej technologii



**Tabela 39.**  
**Średni wynik kwestionariusza WPAI-UC – okres leczenia podtrzymującego**

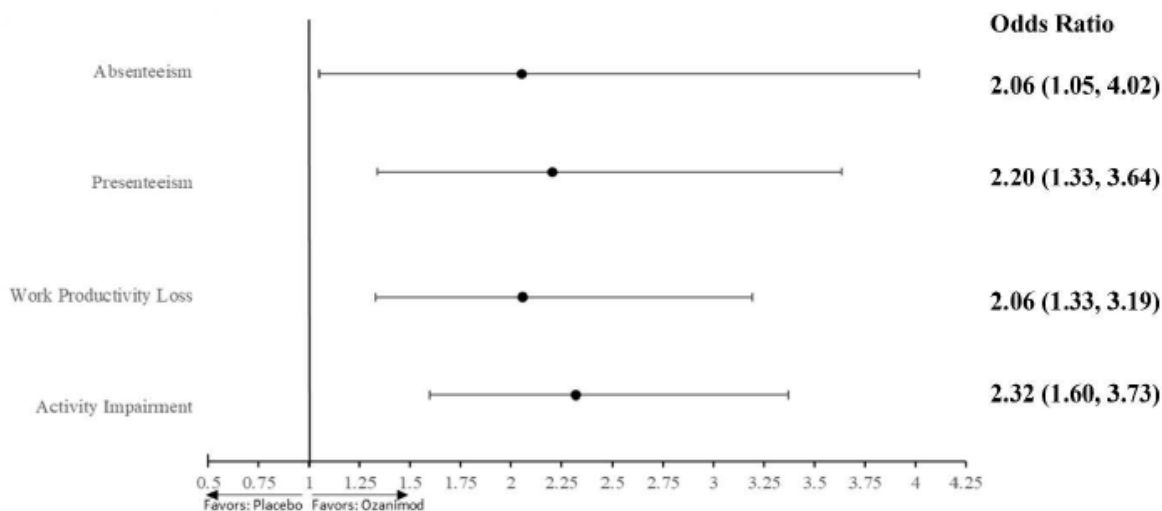
Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	OZA		PLC		IS*
			LSM** (95% CI)	N	LSM** (95% CI)	N	
<b>Absenteizm</b>							
<i>True North (Floden 2022_ab)</i>	Ogółem	52 tyg.	2,6 (1,25; 3,94)	208	3,8 (2,31; 5,32)	204	NIE (p=0,1841)
<b>Prezenteizm</b>							
<i>True North (Floden 2022_ab)</i>	Ogółem	52 tyg.	14,0 (10,97; 17,05)	208	20,2 (16,88; 23,51)	204	TAK (p=0,0029)
<b>Utrata wydajności pracy</b>							
<i>True North (Floden 2022_ab)</i>	Ogółem	52 tyg.	15,9 (12,49; 19,24)	208	22,4 (18,71; 26,08)	204	TAK (p=0,0047)
<b>Upośledzenie w wykonywaniu codziennych czynności</b>							
<i>True North (Floden 2022_ab)</i>	Ogółem	52 tyg.	15,4 (12,85; 18,03)	208	22,3 (19,59; 25,09)	204	TAK (p=0,0001)

\* różnice między grupami obliczono za pomocą modelu mieszanego (ang. *mixed-effect models*), przyjmując  $p \leq 0,05$  jako próg istotności statystycznej

\*\* średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LSM)

Dodatkowo, warto zauważyć, że większe prawdopodobieństwo uzyskania poprawy lub stabilizacji w zakresie poszczególnych domen kwestionariusza WPAI-UC wykazano w grupie chorych otrzymujących OZA względem chorych stosujących PLC, co zostało przedstawione na poniższym wykresie.

**Rysunek 7.**  
**Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy/stabilizacji w zakresie poszczególnych domen WPAI-UC**



Źródło: *True North (Floden 2022\_ab)*

Do obliczenia prawdopodobieństwa poprawy lub stabilizacji wykorzystano uogólniony model z wykorzystaniem wielokrotnych imputacji (ang. *generalised estimating equation models using control-based pattern multiple imputations*), przyjmując  $\geq 7\%$  próg zmiany

## 4.15. Ocena skuteczności kontynuacji leczenia OZA na podstawie badania *True North OLE*

Ocenę skuteczności kontynuacji terapii ozanimodem w populacji dorosłych chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego przeprowadzono na podstawie wyników otwartej fazy przedłużonej (OLE) badania *True North*, opublikowanych w abstrakcie konferencyjnym *Danese 2022\_ab*.

Wyniki przedstawiono dla okresów obserwacji wynoszących: 46. tyg., 94. tyg. i 142. tyg. OLE.

W analizie przedstawiono wyniki dla chorych w podziale na dwie podgrupy w zależności od metody analizy danych:

- chorych włączonych do fazy OLE;
- chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie pierwszego dnia OLE.

Dane zostały przeanalizowane w populacji ogółem oraz w populacji ITT (ang. *intent-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem) przy użyciu metody OC (ang. *observed cases* – metoda oceny obserwowanych przypadków), w przypadku której liczba chorych odpowiadała

liczbie chorych pozostających w badaniu w danym punkcie czasowym oraz przy użyciu metody NRI (ang. *non-responder imputation* – metoda imputacji braku odpowiedzi). W przypadku wykorzystania metody NRI liczba chorych odpowiadała liczbie chorych pozostających w badaniu w danym punkcie czasowym i chorych wycofanych z badania przed analizowanym okresem obserwacji, którzy osiągnęliby dany punkt końcowy, gdyby pozostali w badaniu.

Analizowano następujące kategorie punktów końcowych:

- remisja kliniczna;
- odpowiedź kliniczna;
- poprawa endoskopowa;
- remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów.

W poniższych podrozdziałach zamieszczono szczegółowe wyniki.

#### 4.15.1. Remisja kliniczna

Analiza częstości występowania remisji klinicznej prowadzona metodą OC wskazała na utrzymywanie się osiągniętego efektu terapeutycznego w czasie. W przypadku wykorzystania metody NRI (ang. *non-responder imputation* – metoda imputacji braku odpowiedzi) zauważalny jest niewielki spadek odsetka chorych osiągających remisję kliniczną wraz ze wzrostem długości trwania leczenia.

Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

**Tabela 40.**  
**Częstość występowania remisji klinicznej – otwarta przedłużona faza badania**

Badanie	Podgrupa	Metoda oceny	OBS	WED	
				n (%)	N
<b>Remisja kliniczna</b>					
<i>True North OLE (Danese 2022_ab)</i>	Chorzy włączeni do fazy OLE	Metoda OC	46 tyg.	203 (44,9)	452
			94 tyg.	109 (51,2)	213
			142 tyg.	39 (44,8)	87
	Chorzy odpowiadający na leczenie 1. dnia OLE	Metoda OC	46 tyg.	107 (70,4)	152
			94 tyg.	42 (68,9)	61
			142 tyg.*	b/d	b/d
	Chorzy włączeni do fazy OLE, populacja ITT	Metoda NRI	46 tyg.	208 (27,5)	755
			94 tyg.	109 (20,7)	526
			142 tyg.	40 (15,0)	266

Badanie	Podgrupa	Metoda oceny	OBS	WED	
				n (%)	N
<b>Remisja kliniczna</b>					
	Chorzy odpowiadający na leczenie 1. dnia OLE, populacja ITT	Metoda NRI	46 tyg.	111 (53,9)	206
			94 tyg.	42 (37,2)	113
			142 tyg.*	b/d	b/d

\* nie przedstawiono danych z 142. tygodnia dla podanych podgrup chorych względu na trwający charakter badania i związanej z tym małym rozmiarem próby

### 4.15.1. Odpowiedź kliniczna

Analiza częstości występowania odpowiedzi klinicznej podczas otwartej przedłużonej fazy badania *True North* wskazuje na podobną zależność, jaka była obserwowana w przypadku remisji klinicznej – należy podkreślić, że w przypadku podgrupy chorych włączonych do fazy OLE odsetek chorych z odpowiedzią kliniczną był wyższy w 142. tygodniu leczenia niż w 94. tygodniu (odpowiednio 85,9% oraz 84,2%).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

**Tabela 41.**

**Częstość występowania odpowiedzi klinicznej – otwarta przedłużona faza badania**

Badanie	Podgrupa	Metoda oceny	OBS	WED	
				n (%)	N
<b>Odpowiedź kliniczna</b>					
<i>True North OLE (Danese 2022_ab)</i>	Chorzy włączeni do fazy OLE	Metoda OC	46 tyg.	352 (79,8)	441
			94 tyg.	176 (84,2)	209
			142 tyg.	73 (85,9)	85
	Chorzy odpowiadający na leczenie 1. dnia OLE	Metoda OC	46 tyg.	145 (95,4)	152
			94 tyg.	60 (98,4)	61
			142 tyg.*	b/d	b/d
	Chorzy włączeni do fazy OLE, populacja ITT	Metoda NRI	46 tyg.	359 (47,5)	755
			94 tyg.	179 (34,0)	526
			142 tyg.	74 (27,8)	266
	Chorzy odpowiadający na leczenie 1. dnia OLE, populacja ITT	Metoda NRI	46 tyg.	150 (72,8)	206
			94 tyg.	62 (54,9)	113
			142 tyg.*	b/d	b/d

\* nie przedstawiono danych z 142. tygodnia dla podanych podgrup chorych względu na trwający charakter badania i związanej z tym małym rozmiarem próby

### 4.15.1. Poprawa endoskopowa

Ocena częstości poprawy endoskopowej wskazuje, że w zakresie każdej z analizowanych podgrup odnotowano spadek w zakresie występowania ww. punktu końcowego. Warto zauważyć, że zmiany w obrębie ocenianych subpopulacji były nieznaczne.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Tabela 42.**

#### **Częstość występowania poprawy endoskopowej – otwarta przedłużona faza badania**

Badanie	Podgrupa	Metoda oceny	OBS	WED	
				n (%)	N
<b>Poprawa endoskopowa</b>					
<i>True North OLE (Danese 2022_ab)</i>	Chorzy włączeni do fazy OLE	Metoda OC	46 tyg.	266 (53,3)	499
			94 tyg.	138 (56,6)	244
			142 tyg.	51 (49,0)	104
	Chorzy odpowiadający na leczenie 1. dnia OLE	Metoda OC	46 tyg.	127 (75,1)	169
			94 tyg.	48 (67,6)	71
			142 tyg.*	b/d	b/d
	Chorzy włączeni do fazy OLE, populacja ITT	Metoda NRI	46 tyg.	266 (35,2)	755
			94 tyg.	138 (26,2)	526
			142 tyg.	51 (19,2)	266
	Chorzy odpowiadający na leczenie 1. dnia OLE, populacja ITT	Metoda NRI	46 tyg.	127 (61,7)	206
			94 tyg.	48 (42,5)	113
			142 tyg.*	b/d	b/d

\* nie przedstawiono danych z 142. tygodnia dla podanych podgrup chorych względu na trwający charakter badania i związanej z tym małym rozmiarem próby

### 4.15.1. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów

Podobnie jak w przypadku poprawy endoskopowej, w zakresie częstości występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów także odnotowano spadek wraz ze

wzrostem okresu leczenia, lecz różnice te były niewielkie, zwłaszcza w przypadku zastosowania metody OC.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 43.**

**Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów – otwarta przedłużona faza badania**

Badanie	Podgrupa	Metoda oceny	OBS	WED	
				n (%)	N
<b>Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów</b>					
<i>True North OLE (Danese 2022_ab)</i>	Chorzy włączeni do fazy OLE	Metoda OC	46 tyg.	191 (42,3)	452
			94 tyg.	106 (49,8)	213
			142 tyg.	35 (40,2)	87
	Chorzy odpowiadający na leczenie 1. dnia OLE	Metoda OC	46 tyg.	102 (67,1)	152
			94 tyg.	41 (67,2)	61
			142 tyg.*	b/d	b/d
	Chorzy włączeni do fazy OLE, populacja ITT	Metoda NRI	46 tyg.	196 (26,0)	755
			94 tyg.	106 (20,2)	526
			142 tyg.	36 (13,5)	266
	Chorzy odpowiadający na leczenie 1. dnia OLE, populacja ITT	Metoda NRI	46 tyg.	106 (51,5)	206
			94 tyg.	41 (36,3)	113
			142 tyg.*	b/d	b/d

\* nie przedstawiono danych z 142. tygodnia dla podanych podgrup chorych względu na trwający charakter badania i związanej z tym małym rozmiarem próby

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

#### 4.18. Ocena bezpieczeństwa OZA vs PLC na podstawie badanie *True North* – okres indukcji

Analizę bezpieczeństwa ozanimodu w porównaniu z placebo w populacji dorosłych chorych z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego przeprowadzono na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *True North*.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. *serious adverse event*);
- zdarzenia niepożądane (AE, ang. *adverse event*);
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI, ang. *adverse events of special interest*).

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 4.18.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W czasie 10. tyg. okresu obserwacji w badaniu *True North* nie wystąpił żaden przypadek zgonu wśród chorych z kohorty 1, zarówno w grupie OZA 1 mg, jak i PLC. Odnotowano wystąpienie jednego zgonu u chorego z kardiomiopatią niedokrwinną w wywiadzie i długotrwałym używaniem tytoniu, u którego rozwinęła się grypa i zespół ostrej niewydolności oddechowej. Należy podkreślić, że chory ten otrzymywał OZA w ramach kohorty 2. Zgodnie z informacją zamieszczoną w dokumencie *EMA 2021*, zgon ten został uznany za niezwiązany z leczeniem.

W badaniu *True North* w 10. tyg. obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane występowały nieznacznie częściej w grupie chorych stosujących OZA względem chorych przyjmujących PLC (4,0% chorych vs 3,2% chorych), przy czym różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W kohorcie 2 odsetek chorych, u których odnotowano wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosił 6,3%.

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z OZA lub PLC raportowano nieznacznie częściej w grupie PLC niż w grupie OZA (0,9% vs 0,2%). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W kohorcie 2 odsetek chorych z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z OZA lub PLC wynosił 0,8%.

Podczas 10. tygodniowego leczenia indukcyjnego w badaniu *True North* zdarzenia niepożądane ogółem (AE, ang. *adverse event*) obserwowano częściej w grupie chorych stosujących OZA w porównaniu z grupą chorych stosujących PLC (40,1% chorych vs 38,0% chorych). Różnica nie była istotna statystycznie. W kohorcie 2 AE występowały u ok. 40% chorych.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały u porównywalnego odsetka chorych w obu grupach z kohorty 1 (3,3% chorych w grupie OZA 3,2% chorych w grupie PLC), a także wśród chorych z kohorty 2 (3,8% chorych). Również zakażenia i zarażenia ogółem występowały u porównywalnego odsetka chorych: odpowiednio w kohorcie 1 u 10,7% chorych z grupy OZA, 11,6% z grupy PLC oraz u 12,5% chorych przyjmujących OZA w ramach kohorty 2. W zakresie obydwu ww. punktów końcowych różnice między grupami z kohorty 1 nie były istotne statystycznie.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 52.**  
**Profil bezpieczeństwa ogółem na podstawie badania *True North***

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Kohorta 1								Kohorta 2	
			OZA 1 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	OZA 1 mg	
			n (%)	N	n (%)	N					n (%)	N
<b>Zgon</b>												
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	10 tyg.	Zgon ogółem	0 (0,0)	429	0 (0,0)	216	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	1 (0,3)	367
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>												
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	10 tyg.	Ogółem	17 (4,0)	429	7 (3,2)	216	1,23 (0,50; 3,02)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE	23 (6,3)	367
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	10 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z OZA lub PLC	1 (0,2)	429	2 (0,9)	216	0,25 (0,02; 2,77)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE	3 (0,8)	367
<b>Zdarzenia niepożądane</b>												
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	10 tyg.	Ogółem	172 (40,1)	429	82 (38,0)	216	1,09 (0,78; 1,53)	0,02 (-0,06; 0,10)	n/d	NIE	146 (39,8)	367
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	10 tyg.	Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	14 (3,3)	429	7 (3,2)	216	1,01 (0,40; 2,53)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE	14 (3,8)	367

---

#### **4.18.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. *serious adverse event*)**

W badaniu *True North* w 10. tyg. obserwacji niewielką, nieistotną statystycznie różnicę w zakresie częstości występowania ciężkich zakażeń odnotowano pomiędzy grupami OZA i PLC w kohorcie 1 (0,9% vs 0,5%). W kohorcie 2 ww. punkt końcowy raportowano u 1,6% chorych.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.



**Tabela 53.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Kohorta 1								Kohorta 2	
			OZA 1 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	OZA 1 mg	
			n (%)	N	n (%)	N					n (%)	N
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>												
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	10 tyg.	Ciężkie zakażenia ogółem	4 (0,9)	429	1 (0,5)	216	2,02 (0,22; 18,22)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE	6 (1,6)	367

#### 4.18.2. Zdarzenia niepożądane (AE, ang. *adverse event*)

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi w fazie indukcji badania *True North* (definiowanymi jako zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 3% chorych, którzy otrzymywali ozanimod w okresie indukcji) były: niedokrwistość, zapalenie nosogardzieli, ból głowy, podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej, ból stawów oraz podwyższony poziom  $\gamma$ -glutamylotransferazy. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie, za wyjątkiem podwyższonego poziomu aminotransferazy alaninowej – na korzyść grupy kontrolnej.

W przypadku większości zdarzeń niepożądanych raportowane różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Znamienne statystycznie różnice na niekorzyść OZA zaobserwowano dla poziomu AIAT  $\geq 2 \times \text{GGN}$  (5,9% chorych w grupie OZA i 0,9% chorych w grupie PLC – kohorta 1), poziomu AIAT  $\geq 3 \times \text{GGN}$  (2,6% chorych w grupie OZA i 0,5% chorych w grupie PLC – kohorta 1), bezwzględnej liczby limfocytów  $< 200$  komórek na  $\text{mm}^3$  (2,1% chorych w grupie OZA i 0,0% chorych w grupie PLC – kohorta 1) oraz bezwzględnej liczby limfocytów  $< 500$  komórek na  $\text{mm}^3$  (26,8% chorych w grupie OZA i 0,0% chorych w grupie PLC – kohorta 1).

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

**Tabela 54.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Kohorta 1								Kohorta 2	
			OZA 1 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	OZA 1 mg	
			n (%)	N	n (%)	N					n (%)	N
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>												
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	10 tyg.	Ogółem	46 (10,7)	429	25 (11,6)	216	0,92 (0,55; 1,54)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE	46 (12,5)	367
		Zapalenie nosogardzieli	15 (3,5)		3 (1,4)		2,57 (0,74; 8,98)	0,02 (-0,00; 0,04)	n/d	NIE	10 (2,7)	
		Zakażenia górnych dróg oddechowych	5 (1,2)		1 (0,5)		2,54 (0,29; 21,84)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE	8 (2,2)	
		Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster*</i>	2 (0,5)		0 (0,0)		4,51 (0,24; 85,17)	0,00 (-0,00; 0,01)	n/d	NIE	1 (0,3)	
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>												
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	10 tyg.	Rak podstawnomórkowy	0 (0,0)	429	0 (0,0)	216	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	1 (0,3)	367
		Guczolakorak odbytnicy	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	0 (0,0)	
		Guczolakorak okrężnicy	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	0 (0,0)	
		Rak piersi	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	0 (0,0)	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>												
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	10 tyg.	Niedokrwistość	18 (4,2)	429	12 (5,6)	216	0,74 (0,35; 1,58)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE	16 (4,4)	367
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>												
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	10 tyg.	Ból głowy	14 (3,3)	429	4 (1,9)	216	1,79 (0,58; 5,50)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE	10 (2,7)	367
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>												

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Kohorta 1								Kohorta 2		
			OZA 1 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	OZA 1 mg		
			n (%)	N	n (%)	N					n (%)	N	
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	10 tyg.	Ból stawów	10 (2,3)	429	3 (1,4)	216	1,69 (0,46; 6,22)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE	5 (1,4)	367	
<b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>													
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	10 tyg.	Zwiększona aktywność GGT**	5 (1,2)	429	0 (0,0)	216	4,54 (0,70; 29,25)	0,01 (-0,00; 0,02)	n/d	NIE	6 (1,6)	367	
		Zwiększona aktywność AIAT**	11 (2,6)		0 (0,0)		4,61 (1,30; 16,27)	0,03 (0,01; 0,04)	33 (25; 100)	TAK	6 (1,6)		
		AIAT	≥2×GGN	25 (5,9)	423	2 (0,9)	209	6,72 (1,58; 28,65)	0,05 (0,02; 0,08)	20 (12; 50)	TAK	17 (4,7)	359
			≥3×GGN	11 (2,6)		1 (0,5)		5,74 (0,74; 44,76)	0,02 (0,004; 0,04)	50 (25; 250)	TAK	7 (1,9)	
			≥5×GGN	4 (0,9)		1 (0,5)		2,05 (0,23; 18,48)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE	2 (0,6)	
		Bezwzględna liczba limfocytów	<200 komórek na mm <sup>3</sup>	9 (2,1)	421	0 (0,0)	209	4,55 (1,13; 18,40)	0,02 (0,01; 0,04)	50 (25; 100)	TAK	3 (0,8)	360
<500 komórek na mm <sup>3</sup>	113 (26,8)		0 (0,0)	6,18 (4,01; 9,51)		0,27 (0,23; 0,31)		3 (3; 4)	TAK	114 (31,7)			

\*wszyscy chorzy mieli udokumentowaną obecność przeciwciał IgG przeciwko wirusowi ospy wietrznej-półpaśca lub pełne szczepienie przeciwko ospie wietrznej-półpaścowi podczas badania przesiewowego

\*\*wartości laboratoryjne były oznaczane przez laboratorium centralne, jeśli wykraczały poza standardowy zakres referencyjny. Badacz decydował, czy wartość laboratoryjna kwalifikuje się jako zdarzenie niepożądane

---

### **4.18.3. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI, ang. *adverse events of special interest*)**

Zdarzeniami niepożądanymi szczególnego zainteresowania były: obrzęk płamki żółtej, bradykardia, nadciśnienie oraz przełom ciśnieniowy. W badaniu *True North* w czasie 10. tyg. leczenia indukcyjnego do najczęściej występującego AESI zaliczono nadciśnienie (6,1% chorych w grupie OZA oraz 0,0% w grupie PLC – kohorta 1, różnica była istotna statystycznie na korzyść grupy kontrolnej).

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

**Tabela 55.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Kohorta 1								Kohorta 2	
			OZA 1 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	OZA 1 mg	
			n (%)	N	n (%)	N					n (%)	N
<b>Zaburzenia w obrębie oka</b>												
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	10 tyg.	Obrzęk plamki żółtej	1 (0,2)	429	0 (0,0)	216	4,50 (0,07; 286,12)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	1 (0,3)	367
<b>Zaburzenia serca</b>												
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	10 tyg.	Bradykardia	2 (0,5)	429	0 (0,0)	216	4,51 (0,24; 85,17)	0,00 (-0,00; 0,01)	n/d	NIE	3 (0,8)	367
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>												
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	10 tyg.	Nadciśnienie	6 (1,4)	429	0 (0,0)	216	4,55 (0,83; 24,96)	0,01 (0,001; 0,03)	100 (33; 1 000)	TAK	7 (1,9)	367
		Przełom ciśnieniowy	1 (0,2)		0 (0,0)		4,50 (0,07; 286,12)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	0 (0,0)	

## 4.19. Ocena bezpieczeństwa OZA vs PLC na podstawie badanie *True North* – okres indukcji i podtrzymania

Ocenę profilu bezpieczeństwa stosowania ozanimodu w ramach indukcji i leczenia podtrzymującego (52 tygodnie) w porównaniu z placebo w populacji dorosłych chorych z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego przeprowadzono na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *True North*.

Wyniki dla grupy PLC uzyskane w czasie indukcji i leczenia podtrzymującego obejmują chorych, którzy byli skutecznie leczeni ozanimodem w ramach leczenia indukcyjnego, natomiast w leczeniu podtrzymującym otrzymywali PLC

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 4.19.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W trakcie trwającego 52 tygodnie leczenia ozanimodem, a także wśród chorych przyjmujących placebo, nie odnotowano żadnego przypadku zgonu w badaniu *True North*.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem zgłaszano rzadziej w grupie badanej niż w grupie otrzymującej placebo (5,2% vs 7,9%), jednak nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami.

W czasie 52. tyg. obserwacji w badaniu *True North* zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano częściej w grupie OZA 1 mg→OZA 1 mg (49,1% chorych) w porównaniu z grupą OZA 1 mg→PLC (36,6% chorych). Wyniki były istotne statystycznie na niekorzyść OZA. Odwrotną tendencję zaobserwowano w przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, które występowały częściej w grupie kontrolnej niż w grupie badanej (2,6% vs 1,3%), przy czym różnica między grupami nie była statystycznie znamienne.

---

Częstość występowania AE ogółem była zbliżona pomiędzy grupami OZA i PLC zarówno w okresie indukcji, jak i leczenia podtrzymującego.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.



**Tabela 56.**  
**Profil bezpieczeństwa ogółem na podstawie badania *True North***

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	OZA 1 mg→OZA 1 mg		OZA 1 mg→PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zgon</b>										
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	52 tyg.	Zgon	0 (0,0)	230	0 (0,0)	227	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>										
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	52 tyg.	Ogółem	12 (5,2)	230	18 (7,9)	227	0,64 (0,30; 1,36)	-0,03 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE
		Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z OZA lub PLC	0 (0,0)		1 (0,4)		0,13 (0,003; 6,73)	-0,00 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zdarzenia niepożądane</b>										
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	52 tyg.	Ogółem	113 (49,1)	230	83 (36,6)	227	1,68 (1,15; 2,44)	0,13 (0,04; 0,22)	7 (4; 25)	TAK
		Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	3 (1,3)		6 (2,6)		0,49 (0,12; 1,97)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE

---

### **4.19.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane**

Ciężkie zakażenia występowały częściej w grupie OZA 1 mg→PLC w porównaniu z chorymi grupy OZA 1 mg→OZA 1 mg (odpowiednio 1,8% vs 0,9%). Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 57.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	OZA 1 mg→OZA 1 mg		OZA 1 mg→PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	52 tyg.	Ciężkie zakażenia ogółem	2 (0,9)	230	4 (1,8)	227	0,49 (0,09; 2,70)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE

### 4.19.3. Zdarzenia niepożądane

W czasie 52. tyg. obserwacji w badaniu *True North* zakażenia i zarażenia ogółem występowały częściej w grupie chorych stosujących badaną interwencję względem chorych otrzymujących placebo – odpowiednio u 23,0% i 11,9%. Wyniki były znamienne statystycznie.

Podobnie jak w okresie indukcji, w przypadku leczenia podtrzymującego najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi w fazie indukcji badania *True North* (definiowanymi jako zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 3% chorych, którzy otrzymywali ozanimod w okresie leczenia podtrzymującego) były: niedokrwistość, zapalenie nosogardzieli, ból głowy, podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej, ból stawów oraz podwyższony poziom  $\gamma$ -glutamylotransferazy. Ich występowanie odnotowano u następujących odsetków odpowiednio u chorych z grupy OZA 1 mg→OZA i OZA 1 mg→PLC: niedokrwistość (1,3% vs 1,8% chorych), zapalenie nosogardzieli (3,0% vs 1,8% chorych), ból głowy (3,5% vs 0,4% chorych), ból stawów (3,0% vs 2,6% chorych) oraz podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (4,8% vs 0,4% chorych) i podwyższony poziom  $\gamma$ -glutamylotransferazy (3,0% vs 0,4% chorych). W przypadku ww. AE nie odnotowano różnic istotnych statystycznie za wyjątkiem bólu głowy, zwiększonej aktywności GGT oraz zwiększonej aktywności AIAT (różnice te wskazywały na większą częstość występowania AE w grupie badanej).

Znamienne statystycznie różnice na niekorzyść OZA zaobserwowano dla poziomu AIAT  $\geq 2 \times$  GGN (13,9% chorych w grupie OZA 1 mg→OZA i 5,3% chorych w grupie OZA 1 mg→PLC), bezwzględnej liczby limfocytów  $< 200$  komórek na  $\text{mm}^3$  (2,2% chorych w grupie OZA 1 mg→OZA i 0,0% chorych w grupie OZA 1 mg→PLC) oraz bezwzględnej liczby limfocytów  $< 500$  komórek na  $\text{mm}^3$  (43,5% chorych w grupie OZA 1 mg→OZA i 1,8% chorych w grupie OZA 1 mg→PLC). W przypadku pozostałych AE nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między grupą badaną i kontrolną.

Należy podkreślić, że żaden chory nie spełniał kryteriów prawa Hy'a wskazujących na obecność uszkodzenia wątroby wywołanego lekami oraz u żadnego chorego nie raportowano ciężkiego uszkodzenia wątroby.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

**Tabela 58.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	OZA 1 mg→OZA 1 mg		OZA 1 mg→PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	52 tyg.	Ogółem	53 (23,0)	230	27 (11,9)	227	2,22 (1,34; 3,68)	0,11 (0,04; 0,18)	9 (5; 25)	TAK
		Zapalenie nosogardzieli	7 (3,0)		4 (1,8)		1,75 (0,51; 6,06)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
		Zakażenia górnych dróg oddechowych	2 (0,9)		4 (1,8)		0,49 (0,09; 2,70)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster*</i>	5 (2,2)		1 (0,4)		5,02 (0,58; 43,33)	0,02 (-0,00; 0,04)	n/d	NIE
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>										
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	52 tyg.	Rak podstawnokomórkowy	1 (0,4)	230	0 (0,0)	227	7,29 (0,14; 367,59)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Gruzołakorak odbytnicy	1 (0,4)		0 (0,0)		7,29 (0,14; 367,59)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Gruzołakorak okrężnicy	0 (0,0)		1 (0,4)		0,13 (0,003; 6,73)	-0,00 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Rak piersi	0 (0,0)		1 (0,4)		0,13 (0,003; 6,73)	-0,00 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>										
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	52 tyg.	Niedokrwistość	3 (1,3)	230	4 (1,8)	227	0,74 (0,16; 3,33)	-0,00 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>										
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	52 tyg.	Ból głowy	8 (3,5)	230	1 (0,4)	227	8,14 (1,01; 65,65)	0,03 (0,01; 0,06)	33 (16; 100)	TAK

Badanie	OBS	Punkt końcowy	OZA 1 mg→OZA 1 mg		OZA 1 mg→PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>											
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	52 tyg.	Ból stawów	7 (3,0)	230	6 (2,6)	227	1,16 (0,38; 3,49)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE	
<b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>											
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	52 tyg.	Zwiększona aktywność GGT**	7 (3,0)	230	1 (0,4)	227	7,09 (0,87; 58,13)	0,03 (0,002; 0,05)	33 (20; 500)	TAK	
		Zwiększona aktywność AIAT**	11 (4,8)		1 (0,4)		11,35 (1,45; 88,67)	0,04 (0,01; 0,07)	25 (14; 100)	TAK	
		AIAT	≥2×GGN	32 (13,9)	230	12 (5,3)	227	2,90 (1,45; 5,78)	0,09 (0,03; 0,14)	11 (7; 33)	TAK
			≥3×GGN	7 (3,0)		4 (1,8)		1,75 (0,51; 6,06)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
			≥5×GGN	2 (0,9)		1 (0,4)		1,98 (0,18; 22,02)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Bezwzględna liczba limfocytów	<200 komórek na mm <sup>3</sup>	5 (2,2)	230	0 (0,0)	227	7,42 (1,28; 43,18)	0,02 (0,001; 0,04)	50 (25; 1 000)	TAK
<500 komórek na mm <sup>3</sup>	100 (43,5)		4 (1,8)	42,88 (15,42; 119,23)		0,42 (0,35; 0,48)		2 (2; 2)	TAK		

\*wszyscy chorzy mieli udokumentowaną obecność przeciwciał IgG przeciwko wirusowi ospy wietrznej-półpaśca lub pełne szczepienie przeciwko ospie wietrznej-półpaścowi podczas badania przesiewowego

\*\*wartości laboratoryjne były oznaczane przez laboratorium centralne, jeśli wykazywały poza standardowy zakres referencyjny. Badacz decydował, czy wartość laboratoryjna kwalifikuje się jako zdarzenie niepożądane

#### **4.19.4. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania**

Zdarzeniami niepożądanymi szczególnego zainteresowania były: obrzęk płamki żółtej, bradykardia, nadciśnienie oraz przełom ciśnieniowy. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym szczególnego zainteresowania w okresie 52 tygodni leczenia było nadciśnienie (1,7% chorych w grupie OZA 1 mg→OZA i 1,3% chorych w grupie OZA 1 mg→PLC). Zaobserwowane wyniki nie były znamienne statystycznie. Należy także podkreślić, że nie raportowano wystąpienia przypadków bloku przedsionkowo-komorowego stopnia drugiego i trzeciego.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

**Tabela 59.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	OZA 1 mg→OZA 1 mg		OZA 1 mg→PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia w obrębie oka</b>										
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	52 tyg.	Obrzęk plamki żółtej	1 (0,4)	230	0 (0,0)	227	7,29 (0,14; 367,59)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia serca</b>										
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	52 tyg.	Bradykardia	0 (0,0)	230	0 (0,0)	227	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>										
<i>True North (Sandborn 2021)</i>	52 tyg.	Nadciśnienie	4 (1,7)	230	3 (1,3)	227	1,32 (0,29; 5,97)	0,00 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		Przełom ciśnieniowy	1 (0,4)		1 (0,4)		0,99 (0,06; 15,87)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE



## 4.20. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

### 4.20.1. Ocena na podstawie dokumentu EMA 2021

W badaniach indukcyjnych dotyczących WZJG wykazano, wyższość (ang. *superiority*) ozanimodu w dawce 1 mg na dobę w porównaniu z placebo pod względem wywoływania remisji klinicznej, poprawy objawów klinicznych oraz poprawy endoskopowej, jak również w wywoływaniu remisji histologicznej u chorych leczonych w drugiej i trzeciej linii. Spójne z powyższymi wyniki uzyskano dla chorych przyjmujących lub nie kortykosteroidy oraz u chorych z lub bez wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF-alfa [EMA 2021].

Badanie podtrzymujące wykazało podobną wyższość ozanimodu w dawce 1 mg raz na dobę w porównaniu z placebo pod względem utrzymywania remisji klinicznej do tygodnia 52 dla wszystkich podgrup chorych [EMA 2021].

Do zalet ozanimodu można zaliczyć doustny sposób podania, ponieważ oprócz tofacitinibu wszystkie obecnie dostępne w leczeniu WZJG leki biologiczne będące przeciwciałami są podawane pozajelitowo [EMA 2021].

Profil bezpieczeństwa ozanimodu u chorych z WZJG jest w dużej mierze zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u chorych ze stwardnieniem rozsianym. Najbardziej istotne zdarzenia niepożądane tj. zmniejszenie częstości akcji serca, zmiana ciśnienia krwi, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, obrzęk płamki żółtej oka, pogorszenie czynności płuc, zmniejszenie całkowitej liczby leukocytów (stopnia 4 wg CTCAE), zakażenia i nowotwory złośliwe dla ozanimodu we wskazaniu WZJG wystąpiły z ogólnie podobną częstością jak te występujące we wskazaniu stwardnienia rozsianego [EMA 2021].

Leczenie ozanimodem może potencjalnie przyczyniać się do powstawania nowotworów. Zaobserwowano niewiele podwyższoną częstość występowania w przypadku nowotworów skóry. Nie zgłaszano natomiast występowania nowotworów złośliwych typowo obserwowanych w przypadku terapii immunosupresyjnych, takich jak np. chłoniaki. Na podstawie dostępnych danych klinicznych nie można jednoznacznie wykluczyć ani też potwierdzić związku przyczynowo skutkowego dotyczącego stosowania OZA w występowaniem nowotworów. Dowodów w tej kwestii dostarczą trwające długoterminowe badania kliniczne [EMA 2021].

W badaniach klinicznych dotyczących WZJG częstość występowania ciężkich zakażeń była niska w obu grupach terapeutycznych. Chociaż obserwowano nieznacznie wyższą liczbowo częstość występowania w grupie ozanimodu w porównaniu z grupą placebo podczas okresu indukcji, ryzyko ich wystąpienia było nieco niższe u chorych kontynuujących leczenie ozanimodem w fazie leczenia podtrzymującego w porównaniu z chorymi zranderandomizowanymi do grupy placebo podczas fazy leczenia podtrzymującego. Zakażenia oportunistyczne występowały częściej w przypadku ozanimodu, były to głównie przypadki półpaśca (w większości przypadków o nasileniu łagodnym do umiarkowanego) większość chorych kontynuowała leczenie ozanimodem. Na dzień 31.03.2020 r. nie odnotowano potwierdzonych przypadków PML lub kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u chorych przyjmujących ozanimod [EMA 2021].

Profil bezpieczeństwa ozanimodu u chorych z WZJG uważa się za możliwy do kontrolowania z wykorzystaniem odpowiednich środków minimalizacji ryzyka [EMA 2021].

**Podsumowując, stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Zeposia<sup>®</sup> w leczeniu dorosłych chorych z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, brak odpowiedzi lub nietolerancja konwencjonalnej terapii lub leków biologicznych oceniono jako pozytywny [EMA 2021].**

## 4.21. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Zeposia<sup>®</sup>;
- FDA 2021;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

### 4.21.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

#### 4.21.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

##### **Bradyarytmia**

Zanim rozpocznie się leczenie ozanimodem należy u wszystkich chorych wykonać badanie EKG w celu rozpoznania ewentualnych istniejących już nieprawidłowości serca. U chorych z potwierdzonymi wcześniej chorobami serca zaleca się monitorowanie po podaniu pierwszej dawki.

Rozpoczęcie leczenia ozanimodem może powodować przemijające zmniejszenie częstości akcji serca, dlatego należy zastosować schemat wstępnego zwiększania dawki do dawki podtrzymującej (0,92 mg) w dniu 8.

Po podaniu dawki początkowej wynoszącej 0,23 mg częstość akcji serca zaczyna się zmniejszać w 4. godzinie, przy czym największe średnie zmniejszenie występuje w 5. godzinie, natomiast w 6. godzinie powraca do poziomu zbliżonego do wartości wyjściowej. Wraz z dalszym zwiększaniem dawki nie występowało klinicznie istotne zmniejszenie częstości akcji serca. Nie obserwowano częstości akcji serca poniżej 40 uderzeń na minutę. W razie konieczności zmniejszenie częstości akcji serca można odwrócić poprzez pozajelitowe podanie atropiny lub izoprenaliny.

Należy zachować ostrożność, gdy terapię ozanimodem rozpoczyna się u chorych otrzymujących leczenie lekiem beta-adrenolitycznym lub blokerem kanału wapniowego (np. diltiazem i werapamil) ze względu na możliwe działanie addycyjne polegające na zmniejszeniu częstości akcji serca. Leczenie lekami beta-adrenolitycznymi i blokerami kanału wapniowego można rozpocząć u chorych otrzymujących stabilne dawki ozanimodu.

Nie zostały przeprowadzone badania dotyczące jednoczesnego podawania ozanimodu u chorych przyjmujących lek beta-adrenolityczny w skojarzeniu z blokerem kanału wapniowego.

Monitorowanie po podaniu pierwszej dawki OZA u chorych z potwierdzonymi wcześniejszymi chorobami serca

Z powodu ryzyka przemijającego zmniejszenia częstości akcji serca w wyniku rozpoczęcia leczenia ozanimodem zaleca się po podaniu pierwszej dawki wdrożenie 6-godzinnego monitorowania w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych objawowej bradykardii u chorych ze spoczynkową częstością akcji serca <55 uderzeń na minutę, blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia [typ Mobitz I] lub dodatnim wywiadem w kierunku zawału mięśnia sercowego, lub niewydolnością serca.

Przez ten 6-godzinny okres należy wykonywać co godzinę pomiar pulsu i ciśnienia tętniczego krwi. Zaleca się też, aby na początku i na zakończenie tego 6-godzinnego okresu wykonać badanie EKG.

Wskazane jest przeprowadzenie dodatkowego monitorowania, jeśli w 6. godzinie po podaniu pierwszej dawki leku:

- częstość akcji serca wyniesie mniej niż 45 uderzeń na minutę;
- częstość akcji serca osiągnie najmniejszą wartość po podaniu dawki, co sugeruje, że maksymalne zmniejszenie częstości akcji serca mogło jeszcze nie wystąpić;
- w EKG wykonanym po 6 godzinach od podania dawki wykazano nowy epizod bloku przedsionkowo-komorowego drugiego lub wyższego stopnia;
- odstęp QTc wynosi  $\geq 500$  ms.

W powyższych przypadkach należy wdrożyć odpowiednie postępowanie i kontynuować obserwację do czasu ustąpienia objawów/zmian. W przypadku koniecznego leczenia, monitorowanie należy kontynuować przez całą noc, a okres 6-godzinnego monitorowania należy powtórzyć po podaniu drugiej dawki ozanimodu.

Aby zdecydować, czy można bezpiecznie rozpocząć stosowanie ozanimodu, oraz określić najbardziej odpowiednią strategię monitorowania, należy zasięgnąć porady kardiologa przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem w następujących grupach:

- chorzy z zatrzymaniem akcji serca, chorobą naczyń mózgowych, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym lub ciężkim nieleczonym bezdechem sennym w wywiadzie, nawracającymi omdleniami lub objawową bradykardią w wywiadzie;
- chorzy z istniejącym już wcześniej znacznie wydłużonym odstępem QT (QTc  $> 500$  ms) lub innymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT oraz chorzy przyjmujący produkty lecznicze inne niż leki beta-adrenolityczne i blokery kanału wapniowego, które mogą nasilać bradykardię;
- chorzy stosujący przeciwartymiczne produkty lecznicze klasy Ia (np. chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol), które były związane z przypadkami *torsade de pointes* u chorych z bradykardią (nie badano u nich stosowania ozanimodu).

### **Czynność wątroby**

U chorych otrzymujących ozanimod może wystąpić zwiększona aktywność aminotransferaz.

Przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem powinny być dostępne ostatnie wyniki badań (tj. uzyskane w czasie ostatnich 6 miesięcy) aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny. Gdy nie występują objawy kliniczne, aktywność aminotransferaz wątrobowych i stężenie bilirubiny należy kontrolować w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia, a następnie okresowo. Jeśli aktywność aminotransferaz wątrobowych zwiększy się ponad 5-krotnie powyżej GGN, zaleca się częstsze monitorowanie. W przypadku potwierdzenia aktywności aminotransferaz wątrobowych ponad 5-krotnie powyżej GGN leczenie ozanimodem należy przerwać i ponownie rozpocząć tylko wtedy, gdy wartości aminotransferaz wątrobowych ulegną normalizacji.

U chorych, u których wystąpią objawy sugerujące zaburzenia czynności wątroby, takie jak nudności z niewiadomej przyczyny, wymioty, ból brzucha, zmęczenie, jadłowstręt lub żółtaczka i/lub ciemne zabarwienie moczu, należy skontrolować aktywność enzymów wątrobowych i w przypadku potwierdzenia znacznego uszkodzenia wątroby przerwać stosowanie ozanimodu. Wznowienie leczenia będzie zależało od tego, czy zostanie ustalona inna przyczyna uszkodzenia wątroby oraz po rozważeniu korzyści dla chorego wynikających z ponownego rozpoczęcia leczenia w porównaniu z ryzykiem nawrotu zaburzeń czynności wątroby.

Chorzy z istniejącą już wcześniej chorobą wątroby mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wzrostu aktywności enzymów wątrobowych podczas przyjmowania ozanimodu.

Nie przeprowadzano badań nad ozanimodem u chorych z ciężkim, istniejącym już wcześniej uszkodzeniem wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha), dlatego nie wolno go stosować w tej grupie chorych.

### **Działanie immunosupresyjne**

Ozanimod ma działanie immunosupresyjne, co zwiększa ryzyko zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych i może zwiększać ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych, w tym nowotworów złośliwych skóry. Chorzy powinni być monitorowani przez personel medyczny, a zwłaszcza dotyczy to chorych z chorobami współistniejącymi lub znanymi czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejsza terapia immunosupresyjna. W razie podejrzenia takiego ryzyka należy rozważyć przerwanie leczenia na podstawie oceny lekarza każdego indywidualnego przypadku.

## Zakażenia

Ozanimod przyczynia się do zmniejszenia liczby limfocytów we krwi obwodowej średnio do około 45% wartości wyjściowych w wyniku odwracalnego zatrzymania limfocytów w tkankach limfatycznych. Z tego powodu ozanimod może zwiększać podatność na zakażenia.

Przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem powinny być dostępne ostatnie (tj. wykonane w czasie ostatnich 6 miesięcy lub po przerwaniu wcześniejszego leczenia stwardnienia rozsianego lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego) wyniki badania pełnej morfologii krwi, w tym oznaczenia liczby limfocytów.

Zaleca się również okresową ocenę pełnej morfologii krwi w trakcie leczenia. W razie potwierdzenia bezwzględnej liczby limfocytów  $<0,2 \times 10^9/l$  należy przerwać leczenie ozanimodem do czasu, gdy stężenie limfocytów powróci do poziomu  $>0,5 \times 10^9/l$ , wówczas można rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia ozanimodem.

Rozpoczęcie podawania ozanimodu u chorych z jakimkolwiek aktywnym zakażeniem należy opóźnić, aż do czasu ustąpienia zakażenia.

Chorych należy poinformować o konieczności niezwłocznego zgłaszania lekarzowi objawów zakażenia. Podczas leczenia u chorych z objawami zakażenia należy stosować skuteczne metody diagnostyczne i terapeutyczne. W razie wystąpienia ciężkiego zakażenia należy rozważyć przerwanie leczenia ozanimodem.

Po przerwaniu leczenia eliminacja ozanimodu może potrwać do 3 miesięcy, dlatego należy przez cały ten okres kontynuować monitorowanie zakażeń.

**Wcześniejsze i jednoczesne leczenie lekami przeciwnowotworowymi, niekortykosteroidowymi lekami immunosupresyjnymi lub lekami immunomodulującymi**

W badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w grupie chorych, którzy otrzymywali ozanimod, nie planowano jednoczesnego podawania leków przeciwnowotworowych, niekortykosteroidowych leków immunosupresyjnych (np. azatiopryny i 6-merkaptopuryny w leczeniu WZJG) ani leków immunomodulujących stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Oczekuje się, że jednoczesne stosowanie ozanimodu z lekami

przeciwnowotworowymi, niekortykosteroidowymi lekami immunosupresyjnymi (np. azatiopryny i 6-merkaptopuryny) zwiększa ryzyko immunosupresji i należy tego unikać.

W badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jednoczesne stosowanie kortykosteroidów było dozwolone i nie wydaje się, by wpływało na bezpieczeństwo lub skuteczność stosowania ozanimodu, jednakże długoterminowe dane dotyczące jednoczesnego stosowania ozanimodu i kortykosteroidów są nadal ograniczone. W przypadku zmiany leczenia z immunosupresyjnych produktów leczniczych na ozanimod należy uwzględnić okres półtrwania i mechanizm działania, aby uniknąć addycyjnego działania immunologicznego, a jednocześnie zminimalizować ryzyko reaktywacji choroby.

Zwykle stosowanie ozanimodu można rozpocząć bezpośrednio po przerwaniu stosowania interferonu.

### **Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML, ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*)**

Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML) to oportunistyczne wirusowe zakażenie mózgu wywołane przez wirusa Johna Cunninghama (JCV), które zwykle występuje u chorych z obniżoną odpornością i może prowadzić do zgonu lub ciężkiej niesprawności. PML zgłaszano u chorych leczonych modulatorami receptora S1P, w tym ozanimodem, oraz innymi lekami na stwardnienie rozsiane oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Zakażenie JCV prowadzące do PML było związane z pewnymi czynnikami ryzyka (np. terapia wielolekowa immunosupresantami, chorzy z ciężkim niedoborem odporności).

Typowe objawy związane z PML są różne, nasilają się na przestrzeni dni lub tygodni i obejmują postępujące osłabienie jednej strony ciała lub niezdarność kończyn, zaburzenia widzenia oraz zmiany w sposobie myślenia, pamięci i orientacji, prowadzące do stanu splątania i zmian osobowości.

Lekarze powinni zachować czujność w odniesieniu do objawów klinicznych lub wyników badań MRI, które mogą wskazywać na PML. Badania MRI mogą ujawnić zagrożenie na wczesnym etapie, zanim wystąpią kliniczne objawy przedmiotowe lub podmiotowe. W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać leczenie ozanimodem do czasu wykluczenia PML. W razie potwierdzenia PML należy zaprzestać leczenia ozanimodem.

### **Szczepienia**

Dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania szczepionek u chorych przyjmujących ozanimod nie są dostępne. Należy unikać stosowania żywych atenuowanych szczepionek w trakcie i przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia ozanimodem.

Jeśli wymagana jest immunizacja żywą atenuowaną szczepionką, należy ją podać co najmniej 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem. Szczepienie przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV) u chorych bez udokumentowanej odporności na VZV zaleca się przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem.

### **Nowotwory skóry**

W grupie chorych leczonych ozanimodem w kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących WZJG u jednego chorego stwierdzono raka kolczystokomórkowego skóry w okresie indukcji oraz u jednego chorego raka podstawnokomórkowego w okresie podtrzymującym. U chorych, którzy otrzymywali placebo, nie odnotowano żadnych przypadków.

Ze względu na ryzyko rozwoju złośliwych nowotworów skóry, należy przestrzec chorych leczonych ozanimodem przed ekspozycją na promieniowanie słoneczne bez ochrony. Chorzy ci nie powinna otrzymywać jednoczesnej fototerapii promieniowaniem UV-B lub fotochemioterapii PUVA.

### **Obrzęk plamki żółtej**

Obserwowano obrzęk plamki żółtej z objawami ocznymi lub bez tych objawów u chorych otrzymujących ozanimod, u których występowały już wcześniej czynniki ryzyka lub choroby współistniejące.

U chorych z dodatnim wywiadem w kierunku zapalenia błony naczyniowej oka lub z cukrzycą, bądź wcześniejszą/ współistniejącą chorobą siatkówki występuje zwiększone ryzyko obrzęku plamki żółtej. Zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem chorzy z cukrzycą, zapaleniem błony naczyniowej oka lub chorobą siatkówki w wywiadzie zostali zbadani okulistycznie, a podczas otrzymywania terapii byli poddawani badaniom kontrolnym.

Chorych z objawami ocznymi obrzęku plamki żółtej należy zbadać i w razie potwierdzenia rozpoznania przerwać leczenie ozanimodem. Decyzję o wznowieniu leczenia ozanimodem po ustąpieniu obrzęku należy podjąć po uwzględnieniu potencjalnych korzyści i zagrożeń dla danego leczonego.



## **Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES, ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*)**

PRES charakteryzuje się nagłym wystąpieniem silnego bólu głowy, splątania, napadów drgawek i utraty wzroku. Objawy PRES są zazwyczaj przemijające, ale mogą rozwinąć się w udar niedokrwienny lub krwotok mózgowy. W razie podejrzenia PRES należy przerwać leczenie ozanimodem.

### **Wpływ na ciśnienie tętnicze krwi**

W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego nadciśnienie tętnicze było zgłaszane częściej u chorych leczonych ozanimodem, niż u tych z stwardnieniem rozsianym leczonych domięśniowo interferonem  $\beta$ -1a lub u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczonych placebo, oraz chorych otrzymujących jednocześnie ozanimod i inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny lub inhibitory zwrotnego wychwytu noradrenaliny. W trakcie leczenia ozanimodem należy regularnie monitorować ciśnienie tętnicze krwi.

### **Działanie na układ oddechowy**

Ozanimod należy stosować z zachowaniem ostrożności u chorych z ciężką chorobą układu oddechowego, zwłóknieniem płuc i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

### **Jednocześnie stosowane produkty lecznicze**

Nie zaleca się jednoczesnego podawania inhibitorów monoaminooksydazy (ang. *monoamine oxidase*, MAO) lub induktora CYP2C8 (ryfampicyna) z ozanimodem.

### **Kobiety w wieku rozrodczym**

Z powodu ryzyka dla płodu ozanimod jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. Przed rozpoczęciem leczenia kobiety w wieku rozrodczym muszą zostać poinformowane o występowaniu ryzyka dla płodu, uzyskać ujemny wynik testu ciążowego i stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia, a także przez 3 miesiące po przerwaniu leczenia.

W przypadku przerwania leczenia ozanimodem ze względu na planowanie ciąży należy rozważyć możliwy nawrót aktywności choroby.

## **Ciąża**

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania ozanimodu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, w tym utraty płodów i wady rozwojowe płodu, w szczególności wady rozwojowe naczyń krwionośnych, uogólniony obrzęk (puchlinę) oraz nieprawidłowe umiejscowienie jąder i kręgow. Wiadomo, że sfingozyno-1-fosforan bierze udział w tworzeniu się naczyń w okresie embriogenezy, dlatego też produkt leczniczy Zeposia® jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży.

Stosowanie produktu leczniczego Zeposia® należy przerwać na 3 miesiące przed planowaniem ciąży. Jeżeli w trakcie leczenia kobieta zajdzie w ciążę, należy zaprzestać stosowania dalszego leczenia. Personel medyczny zobligowany jest do udzielenia informacji dotyczących ryzyka wystąpienia szkodliwego działania na płód związanego z leczeniem i wykonać badania ultrasonograficzne.

## **Karmienie piersią**

Ozanimod oraz jego metabolity w czasie laktacji przenikały do mleka leczonych zwierząt. Ze względu na możliwość ciężkich działań niepożądanych u karmionych piersią niemowląt, kobiety przyjmujące ozanimod nie powinny karmić piersią.

## **Płodność**

Dane dotyczące płodności u ludzi nie są dostępne. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach nie obserwowano niekorzystnego wpływu na płodność.

## **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Zeposia® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.21.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych**

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (>5%) w kontrolowanych okresach badań klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u osób dorosłych są: zapalenie nosogardzieli, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie stężenia gamma-glutamylotransferazy.

W badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych prowadzące do przerwania leczenia wystąpiło u 0,4% chorych.

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

**Tabela 60.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Zeposia®**

Zeposia®		
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosogardzieli	Bardzo często
	Zapalenie gardła, wirusowe zakażenie dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych*, półpasiec, opryszczka pospolita	Często
	Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfopenia	Bardzo często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (w tym wysypka i pokrzywka*)	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia w obrębie oka	Obrzęk płamki żółtej**	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Bradykardia*	Często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze*^, hipotonia ortostatyczna	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk obwodowy	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie stężenia bilirubiny, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych płuc***	Często

\*co najmniej jedno z tych działań niepożądanych zgłoszono jako ciężkie

\*\*u chorych z istniejącymi już wcześniej czynnikami ryzyka

\*\*\*w tym zmniejszenie parametrów w badaniach czynnościowych płuc, nieprawidłowy wynik spirometrii, zmniejszenie natężonej pojemności życiowej, zmniejszenie pojemności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla, zmniejszenie natężonej objętości wydechowej

^obejmuje nadciśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze pierwotne i podwyższone ciśnienie tętnicze krwi

### 4.21.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

#### Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

W przeprowadzonych badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, w okresie indukcji, zwiększenie aktywności AIAT do 5-krotności GGN lub powyżej wystąpiło u 0,9% chorych leczonych ozanimodem w dawce 0,92 mg i u 0,5% chorych otrzymujących placebo. W okresie podtrzymującym zwiększenie aktywności wystąpiło odpowiednio u 0,9% i 0% chorych. W okresie indukcji zwiększenie aktywności AIAT do 3-krotności GGN lub powyżej wystąpiło u 2,6% chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, leczonych ozanimodem w dawce 0,92 mg i u 0,5% chorych otrzymujących placebo. W okresie podtrzymującym zwiększenie aktywności wystąpiło odpowiednio u 2,3% i 0% chorych. W kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego większość (96%) chorych z aktywnością AIAT powyżej 3-krotności GGN kontynuowała leczenie ozanimodem, przy czym omawiane wartości powróciły do poziomu <3-krotności GGN w czasie około 2–4 tygodni.

Ogółem, w kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, częstość przerywania leczenia z powodu zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych wynosiła 0,4% u chorych leczonych ozanimodem w dawce 0,92 mg i 0% u chorych otrzymujących placebo.

#### Bradyarytmia

Po podaniu dawki początkowej ozanimodu 0,23 mg, największe średnie zmniejszenie częstości akcji serca w pozycji siedzącej/leżącej w stosunku do punktu wyjściowego wystąpiło w 5. godzinie w dniu 1. (zmniejszenie o 0,7 uderzenia na minutę w badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego), przy czym wartość ta powróciła do poziomu zbliżonego do wartości z punktu wyjściowego w 6. godzinie. Wraz z dalszym zwiększaniem dawki nie występowało klinicznie istotne zmniejszenie częstości akcji serca.

W badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, w okresie indukcji, bradykardię zgłaszano w dniu rozpoczęcia leczenia (dzień 1.) u 0,2% chorych leczonych ozanimodem i 0% chorych otrzymujących placebo. Po 1. dobie bradykardię odnotowano u 0,2% chorych leczonych ozanimodem. W okresie podtrzymującym nie zgłoszono bradykardii.

#### Podwyższone ciśnienie tętnicze krwi

W badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, w okresie indukcji, u chorych leczonych ozanimodem obserwowano średnie zwiększenie skurczowego ciśnienia tętniczego o 1,4 mmHg w porównaniu z placebo (odpowiednio 3,7 i 2,3 mmHg) i rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 1,7 mmHg w porównaniu z placebo (odpowiednio 2,3 i 0,6 mmHg). W okresie leczenia podtrzymującego u chorych leczonych ozanimodem obserwowano średnie zwiększenie skurczowego ciśnienia tętniczego o 3,6 mmHg w porównaniu z placebo (odpowiednio 5,1 i 1,5 mmHg) i rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 1,4 mmHg w porównaniu z placebo (odpowiednio 2,2 i 0,8 mmHg).

Nadciśnienie tętnicze zgłoszono jako działanie niepożądane u 1,2% chorych leczonych ozanimodem w dawce 0,92 mg oraz u 0% chorych leczonych placebo w okresie indukcji. W okresie leczenia podtrzymującego nadciśnienie tętnicze zgłoszono u 2,2% chorych w każdej z grup leczenia. Przełom nadciśnieniowy wystąpił u dwóch chorych otrzymujących ozanimod, u których ustąpił on bez przerywania leczenia, i u jednego chorego otrzymującego placebo.

### **Zmniejszenie liczby limfocytów we krwi**

W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u 3% chorych, liczba limfocytów wynosiła mniej niż  $0,2 \times 10^9/l$ , przy czym wartości te na ogół ulegały zwiększeniu do ponad  $0,2 \times 10^9/l$  w trakcie kontynuowania leczenia ozanimodem.

### **Zakażenia**

W badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, w okresie indukcji, ogólny wskaźnik zakażeń i wskaźnik ciężkich zakażeń u chorych leczonych ozanimodem lub placebo był podobny (odpowiednio 9,9% vs 10,7% i 0,8% vs 0,4%). W okresie podtrzymującym ogólny wskaźnik zakażeń u chorych leczonych ozanimodem był większy niż u chorych otrzymujących placebo (23% vs 12%), a odsetek ciężkich zakażeń był podobny (0,9% vs 1,8%).

Ozanimod zwiększał ryzyko zakażeń wirusem opryszczki, zakażeń górnych dróg oddechowych i dróg moczowych.

### **Zakażenia wirusem opryszczki**

W badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego półpasiec wystąpił u 0,4% chorych, którzy otrzymywali 0,92 mg ozanimodu i u 0% chorych, którzy otrzymywali placebo w okresie indukcji. W okresie leczenia podtrzymującego półpasiec wystąpił u 2,2% chorych, którzy otrzymywali 0,92 mg ozanimodu oraz u 0,4% chorych, którzy otrzymywali placebo. Żaden z przypadków nie miał charakteru ciężkiego ani rozsianego.

### **Układ oddechowy**

W badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, w okresie indukcji, zaobserwowano niewielkie średnie zmniejszenie parametrów w badaniach czynnościowych płuc (FEV1 i FVC), po podaniu ozanimodu w porównaniu do placebo.

W przypadku długotrwałego leczenia ozanimodem, w okresie podtrzymującym, nie zaobserwowano dalszego zmniejszania się parametrów, a niewielkie zmiany w badaniach czynnościowych płuc były przemijające u chorych ponownie zrandomizowanych do grupy placebo.

## **4.21.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA**

W dokumencie odnalezionym na stronie FDA z 2021 roku przedstawiono następujące informacje na temat oceny bezpieczeństwa dotyczącej stosowania ozanimodu u chorych na WZJG:

### **Zakażenia**

Produkt leczniczy Zeposia® może zwiększać ryzyko wystąpienia zakażeń i spowodować średnie zmniejszenie liczby limfocytów we krwi obwodowej do około 45% wartości wyjściowych z powodu odwracalnej sekwestracji limfocytów w tkankach limfoidalnych. Zeposia® zatem może zwiększać podatność na infekcje. U chorych otrzymujących ozanimod występowały zagrażające życiu i rzadkie infekcje prowadzące do zgonu.

Przed rozpoczęciem leczenia (w czasie 6 miesięcy lub po zaprzestaniu wcześniejszej terapii) należy wykonać pełną morfologię krwi w tym ocenę liczby limfocytów.

Należy opóźnić rozpoczęcie leczenia ozanimodem u chorych z aktywnym zakażeniem do czasu jego ustąpienia.

W badaniach *True North* oraz *TOUCHSTONE* ogólny wskaźnik zakażeń i odsetek ciężkich zakażeń u chorych leczonych OZA był podobny jak u chorych otrzymujących placebo (odpowiednio 9,9% vs 10,7% i 0,8% vs 0,4%). W *True North* w okresie leczenia podtrzymującego ogólny wskaźnik zakażeń u chorych leczonych OZA był wyższy niż u chorych otrzymujących placebo (23% vs 12%), natomiast odsetek ciężkich zakażeń był podobny (0,9% vs 1,8%).

Produkt leczniczy Zeposia® zwiększał ryzyko wirusowego zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych i zakażenia opryszczką.

Odsetek chorych leczonych ozanimodem, u których zaobserwowano liczbę limfocytów  $<0,2 \times 10^9/l$  wynosił 2% w badaniu *True North* oraz *TOUCHSTONE* oraz 2,3% w okresie leczenia podtrzymującego w badaniu *True North*. Wyniki na ogół powracały do wartości  $>0,2 \times 10^9/l$  podczas kontynuowania leczenia OZA. Po zaprzestaniu leczenia OZA w dawce 0,92 mg mediana czasu powrotu poziomu limfocytów krwi obwodowej do normy wynosiła ok. 30 dni, przy czym u ok. 80%-90% chorych normalizacja następowała w czasie 3 miesięcy.

Należy rozważyć przerwanie leczenia ozanimodem, jeśli u chorego rozwinie się poważne zakażenie.

Ponieważ eliminacja OZA z organizmu po odstawieniu leczenia może trwać do 3 miesięcy, przez cały ten czas należy monitorować chorych pod kątem występowania zakażeń.

#### Zakażenie wirusem opryszczki

W badaniach klinicznych dla produktu leczniczego Zeposia® obserwowano przypadki zlokalizowanego zakażenia wirusem opryszczki (np. półpasiec i opryszczka pospolita).

W części indukcyjnej badania *True North* oraz w badaniu *TOUCHSTONE* przypadki półpaśca zgłoszono u 0,4% chorych, którzy otrzymywali OZA oraz u 0% chorych, którzy otrzymywali placebo. W okresie leczenia podtrzymującego badania *True North* przypadki półpaśca zgłoszono u 2,2% chorych, którzy otrzymywali OZA oraz 0,4% chorych, którzy otrzymywali placebo. Żaden ze zgłoszonych przypadków nie był ciężki lub rozpowszechniony.

W przypadku stosowania modulatorów receptora sfingozyno-1-fosforanowego (S1P) zgłaszano przypadki opryszczkowego zapalenia mózgu i zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wywołanego wirusem ospy wietrznej. Chorzy bez potwierdzonego przez pracownika służby zdrowia przejścia ospy wietrznej w wywiadzie lub bez udokumentowanego

pełnego cyklu szczepień przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV) powinni być zbadani pod kątem występowania przeciwciał przeciwko VZV przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem.

### Zakażenie kryptokokowe

W przypadku stosowania modulatorów receptora S1P zgłaszano przypadki kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (CM) prowadzących do zgonu oraz rozsianych zakażeń kryptokokowych.

Lekarze powinni zwracać uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe CM. Chorzy z objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi wskazującymi na zakażenie kryptokokowe powinni zostać niezwłocznie poddani ocenie diagnostycznej i leczeniu. Leczenie preparatem leczniczym Zeposia<sup>®</sup> należy wstrzymać do czasu wykluczenia zakażenia kryptokokowego. W przypadku rozpoznania CM należy rozpocząć odpowiednie leczenie.

### **Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)**

PML jest oportunistycznym wirusowym zakażeniem mózgu wywołanym wirusem JCV, które zwykle występuje u chorych z obniżoną odpornością i które zwykle prowadzi do zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności.

Typowe objawy związane z PML są zróżnicowane, rozwijają się w czasie dni lub tygodni i obejmują postępujące osłabienie jednej strony ciała lub niezdarność kończyn, zaburzenia widzenia oraz zmiany w myśleniu, pamięci i orientacji prowadzące do splątania i zmian osobowości.

Zgłaszano występowanie PML u chorych leczonych modulatorami receptora S1P (w tym OZA) i innymi lekami stosowanymi w WZJG. Występowanie PML wiązano z pewnymi czynnikami ryzyka (np. chorzy z obniżoną odpornością, leczenie skojarzone z lekami immunosupresyjnymi).

Badania MRI mogą ujawnić zagrożenie na wczesnym etapie, zanim wystąpią kliniczne objawy przedmiotowe lub podmiotowe. W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać leczenie ozanimodem do czasu wykluczenia PML. W przypadku potwierdzenia PML należy przerwać leczenie produktem leczniczym Zeposia<sup>®</sup>.



**Wcześniejsze i jednoczesne leczenie lekami przeciwnowotworowymi, niekortykosteroidowymi lekami immunosupresyjnymi lub terapiami immunomodulującymi**

W badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego chorzy, którzy otrzymywali produkt Zeposia<sup>®</sup> nie przyjmowali jednocześnie leczenia lekami przeciwnowotworowymi, niekortykosteroidowymi lekami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi, stosowanymi w leczeniu WZJG.

Oczekuje się, że jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Zeposia<sup>®</sup> z którymkolwiek z tych leków mogłoby zwiększyć ryzyko wystąpienia immunosupresji.

W badaniach dotyczących WZJG, dozwolone było jednoczesne stosowanie kortykosteroidów – nie wydaje się, aby wpływało ono na bezpieczeństwo lub skuteczność produktu leczniczego Zeposia<sup>®</sup>.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwnowotworowych, immunomodulujących lub immunosupresyjnych (w tym kortykosteroidów) ze względu na ryzyko wystąpienia efektu addytywnego na układ odpornościowy podczas takiego leczenia.

**Szczepienia**

Chorzy, u których nie potwierdzono przebycia ospy wietrznej lub nie udokumentowano pełnej serii szczepień przeciwko wirusowi ospy wietrznej przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Zeposia<sup>®</sup> powinni zostać poddani badaniom na obecność przeciwciał przeciwko VZV.

Chorym z negatywnym wynikiem badań na obecność przeciwciał przeciwko VZV zaleca się przeprowadzenie pełnego cyklu szczepień przeciwko ospie wietrznej przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zeposia<sup>®</sup>, następnie rozpoczęcie leczenia OZA należy odroczyć o 4 tygodnie, aby uzyskać pełny efekt szczepienia.

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa szczepień u chorych przyjmujących produkt leczniczy Zeposia<sup>®</sup>. Szczepienia mogą być mniej skuteczne, jeśli są podawane podczas leczenia ozanimodem.

Jeśli konieczne jest przyjęcie żywej atenuowanej szczepionki, należy podać ją co najmniej 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem. Należy unikać stosowania żywych atenuowanych szczepionek w trakcie i przez 3 miesiące po leczeniu produktem leczniczym Zeposia®.

### **Bradyarytmia i opóźnienie przewodzenia przedsionkowo-komorowego**

Ponieważ rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Zeposia® może spowodować przemijające zmniejszenie częstości akcji serca i opóźnienia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, należy zastosować schemat zwiększania dawki w celu osiągnięcia dawki podtrzymującej ozanimodu.

Produktu leczniczego Zeposia® nie przebadano u chorych z:

- zawałem mięśnia sercowego, niestabilną dławicą piersiową, udarem mózgu, przemijającym atakiem niedokrwiennym lub niewyrównaną niewydolnością serca wymagającą hospitalizacji w czasie ostatnich 6 miesięcy;
- niewydolnością serca klasy III/IV wg NYHAC (ang. *New York Heart Association Class* — Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne);
- zaburzeniami przewodzenia lub rytmu serca, w tym z zespołem chorego węzła zatokowego, ze znacznym wydłużeniem odstępu QT (QTcF >450 ms u mężczyzn, >470 ms u kobiet), czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT lub innymi zaburzeniami przewodzenia lub chorobami serca, które w opinii badacza mogą zagrażać zdrowiu chorego;
- innymi istniejącymi wcześniej stabilnymi chorobami serca bez zgody kardiologa;
- nieleczonym bezdechem sennym o ciężkim nasileniu;
- początkowym tętnem spoczynkowym <55 uderzeń na minutę.

Podczas ekspozycji na OZA w dawkach większych niż zalecane bez schematu zwiększania dawki, u zdrowych ochotników obserwowano występowanie bloku przedsionkowo-komorowego pierwszego i drugiego stopnia typu I. Jednakże w badaniach klinicznych dla WZJG (fazie indukcji badania *True North* oraz w badaniu *TOUCHSTONE*), w których zastosowano z schemat zwiększania dawki, u chorych stosujących OZA nie zgłoszono

żadnych przypadków bloku przedsionkowo-komorowego drugiego lub trzeciego stopnia [typ Mobitz II].

Przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem, należy zasięgnąć porady kardiologa w przypadku chorych:

- ze znacznym wydłużeniem odstępu QT (QTcF >450 ms u mężczyzn, >470 ms u kobiet);
- z arytmiami klasy Ia lub III wymagającymi leczenia lekami antyarytmicznymi;
- z chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością serca, przebytym zatrzymaniem akcji serca lub zawałem mięśnia sercowego, chorobą naczyń mózgowych i niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym;
- z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia [typ Mobitz II lub wyższy], zespołem chorej zatoki lub blokiem zatokowo-predsionkowym w wywiadzie.

### Zmniejszenie częstości akcji serca

Rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Zeposia® może spowodować przemijające zmniejszenie częstości akcji serca. Po podaniu dawki początkowej ozanimodu 0,23 mg, największe średnie zmniejszenie częstości akcji serca w stosunku do wartości początkowych wystąpiło w 5. godzinie w dniu 1. (spadek o 0,7 uderzeń na minutę w fazie indukcji badania *True North* oraz w badaniu *TOUCHSTONE*). Częstość akcji serca następnie powracała do wartości zbliżonych do początkowych w 6. godzinie.

Podczas ciągłego zwiększania dawki, maksymalny wpływ ozanimodu na tętno wystąpił w 8. dniu. Nie zaobserwowano częstości akcji serca <40 uderzeń na minutę.

Rozpoczęcie leczenia ozanimodem bez schematu zwiększania dawki może skutkować większym spadkiem częstości akcji serca.

W okresie indukcji badania *True North* i w badaniu *TOUCHSTONE* bradykardię zgłoszono w dniu rozpoczęcia leczenia u 1 chorego leczonego ozanimodem, nie zgłoszono żadnych przypadków w grupie placebo. Po dniu 1. bradykardię zgłoszono u 1 chorego leczonego ozanimodem. W okresie leczenia podtrzymującego badania *True North* nie zgłoszono przypadków bradykardii.

### Uszkodzenia wątroby

U chorych otrzymujących produkt leczniczy Zeposia<sup>®</sup> może wystąpić podwyższenie poziomu aminotransferaz. Przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem należy uzyskać wyniki badań dotyczące poziomów transaminaz i bilirubiny, jeśli nie są dostępne ostatnie to te z okresu ostatnich 6 miesięcy.

W okresie indukcji badania *True North* wzrost poziomu AIAT  $\geq 5$ -krotnie powyżej GGN obserwowano u 0,9% chorych przyjmujących OZA w dawce 0,92 mg oraz u 0,5% chorych otrzymujących placebo. W okresie leczenia podtrzymującego wzrost poziomu AIAT  $\geq 5$ -krotnie powyżej GGN obserwowano u 0,9% chorych z grupy ozanimodu oraz u 0% chorych z grupy placebo.

W okresie indukcji badania *True North* wzrost poziomu AIAT  $\geq 3$ -krotnie powyżej GGN obserwowano u 2,6% chorych przyjmujących OZA w dawce 0,92 mg oraz u 0,5% chorych otrzymujących placebo, w okresie leczenia podtrzymującego wzrost poziomu AIAT  $\geq 3$ -krotnie powyżej GGN obserwowano u 2,3% chorych z grupy ozanimodu oraz u 0% chorych z grupy placebo.

W kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach dotyczących WZJG większość chorych z poziomem AIAT przekraczającym 3-krotnie GGN kontynuowała leczenie ozanimodem, przy czym poziomy AIAT powracały do wartości niższych niż 3-krotności GGN w czasie około 2-4 tygodni.

W badaniach klinicznych dotyczących WZJG odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych wyniósł 0,4% u chorych leczonych ozanimodem w dawce 0,92 mg oraz 0% u chorych otrzymujących placebo.

Chorzy z poziomami AspAT lub AIAT 2-krotnie przekraczającymi GGN zostali wykluczeni z badań *True North* i *TOUCHSTONE*.

Brak dowodów, pozwalających stwierdzić czy u chorych z istniejącą wcześniej chorobą wątroby występuje zwiększone ryzyko wystąpienia podwyższonych wartości testów wątrobowych podczas leczenia ozanimodem.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczy Zeposia<sup>®</sup> u chorych z zaburzeniami czynności wątroby.

U chorych, u których wystąpią objawy sugerujące zaburzenia czynności wątroby, takie jak nudności z niewiadomych przyczyn, wymioty, ból brzucha, zmęczenie, jadłowstręt lub

żółtaczką i/lub ciemny mocz, należy sprawdzić aktywność enzymów wątrobowych, a w przypadku potwierdzenia znacznego uszkodzenia wątroby należy przerwać leczenie ozanimodem.

### Ryzyko dla płodu

Brak danych pochodzących z badań klinicznych dotyczących stosowania ozanimodu u kobiet w okresie ciąży.

Na podstawie badań przeprowadzonych na zwierzętach, stwierdzono, iż produkt leczniczy Zeposia® może powodować uszkodzenie płodu.

Ponieważ eliminacja ozanimodu z organizmu trwa około 3 miesięcy, kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję, podczas leczenia i przez 3 miesiące po przerwaniu stosowania ozanimodu.

Należy przy tym podkreślić, że okresy półtrwania głównych metabolitów OZA wynoszą ok. 11 dni.

### Podwyższone ciśnienie tętnicze krwi

U chorych z WZJG leczonych OZA zaobserwowano średni wzrost skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi podobny jak u chorych ze stwardnieniem rozsianym.

W badaniach *True North* (indukcja) i *TOUCHSTONE*, średni wzrost skurczowego ciśnienia krwi w stosunku do wartości początkowej wyniósł 3,7 mmHg u chorych leczonych OZA i 2,3 mmHg u chorych otrzymujących placebo. W okresie leczenia podtrzymującego badania *True North* średni wzrost skurczowego ciśnienia krwi w stosunku do wartości początkowej wyniósł 5,1 mmHg u chorych leczonych ozanimodem oraz 1,5 mmHg u chorych otrzymujących placebo. Nie zaobserwowano wpływu na rozkurczowe ciśnienie krwi.

Nadciśnienie tętnicze zgłoszono u 1,2% chorych leczonych OZA w dawce 0,92 mg i u 0% chorych otrzymujących placebo odpowiednio w badaniu *True North* (w fazie indukcji) i badaniu *TOUCHSTONE* oraz u 2,2% chorych w okresie leczenia podtrzymującego badania *True North* dla obu grup terapeutycznych.

Przełom nadciśnieniowy zgłoszono u dwóch chorych otrzymujących ozanimod i jednego chorego otrzymującego placebo.

Podczas leczenia należy kontrolować ciśnienie tętnicze, a w razie konieczności wdrożyć odpowiednie leczenie.

Niektóre pokarmy, które mogą zawierać bardzo duże ilości tyraminy (tj. ponad 150 mg), mogą powodować nadciśnienie o ciężkim nasileniu ze względu na potencjalną interakcję tyraminy z ozanimodem, nawet u chorych przyjmujących OZA w zalecanych dawkach. Ze względu na zwiększoną wrażliwość na tyraminę, chorym należy zalecić unikanie pokarmów zawierających bardzo duże ilości tej aminy podczas przyjmowania produktu leczniczego Zeposia<sup>®</sup>.

### **Wpływ na układ oddechowy**

W badaniu *True North* (faza indukcji) średnia różnica spadku całkowitego FEV1 względem wartości początkowych u chorych leczonych ozanimodem w porównaniu z chorymi przyjmującymi placebo wyniosła 22 ml (95%CI: -84; 39) po 10 tygodniach. Średnia różnica w odsetku wartości normalnej FEV1 po 10 tygodniach między chorymi leczonymi OZA, a chorymi otrzymującymi placebo wyniosła 0,8% (95%CI: -2,6; 1,0).

Różnica w zmniejszeniu FVC (wartość bezwzględna i wartość procentowa) obserwowana w 10. tygodniu w fazie indukcji badania *True North*, wyniosła 44 ml (95%CI: -114; 26) dla chorych leczonych OZA oraz 0,5% (95%CI: -2,3; 1,2) dla chorych otrzymujących placebo.

Brak wystarczających danych, aby określić czy obserwowane spadki spadków FEV1 lub FVC będą odwracalne po odstawieniu ozanimodu lub czy zmiany te mogą narastać w czasie kontynuowania leczenia.

Podczas leczenia produktem leczniczym Zeposia<sup>®</sup> należy przeprowadzić spirometryczną ocenę czynności układu oddechowego (jeśli jest to wskazane klinicznie).

### **Obrzęk płamki żółtej**

Wykazano powiązanie modulatorów receptora 1-fosforanu s핑ozyny (S1P), w tym produktu leczniczego Zeposia<sup>®</sup> ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia obrzęku płamki żółtej.

Obrzęk płamki żółtej zgłoszono u 2 chorych w badaniu *True North* (po 1 w fazie indukcji i leczenia podtrzymującego) oraz u 1 chorego w badaniu *TOUCHSTONE* w grupie stosującej ozanimod oraz u żadnego chorego, który otrzymywał placebo.

W przypadku jakichkolwiek zmian widzenia, w dowolnym momencie podczas stosowania ozanimodu zaleca się ocenę okulistyczną dna oka, w tym płamki żółtej.

Nie oceniano kontynuacji leczenia ozanimodem u chorych z obrzękiem płamki żółtej. Decyzja o przerwaniu leczenia produktem leczniczym Zeposia® musi uwzględniać potencjalne korzyści i zagrożenia dla indywidualnego chorego.

#### Obrzęk płamki u chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka lub cukrzycą w wywiadzie

Cukrzyca i zapalenie błony naczyniowej oka zwiększają ryzyko wystąpienia obrzęku płamki żółtej, dlatego tym chorym szczególnie zaleca się przeprowadzenie okulistycznej oceny dna oka, w tym płamki żółtej jeszcze przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem, a także regularne badania kontrolne.

#### **Niezamierzone addytywne działania immunosupresyjne wynikające z wcześniejszego leczenia lekami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi**

Podczas zmiany leków o przedłużonym działaniu immunologicznym należy wziąć pod uwagę okres półtrwania i mechanizm działania tych leków, aby uniknąć niezamierzonego addytywnego działania immunosupresyjnego, jednocześnie minimalizując ryzyko reaktywacji choroby podczas rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Zeposia®.

Nie zaleca się rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Zeposia® po leczeniu alemtuzumabem.

#### **Wpływ na układ odpornościowy po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego Zeposia®**

Po przerwaniu stosowania produktu leczniczego Zeposia®, mediana czasu powrotu limfocytów krwi obwodowej do normalnego zakresu wynosiła około 30 dni, przy czym u około 80%-90% chorych poziom limfocytów powrócił do normalnego zakresu w czasie 3 miesięcy.

Stosowanie leków immunosupresyjnych w tym okresie może prowadzić do addytywnego działania na układ odpornościowy, dlatego też należy zachować ostrożność w przypadku rozpoczynania leczenia innymi lekami w czasie 4 tygodni od ostatniej dawki produktu leczniczego Zeposia®.

### 4.21.3. 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 OZA. 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.

W bazie ADRReports odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 29.01.2022 r.

**Tabela 61.**  
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Zeposia®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	51
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	7
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	20
Zaburzenia układu immunologicznego	5
Zaburzenia endokrynologiczne	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	16
Zaburzenia psychiczne	36
Zaburzenia układu nerwowego	<b>177</b>
Zaburzenia w obrębie oka	34
Zaburzenia ucha i błędnika	5
Zaburzenia serca	24
Zaburzenia naczyniowe	32
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	19
Zaburzenia żołądka i jelit	76
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	8
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	24
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	37
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	21
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	2
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	10
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>108</b>



Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Badania diagnostyczne	93
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	40
Uwarunkowania społeczne	4
Procedury medyczne i chirurgiczne	-
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i> )	1
Ogółem	423

Data przeszukania: 04.02.2022 r.

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń układu nerwowego (177 zdarzeń), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (108 zdarzeń) oraz nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych (93 zdarzeń).

#### 4.21.4. 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 Zeposia® (ozanimod). 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 układu nerwowego (624 przypadków), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (595 przypadków) oraz nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych (341 przypadków).

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

**Tabela 62.**  
**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Zeposia®**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	128
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	6
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	61
Zaburzenia układu immunologicznego	23
Zaburzenia endokrynologiczne	2

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	44
Zaburzenia psychiczne	174
Zaburzenia układu nerwowego	<b>629</b>
Zaburzenia w obrębie oka	99
Zaburzenia ucha i błędnika	25
Zaburzenia serca	54
Zaburzenia naczyniowe	73
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	109
Zaburzenia żołądka i jelit	<b>311</b>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	11
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	110
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	278
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	47
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	7
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	13
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>599</b>
Badania diagnostyczne	<b>346</b>
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	145
Uwarunkowania społeczne	6
Procedury medyczne i chirurgiczne	2
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i> )	4
Ogółem	1 754

Data przeszukania: 04.02.2022 r.

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń układu nerwowego (629 zdarzeń), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (599 zdarzeń), nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych (346 zdarzeń) oraz zaburzeń żołądka i jelit (311 zdarzeń).

## 5. Ograniczenia

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

- ocenę skuteczności dla OZA w porównaniu z komparatorami oparto o wyniki metaanalizy sieciowej. 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 dostarczonej przez Wnioskodawcę [REDACTED]. Wyniki NMA dotyczyły porównania OZA względem opcji terapeutycznych wskazanych w *Analizie Problemu Decyzyjnego* jako komparatory (tj. INF, WED, UST, TOF);

- [REDACTED]

• [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- brak danych z przedłużonej fazy (OLE) badania *True North* opublikowanych w postaci publikacji pełnotekstowej w populacji chorych z WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Należy jednak podkreślić korzystny profil bezpieczeństwa długookresowego, dobrą tolerancję leczenia oraz utrzymującą się skuteczność OZA wykazaną otwartej, przedłużonej fazie badania *TOUCHSTONE*, w której okres obserwacji wynosił  $\geq 4$  lata. Co więcej, abstrakt dostępny dla fazy OLE badania *True North* wskazuje na utrzymywanie się lub niewielki spadek długookresowej skuteczności OZA;

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

[Redacted text block]

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy, pozwalających na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego badanej interwencji. Należy przy tym pokreślić, iż stosowanie ozanimodu we wnioskowanej populacji jest terapią zarejestrowaną stosunkowo niedawno.

## 6. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo ozanimodu 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, wedolizumabem, ustekinumabem lub tofacytynibem. Z tego powodu komparatory dla wnioskowanej interwencji stanowią INF, WED, UST oraz TOF.

Podczas przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie randomizowane *True North*, podwójnie zaślepienie, fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo OZA względem PLC. W ramach badania chorzy zostali przydzieleni do dwóch kohort: kohorty 1, w ramach której chorzy otrzymywali OZA 1 mg lub PLC w sposób zaślepiony oraz kohorty 2, w ramach której chorzy otrzymywali OZA 1 mg w sposób otwarty. W 10. tygodniu leczenia indukcyjnego chorzy z obydwu kohort, u których odnotowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie, zostali ponownie zrandomizowani i przydzieleni do grupy stosującej OZA lub PLC. Chorzy otrzymywali OZA lub PLC w sposób zaślepiony przez okres leczenia podtrzymującego w dawce 1 mg na dobę. W badaniu *True North* okres obserwacji wyniósł łącznie 52 tygodnie.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z komparatorami. Ze względu na fakt, że porównanie pośrednie znajduje się wyżej w hierarchii wiarygodności dowodów niż zestawienie wyników zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego.

[Redacted content]

[Redacted text block]

**Ocena skuteczności OZA vs PLC – porównanie bezpośrednie**

Leczenie indukcyjne

Częstość występowania remisji klinicznej w 10. tygodniu okresu obserwacji stanowiła w badaniu *True North* pierwszorzędowy punkt końcowy dla okresu indukcji. Remisję kliniczną



raportowano u 18,4% chorych w grupie OZA oraz u 6% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie. W przypadku chorych z kohorty 2, w ramach której OZA podawano w sposób otwarty, remisja kliniczna w 10. tyg. leczenia wystąpiła u 21% chorych.

W badaniu *True North* odpowiedź kliniczną w 10. tyg. leczenia odnotowano u ok. 48% chorych z grupy OZA oraz u ok. 26% chorych z grupy PLC (kohorta 1). Różnica między grupami była istotna statystycznie, a niskie wartości parametru NNT (tj. 5), świadczą o dużej sile badanej interwencji. W przypadku chorych z kohorty 2 odpowiedź kliniczną w 10. tyg. leczenia raportowano u 52,6% chorych.

W przypadku poprawy endoskopowej w 10. tyg. odnotowano istotną statystycznie przewagę OZA nad PLC – odsetki chorych osiągających poprawę endoskopową wynosiły odpowiednio 27,3% i 11,6%. Podobne wyniki odnotowano w grupie OZA przyjmującej leczenie w sposób otwarty – poprawa endoskopowa wystąpiła u 27,2% chorych.

W 10 tyg. obserwacji wygojenie błony śluzowej raportowano u 12,6% chorych w grupie OZA, a w grupie PLC u 3,7% chorych. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść OZA. W przypadku chorych z kohorty 2, wygojenie błony śluzowej wystąpiło u 11,4% chorych.

W ramach dodatkowych punktów końcowych w 10. tyg. badania *True North* oceniano remisję kliniczną wg 4-składnikowego wyniku w skali Mayo, odpowiedź kliniczną wg 4-składnikowego wyniku w skali Mayo oraz remisję histologiczną. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść OZA względem PLC, odsetki chorych osiągających ww. punkty końcowe wynosiły odpowiednio ok. 12% i ok. 5% (dla remisji klinicznej), ok. 52% i 26% (dla odpowiedzi klinicznej) oraz ok. 18% i 7% (w przypadku remisji histologicznej).

W badaniu *True North* jakość życia stanowiła dodatkowy punkt końcowy. W dokumencie *EMA 2021* podano informację, zgodnie z którą u chorych z kohorty 1 ogółem odnotowano nominalnie większą poprawę jakości życia mierzoną kwestionariuszem SF-36 w grupie stosującej OZA względem grupy otrzymującej PLC. U chorych przyjmujących interwencję badaną w 10. tyg. leczenia raportowano znacząco lepsze wyniki w zakresie PCS (ang. *Physical Component Summary*, Sumaryczna Komponenta Fizyczna) ( $p < 0,001$ ), ale nie w zakresie MCS (ang. *Mental Component Summary*, Sumaryczna Komponenta Zdrowia Psychicznego) ( $p = 0,105$ ) w porównaniu z placebo. W przypadku SF-36 PCS nominalnie istotnie większy odsetek osób przyjmujących ozanimod osiągnął MCID w porównaniu z placebo (48,64% w porównaniu z 33,68%;  $p = 0,0006$ ). Nie zaobserwowano różnicy w odsetku osób, które osiągnęły MCID w zakresie SF-36 MCS. Ocena przeprowadzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D wskazała, że u chorych przyjmujących OZA w 10. tyg.

leczenia raportowano nominalnie znacząco lepsze wyniki w zakresie ogólnego wyniku EQ-5D oraz EQ-5D VAS względem chorych przyjmujących PLC (odpowiednio  $p=0,003$  oraz  $p<0,001$ ). Z kolei analiza wyników kwestionariusza WPAI-UC wskazała, że u chorych przyjmujących OZA w ramach kohorty 1 raportowano mniejszą liczbę opuszczonych godzin roboczych przez osoby pracujące z powodu WZJG, wyższy wskaźnik prezenteizmu i niższy wskaźnik absenteizmu, mniejszą utratę wydajności pracy oraz niższy odsetek chorych z upośledzeniem w wykonywaniu codziennych czynności ze względu na stan zdrowia w porównaniu do chorych stosujących interwencję kontrolną.

### Leczenie indukcyjne i podtrzymujące

Częstość występowania remisji klinicznej w 52. tygodniu okresu obserwacji stanowiła w badaniu *True North* pierwszorzędowy punkt końcowy dla okresu leczenia podtrzymującego. Remisję kliniczną raportowano u 37% chorych w grupie OZA 1 mg→OZA 1 mg oraz u 18,5% chorych w grupie OZA 1 mg→PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść interwencji badanej.

Odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź kliniczną w 52. tygodniu badania w grupie OZA 1 mg→OZA 1 mg oraz OZA 1 mg→PLC wynosił odpowiednio 60,0% i 41,0% chorych, a różnica między grupami była istotna statystycznie i wskazywała na korzyść interwencji badanej (OZA 1 mg→OZA 1 mg).

Poprawa endoskopowa w 52. tyg. leczenia występowała znamienne częściej w grupie OZA 1 mg→OZA 1 mg (45,7% chorych) w porównaniu z grupą OZA 1 mg→PLC (26,4% chorych).

Odsetek chorych, u których obserwowano utrzymanie remisji klinicznej w 52. tygodniu leczenia w badaniu *True North* w podgrupie chorych, u których raportowano osiągnięcie remisji w 10. tygodniu leczenia, wynosił ok. 52% chorych w grupie badanej i ok. 30% chorych w grupie kontrolnej. Różnica była statystycznie istotna na korzyść grupy OZA 1 mg→OZA 1 mg.

Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 52. tyg. wystąpiła u 31,7% i 16,7% chorych odpowiednio z grupy OZA 1 mg→OZA 1 mg i OZA 1 mg→PLC, odnotowana różnica między grupami była znamienna statystycznie i wskazała na przewagę OZA w leczeniu podtrzymującym.

W 52 tyg. obserwacji wygojenie błony śluzowej raportowano u 29,6% chorych w grupie OZA 1 mg→OZA 1 mg, a w grupie OZA 1 mg→PLC u 14,1% chorych. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść interwencji badanej (OZA 1 mg→OZA 1 mg).

W badaniu *True North* w 52. tyg. obserwacji trwałą remisję kliniczną odnotowano u następującego odsetka chorych w grupie OZA 1 mg→OZA 1 mg i OZA 1 mg→PLC: 17,8% i 9,7%. Różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść interwencji badanej.

W ramach dodatkowych punktów końcowych w 52. tyg. badania *True North* oceniano remisję kliniczną wg 4-składnikowego wyniku w skali Mayo, odpowiedź kliniczną wg 4-składnikowego wyniku w skali Mayo i remisję histologiczną. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść OZA względem PLC, odsetki chorych osiągających ww. punkty końcowe wynosiły odpowiednio ok. 38% i ok. 19% (dla remisji klinicznej), 63% i 42,7% (dla odpowiedzi klinicznej) oraz 33,5% i 16,3% (w przypadku remisji histologicznej). Różnice między grupą OZA 1 mg→OZA 1 mg a OZA 1 mg→PLC dotyczące zmiany 4-składnikowego, 3-składnikowego i częściowego wyniku w skali Mayo w 52. tygodniu leczenia względem wartości początkowych w badaniu *True North* (również stanowiące dodatkowe punkty końcowe) były znamienne statystycznie na korzyść ozanimodu.

W ramach dodatkowych punktów końcowych analizowano także czas do nawrotu choroby i jakość życia. W grupie OZA 1 mg→OZA 1 mg odnotowano utrzymywanie się wysokiego odsetka chorych, u których nie wystąpił nawrót choroby do 44. tygodnia prowadzonej obserwacji. W grupie PLC od około 8. tygodnia leczenia zaobserwować można wyraźny spadek odsetka chorych, u których nie wystąpił nawrót choroby. Spadek ten został zahamowany od około 28 tygodnia terapii. Dodatkowo, w dokumencie *EMA 2021* podano informację, zgodnie z którą nawrót choroby odnotowano znacząco rzadziej (p-wartość nominalna) wśród chorych otrzymujących OZA względem chorych zrandomizowanych do otrzymywania PLC w okresie leczenia podtrzymującego (odpowiednio 13,5% chorych vs 35,7% chorych).

Zgodnie z informacjami podanymi w dokumencie *EMA 2021*, raportowano większą poprawę jakości życia mierzoną kwestionariuszem SF-36 w przypadku chorych powtórnie zrandomizowanych do grupy OZA niż do grupy PLC. Wyniki świadczące na korzyść OZA i obejmujące poprawę jakości życia obserwowano w zakresie następujących komponentów zdrowia fizycznego: rola ograniczeń fizycznych (p=0,031) i ogólne zdrowie (p=0,002), natomiast istotnej statystycznie różnicy między grupami nie odnotowano w zakresie funkcjonowania fizycznego (p=0,065) i bólu fizycznego (p=0,338). Wyniki dot. OZA nie uległy poprawie w stosunku do PLC w zakresie następujących komponentów zdrowia psychicznego: witalność (p=0,216), funkcjonowanie społeczne (p=0,166), rola ograniczeń emocjonalnych (p=0,538) oraz zdrowie psychiczne (p=0,264). Analiza wyników kwestionariusza EQ-5D wskazała, że w kohorcie u chorych przyjmujących OZA 1 mg→OZA 1 mg w 52. tyg. leczenia

raportowano nominalnie znacząco lepsze wyniki w zakresie wyniku EQ-5D VAS względem chorych przyjmujących OZA 1 mg→PLC ( $p=0,005$ ), natomiast korzystniejszych wyników nie odnotowano w zakresie wyniku EQ-5D ogółem ( $p=0,428$ ). Dodatkowo, zgodnie z wynikami kwestionariusza WPAI-UC u chorych z grupy OZA 1 mg→OZA 1 mg raportowano mniejszą liczbę opuszczonych godzin roboczych przez osoby pracujące z powodu WZJG, niższy wskaźnik absencji, mniejszą utratę wydajności pracy oraz niższy odsetek chorych z upośledzeniem w wykonywaniu codziennych czynności ze względu na stan zdrowia w porównaniu do chorych z grupy OZA 1 mg→PLC.

#### Otwarta przedłużona faza badania

Wyniki fazy OLE badania *True North*, przedstawiające dane dotyczące remisji klinicznej, odpowiedzi klinicznej, poprawy endoskopowej oraz remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów wskazują na utrzymywanie się osiągniętego efektu terapeutycznego w czasie 46 tyg., 94 tyg. oraz 142. tyg. obserwacji. Wielkość efektu różni się w zależności od przyjętej metody analizy danych – NRI lub OC.

[Redacted content]

## Ocena bezpieczeństwa OZA vs PLC – porównanie bezpośrednie

### Leczenie indukcyjne

W czasie 10. tyg. okresu obserwacji w badaniu *True North* nie wystąpił żaden przypadek zgonu wśród chorych z kohorty 1, zarówno w grupie OZA 1 mg, jak i PLC. Odnotowano wystąpienie jednego zgonu u chorego stosującego OZA w sposób niezaślepiony w ramach kohorty 2. Zgodnie z informacją zamieszczoną w dokumencie *EMA 2021*, zgon ten został uznany za niezwiązany z leczeniem.

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały nieznacznie częściej w grupie chorych stosujących OZA względem chorych przyjmujących PLC (4,0% chorych vs 3,2% chorych), przy czym różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W kohorcie 2 odsetek chorych, u których odnotowano wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosił 6,3%.

W badaniu *True North* w 10. tyg. obserwacji niewielką, nieistotną statystycznie różnicę w zakresie częstości występowania ciężkich zakażeń odnotowano pomiędzy grupami OZA i PLC w kohorcie 1 (0,9% vs 0,5%). W kohorcie 2 ww. punkt końcowy raportowano u 1,6% chorych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z OZA lub PLC raportowano nieznacznie częściej w grupie PLC niż w grupie OZA (0,9% vs 0,2%). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W kohorcie 2 odsetek chorych z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z OZA lub PLC wynosił 0,8%.

Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano częściej w grupie chorych stosujących OZA w porównaniu z grupą chorych stosujących PLC (40,1% chorych vs 38,0% chorych). Różnica nie była istotna statystycznie. W kohorcie 2 zdarzenia niepożądane występowały u ok. 40% chorych.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi w fazie indukcji badania *True North* (definiowanymi jako zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 3% chorych, którzy otrzymywali ozanimod w okresie indukcji) były: niedokrwistość, zapalenie nosogardzieli, ból głowy, podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej, ból stawów oraz podwyższony poziom  $\gamma$ -glutamylotransferazy. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie, za wyjątkiem podwyższonego poziomu aminotransferazy alaninowej – na korzyść grupy kontrolnej (2,6% chorych w grupie OZA i 0,0% chorych w grupie PLC).

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały u porównywalnego odsetka chorych w obu grupach z kohorty 1 (3,3% chorych w grupie OZA 3,2% chorych w grupie PLC), a także wśród chorych z kohorty 2 (3,8% chorych). Również zakażenia

i zarażenia ogółem występowały u porównywalnego odsetka chorych: odpowiednio w kohorcie 1 u 10,7% chorych z grupy OZA, 11,6% z grupy PLC oraz u 12,5% chorych przyjmujących OZA w ramach kohorty 2. W zakresie obydwu ww. punktów końcowych różnice między grupami z kohorty 1 nie były istotne statystycznie.

W badaniu *True North* w czasie 10. tyg. leczenia indukcyjnego do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania zaliczono nadciśnienie (6,1% chorych w grupie OZA oraz 0,0% w grupie PLC – kohorta 1), różnica była istotna statystycznie na korzyść grupy kontrolnej.

### Leczenie indukcyjne i podtrzymujące

W trakcie trwającego 52 tygodnie leczenia ozanimodem, a także wśród chorych przyjmujących placebo, nie odnotowano żadnego przypadku zgonu w badaniu *True North*.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem zgłaszano rzadziej w grupie badanej niż w grupie otrzymującej placebo (5,2% vs 7,9%), jednak nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z OZA lub PLC raportowano nieznacznie częściej w grupie OZA 1 mg→PLC niż w grupie OZA 1 mg→OZA 1 mg (0,4% vs 0,0%). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Ciężkie zakażenia występowały częściej w grupie OZA 1 mg→PLC w porównaniu z chorymi grupy OZA 1 mg→OZA 1 mg (odpowiednio 1,8% vs 0,9%). Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

Częstość występowania AE ogółem była zbliżona pomiędzy grupami OZA i PLC zarówno w okresie indukcji, jak i leczenia podtrzymującego.

Zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano częściej w grupie OZA 1 mg→OZA 1 mg (49,1% chorych) w porównaniu z grupą OZA 1 mg→PLC (36,6% chorych). Wyniki były istotne statystycznie na niekorzyść OZA. Odwrotną tendencję zaobserwowano w przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, które występowały częściej w grupie kontrolnej niż w grupie badanej (2,6% vs 1,3%), przy czym różnica między grupami nie była statystycznie znamienne.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi w fazie leczenia podtrzymującego badania *True North* (definiowanymi jako zdarzenia niepożądane, które

wystąpiły u co najmniej 3% chorych, którzy otrzymywali ozanimod w okresie leczenia (podtrzymującego) były: niedokrwistość, zapalenie nosogardzieli, ból głowy, podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej, ból stawów oraz podwyższony poziom  $\gamma$ -glutamylotransferazy. W przypadku ww. AE nie odnotowano różnic istotnych statystycznie za wyjątkiem bólu głowy (odpowiednio 3,5% vs 0,4% chorych w grupie OZA 1 mg→OZA i OZA 1 mg→PLC), zwiększonej aktywności GGT (odpowiednio 3,0% vs 0,4% chorych w grupie OZA 1 mg→OZA i OZA 1 mg→PLC) oraz zwiększonej aktywności AIAT (odpowiednio 4,8% vs 0,4% chorych w grupie OZA 1 mg→OZA i OZA 1 mg→PLC). Różnice te wskazywały na większą częstość występowania AE w grupie badanej.

Należy podkreślić, że żaden chory nie spełniał kryteriów prawa Hy'a wskazujących na obecność uszkodzenia wątroby wywołanego lekami oraz u żadnego chorego nie raportowano ciężkiego uszkodzenia wątroby .

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym szczególnego zainteresowania w czasie 52 tygodni leczenia było nadciśnienie (1,7% chorych w grupie OZA 1 mg→OZA i 1,3% chorych w grupie OZA 1 mg→PLC). Wyniki te nie były znamienne statystycznie. Dodatkowo, nie raportowano wystąpienia przypadków bloku przedsionkowo-komorowego stopnia drugiego i trzeciego.

### **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA, ADRReports oraz WHO UMC. Należy mieć na uwadze, że przedstawione informacje dotyczą zastosowania produktu leczniczego Zeposia® niezależnie od wskazania, przez co mogą obejmować one inne wskazania objęte rejestracją.

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC również są spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż terapia ozanimodem związana jest z możliwością wystąpienia zaburzeń z kategorii zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych.

**Zgodnie z ChPL wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych wymieniono:**

- zapalenie nosogardzieli;
- limfopenię.

**W dokumencie *Assessment Report* wydanym przez EMA stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Zeposia<sup>®</sup> w leczeniu dorosłych chorych z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, brak odpowiedzi lub nietolerancja konwencjonalnej terapii lub leków biologicznych oceniono jako pozytywny.**

#### **Wnioski**

[Redacted content]

Biorąc pod uwagę przewlekły i postępujący charakter choroby, w przebiegu której dochodzi do rozwinięcia wyniszczających objawów znacząco obniżających jakość życia stwierdzono, iż uzyskane wyniki wskazują na istotne klinicznie korzyści płynące z zastosowania ozanimodu w praktyce klinicznej i można go uznać za skuteczną metodę leczenia chorych na WZJG.



## 7. Dyskusja

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Pełna charakterystyka populacji docelowej została opisana zapisami obowiązującego programu lekowego B.55. *Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*.

W analizie klinicznej przedstawiono ocenę skuteczności i profil bezpieczeństwa ozanimodu u dorosłych chorych na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie randomizowane *True North*, podwójnie zaślepienie, fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo OZA względem PLC. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących OZA vs INF, WED, UST i TOF. zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego. W toku realizacji projektu otrzymano od Wnioskodawcy metaanalizę sieciową [REDACTED]. Wyniki NMA dotyczyły porównania OZA względem leków wskazanych w *Analizie Problemu Decyzyjnego* jako komparatory. W związku z tym, że założenia tej NMA są zgodne z założeniami przyjętymi w niniejszej analizie, [REDACTED]

[REDACTED] wykonano aktualizację przeszukiwania baz głównyc [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] Aktualizacja przeglądu nie wskazała na istnienie nowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy, tym samym uznano przegląd systematyczny [REDACTED] za aktualny, a wyniki NMA zaimplementowano do niniejszej analizy. [REDACTED]  
[REDACTED]

Wiarygodność wewnętrzną analizy, oznaczającą stopień w jakim wyniki badania są wolne od błędu systematycznego, oceniono na podstawie jakości badań. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wiarygodność zewnętrzną analizy określono jako średnią. [REDACTED]  
[REDACTED] Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa praktycznego (np. rejestrów chorych) dla ozanimodu we wnioskowanej populacji. Należy przy tym podkreślić, że ozanimod w leczeniu WZJG został zarejestrowany stosunkowo niedawno.

[REDACTED]

W ramach analizy włączono 3 przeglądy systematyczne (*Lasa 2021, Trigo-Vicente 2018, Burr 2022*), w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo ozanimodu oraz 2 przeglądy

systematyczne (*Ben-Horin 2022 i Li 2022*), w ramach których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leków stosowanych u chorych z WZJG, wśród których nie analizowano wnioskowanej interwencji<sup>71</sup>. W ramach przeglądu *Trigo-Vicente 2018* dla OZA uwzględniono jedynie wyniki badania *TOUCHSTONE* niewłączonego do niniejszej analizy, a w przeglądach *Ben-Horin 2022* oraz *Li 2022* nie przedstawiono wniosków dotyczących analizowanej interwencji, dlatego też odstąpiono od ich szczegółowego opisu. Wyniki przeglądu *Lasa 2021* wskazują, że leczenie ozanimodem wiązało się z podobnymi wskaźnikami skuteczności względem przyjętych w przeglądzie komparatorów (np. w przypadku poprawy endoskopowej czy remisji klinicznej w leczeniu indukcyjnym, w przypadku utrzymania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów, gdzie wykazano przewagę TOF [REDACTED] i porównywalnym lub nieznacznie gorszym profilem bezpieczeństwa. Podobne wnioski przedstawiono w przeglądzie *Burr 2022*, gdzie wskazano na porównywalną skuteczność ozanimodu i pozostałych analizowanych leków.

W czasie przeglądu rejestrów badań klinicznych odnaleziono 1 badanie dla ozanimodu, które znajduje się w fazie rekrutacji. Głównym celem badania jest opisanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania doustnego ozanimodu w dawce 0,46 mg lub 0,92 mg u japońskich chorych z umiarkowanym lub ciężkim czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Planowane zakończenie odnalezionego badania przypada jednak nie wcześniej niż na 2024 rok, a w związku z tym, że analizowaną populację stanowią w nim wyłącznie japońscy chorzy należy uznać, że w najbliższym czasie zostaną opublikowane nowe badania dla populacji ściśle odpowiadającej wnioskowanemu wskazaniu.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W porównaniu bezpośrednim w zakresie leczenia indukcyjnego i podtrzymującego odsetki chorych osiągających wszystkie pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe dot. skuteczności były istotne statystycznie na korzyść OZA w porównaniu z PLC. Tendencję tą zaobserwowano także w kontekście niemal wszystkich dodatkowych punktów końcowych – dokładne dane analizujące jakość życia nie są dotychczas dostępne, natomiast zgodnie z

---

<sup>71</sup> Przeglądy te włączono do analizy w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.49.2022.TG.10 z dnia 18 października 2022 r.

dokumentem EMA 2021, większą poprawę jakości życia mierzoną za pomocą kwestionariusza SF-36 raportowano w grupie OZA niż w grupie PLC. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Na podstawie analizy dokumentów odnalezionych na stronie EMA stwierdzono korzystny stosunek korzyści do ryzyka dla leku Zeposia<sup>®</sup> w rozpatrywanej populacji docelowej [EMA 2021].

Dane dotyczące długookresowej analizy bezpieczeństwa badania *True North* nie zostały dotychczas opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej. Należy jednak zauważyć, iż dane pochodzące z abstraktu wskazują na utrzymywanie się skuteczności OZA. Dostępne są długookresowe dane dla OZA pochodzące z otwartej, przedłużonej fazy badania *TOUCHSTONE* niewłączonego do niniejszej analizy z powodu niewłaściwej metodyki. Należy przy tym podkreślić, że dane opublikowane dla okresu obserwacji wynoszącego  $\geq 4$  lata wskazują na utrzymywanie się skuteczności OZA (m.in. odsetek chorych z odpowiedzią kliniczną i remisją kliniczną ocenianą według częściowej skali Mayo wynosiły odpowiednio 86,4% i 66,4% w 56. tygodniu OLE oraz 93,3% i 82,7% w 200. tygodniu OLE), a leczenie było dobrze tolerowane [*TOUCHSTONE OLE (Sandborn 2020)*]. Wprawdzie analiza dotyczyła populacji leczonej za pomocą innego schematu terapeutycznego, tj. inny okres trwania indukcji, jednak na jej podstawie można stwierdzić, że długotrwałe stosowanie OZA nie wpływało negatywnie na bezpieczeństwo terapii i wiązało się z utrzymywaniem wysokiego odsetka chorych z remisją kliniczną i odpowiedzią kliniczną.

[REDACTED] Według dokumentu EMA 2018 celem

leczenia WZJG powinno być osiągnięcie, a następnie podtrzymanie objawowej i endoskopowej remisji. Remisja kliniczna powinna stanowić pierwszorzędowy punkt końcowy, natomiast w ramach drugorzędowych punktów końcowych wytyczne zalecają ocenę odpowiedzi klinicznej, poprawy endoskopowej (wygojenia błony śluzowej) czy ocenę histologiczną błony śluzowej. [REDACTED]

Zalecenia te są zgodne z innymi doniesieniami naukowymi, zgodnie z którymi wskazuje się, że nadrzędnym celem leczenia WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego jest wywołanie i utrzymanie remisji klinicznej i endoskopowej w perspektywie długookresowej, w celu zminimalizowania stopnia rozwoju inwalidztwa i zapobiegania przeprowadzenia kolektomii lub rozwojowi nowotworu jelita grubego [Armuzzi 2021]. Dodatkowo, u chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie i remisję kliniczną obserwuje się poprawę jakości życia, obejmującą między innymi poprawę efektywności w pracy [Van Assche 2016]. Jest to istotne biorąc pod uwagę przewlekły charakter WZJG, w przebiegu którego rozwijają się wyniszczające objawy powodujące powstanie narastającego dyskomfortu psychicznego i fizycznego, odczuwanie bólu i ograniczenia lub utratę pełnionych ról społecznych [Rydzewska 2019, Uździcki 2021].

Należy podkreślić, że mimo, iż opcje leczenia dostępne w terapii WZJG przyczyniły się do poprawy standardów opieki nad chorymi, u znacznej części chorych stosowane terapie nie są skuteczne. U około jednej trzeciej chorych nie uzyskuje się odpowiedzi na leczenie terapią biologiczną (pierwotny brak odpowiedzi), natomiast u 30% do 50% chorych, którzy początkowo odpowiadali na leczenie lekami biologicznymi odnotowuje się utratę odpowiedzi na leczenie (wtórny brak odpowiedzi) [EMA 2021]. Należy podkreślić, że wtórny brak odpowiedzi może doprowadzić do konieczności intensyfikacji leczenia lub też jego przerwania nawet u 50% chorych po upływie 1 roku leczenia [Fine 2019]. Co więcej, w efekcie chorzy zostają narażeni na powstanie działań niepożądanych nie uzyskując jednocześnie korzyści klinicznej [EMA 2021]. W związku z tym, że opcje terapeutyczne, które są skuteczne u części chorych, mogą nie przynosić pożądanego efektu terapeutycznego u innych, eksperci kliniczni zwracają uwagę, że większa ilość leków dostępnych w leczeniu WZJG w sposób bezpośredni przekłada się na możliwość personalizacji terapii, co zwiększa szansę na skuteczne leczenie chorych [Mayo Clinic 2021, Medexpress 2020].

**Istnieje więc niezaspokojona potrzeba uwidoczniona jako zapotrzebowanie na nowe, skuteczne opcje leczenia WZJG o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. W przypadku**

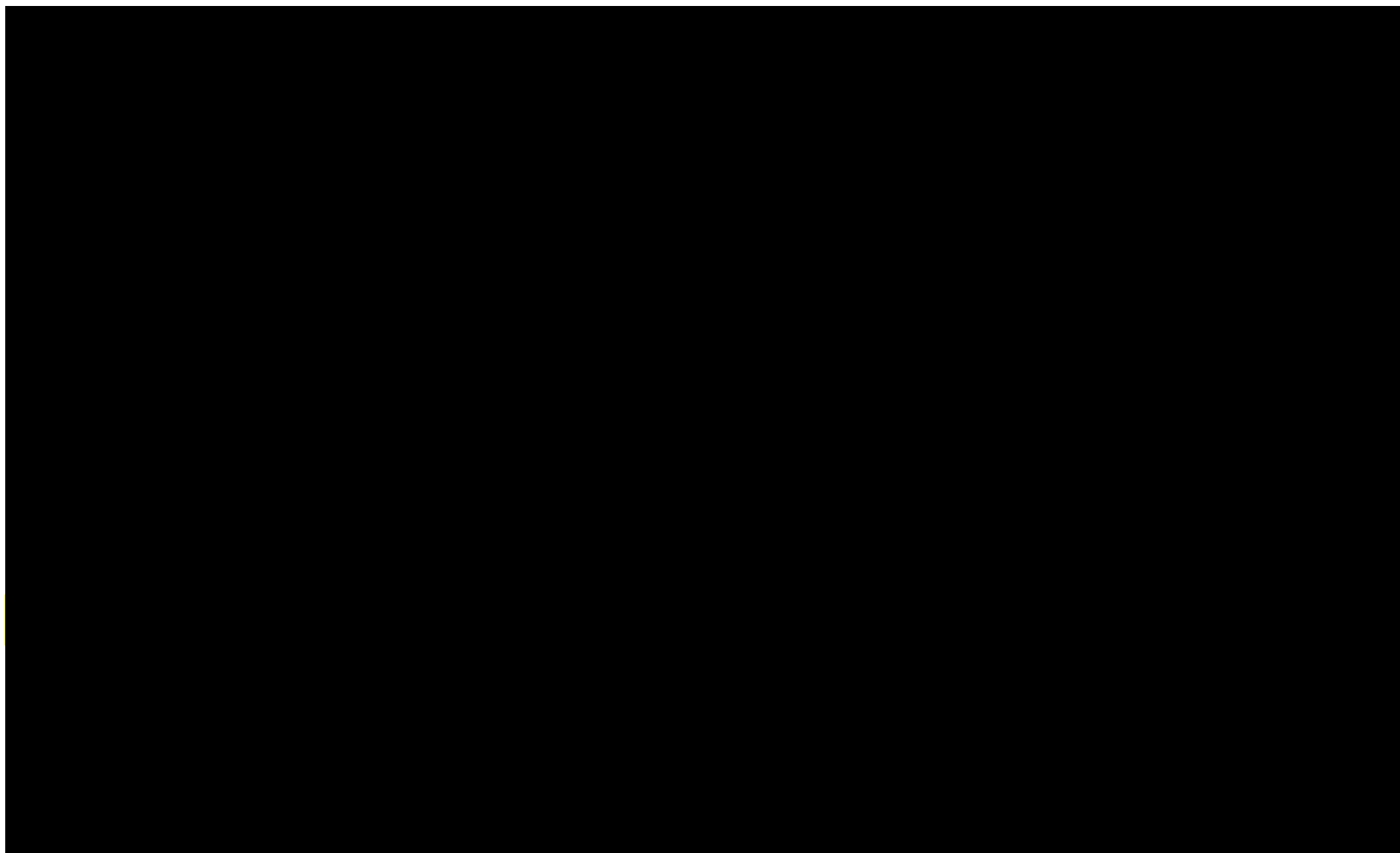
uzyskania przez ozanimod pozytywnej decyzji refundacyjnej, chorzy z WZJG zyskają nową opcję leczenia o wygodniejszej drodze podania. Należy podkreślić, że zgodnie z informacją opublikowaną przez EMA, terapie o doustnej drodze podania mogłyby być stosowane u chorych, którzy nie odpowiadają na konwencjonalną terapię lub odpowiadają na nią w niewystarczającym stopniu, lub u których wystąpił pierwotny lub wtórny brak odpowiedzi na terapię inhibitorami TNF-alfa lub inną terapię biologiczną, lub którzy nie tolerują żadnego z tych leków [EMA 2021]. Co istotne, doustna droga podania jest preferowaną metodą przyjmowania leku według chorych z WZJG [Hagelund 2020]. Warto zauważyć, że żaden z leków refundowanych obecnie w ramach programu lekowego B.55. z wyjątkiem TOF nie jest dostępny do podania doustnego – leki te są przeznaczone do stosowania dożylnego lub podskórnego.

**W związku z powyższym, na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego Zeposia® 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)*. Dodatkowymi argumentami na rzecz objęcia ozanimodu finansowaniem ze środków publicznych jest istniejąca niezaspokojona potrzeba chorych na WZJG oraz doustna droga podania leku.**

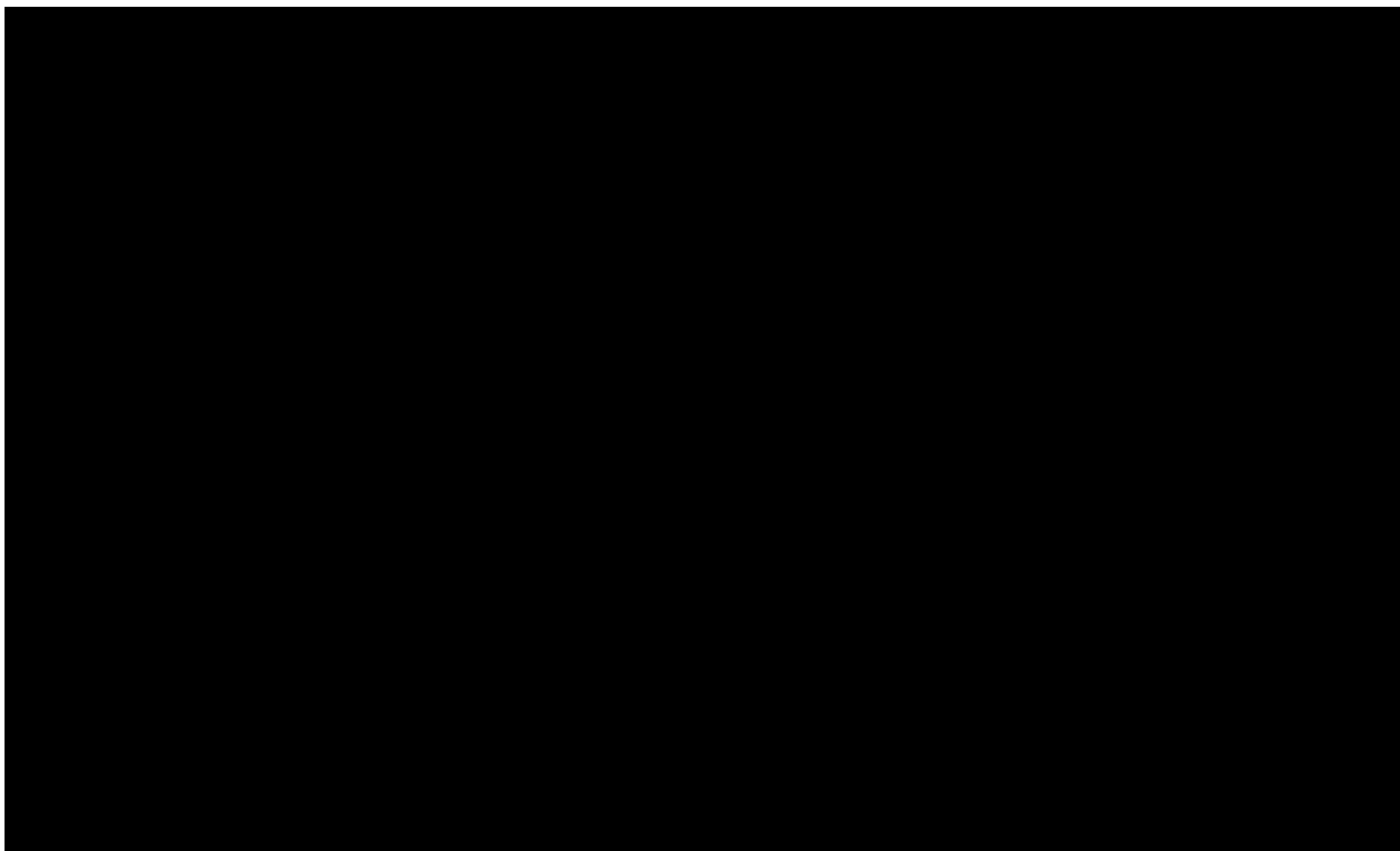
## 8. Załączniki

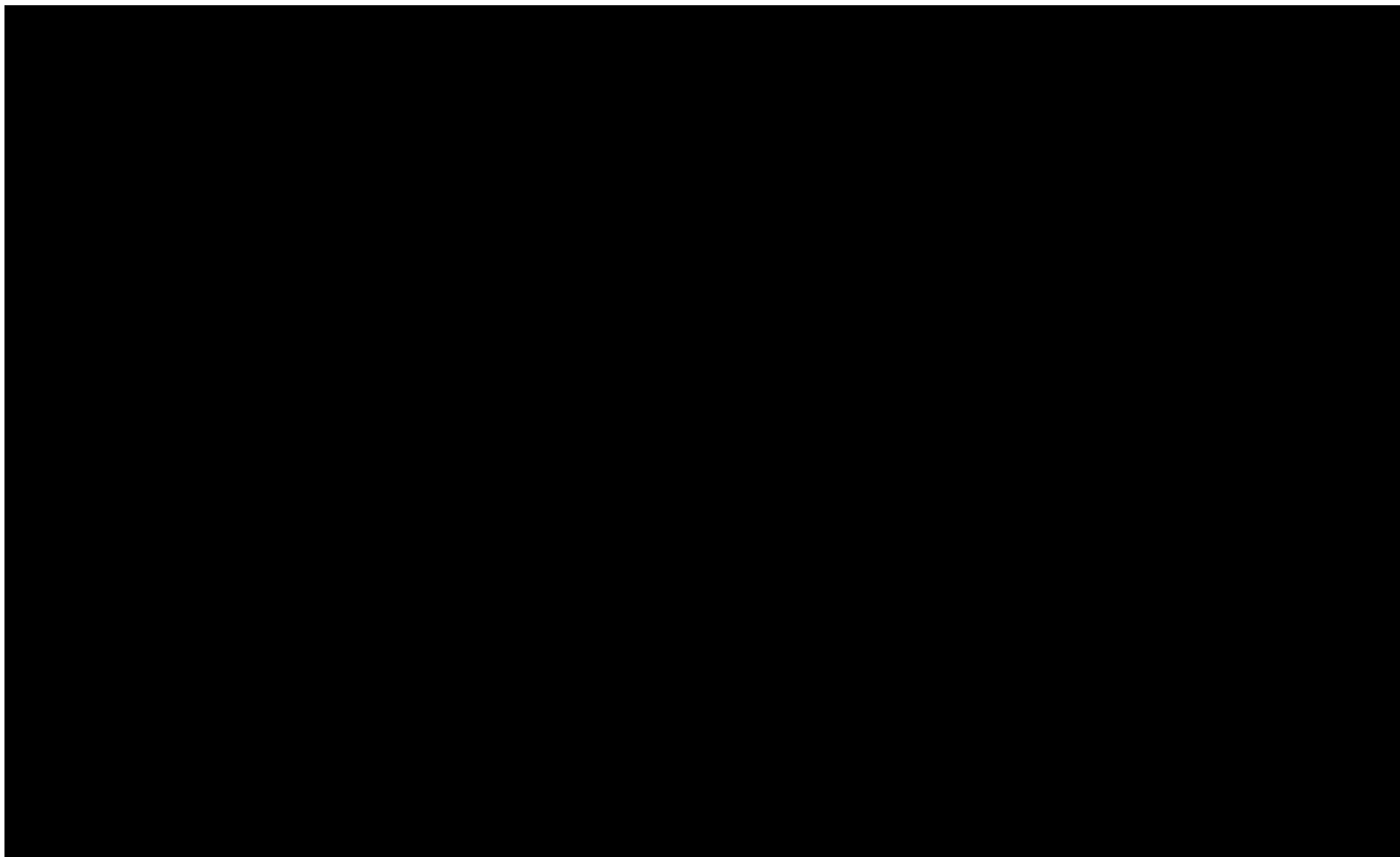
[Redacted content]

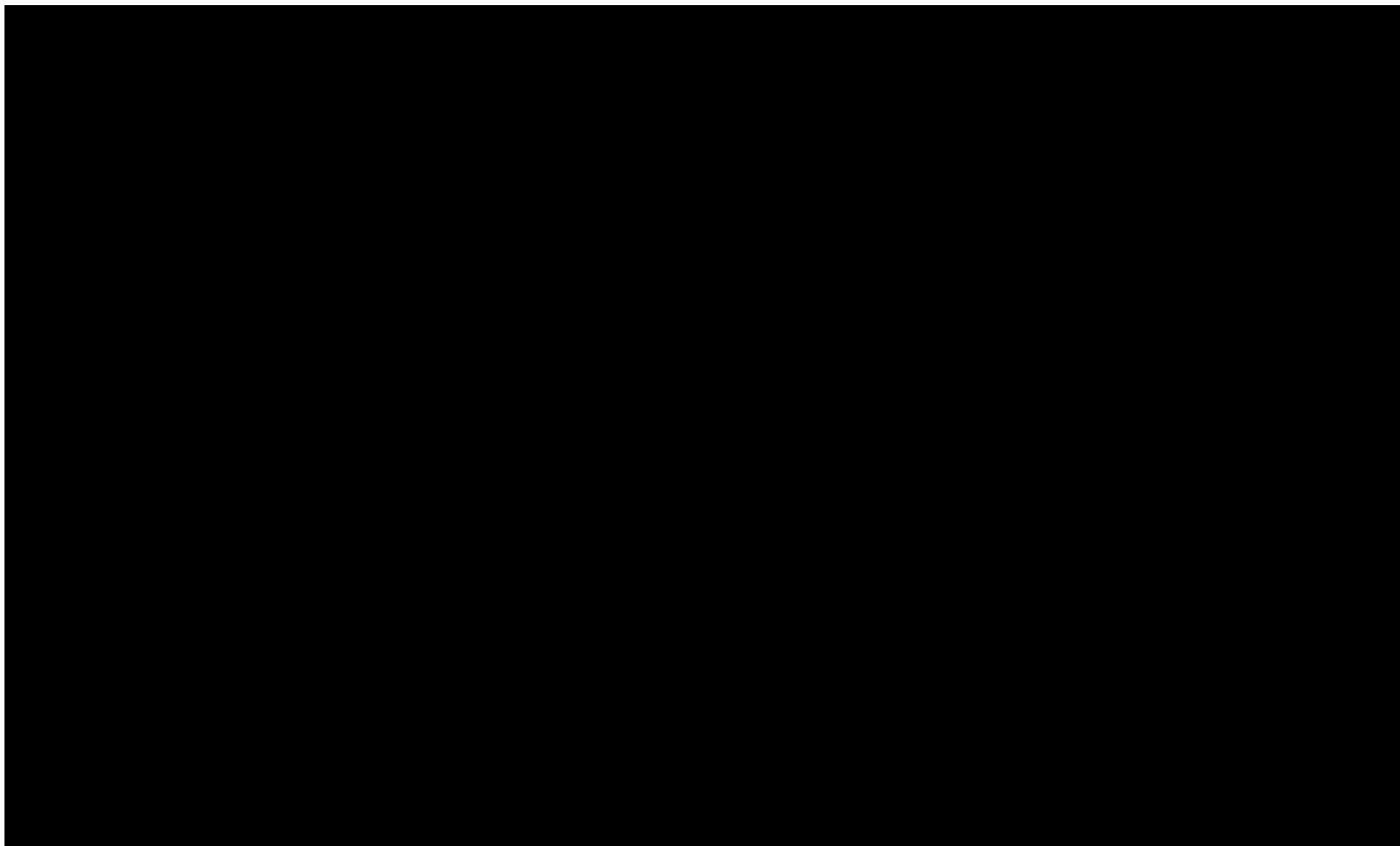
[Redacted content]

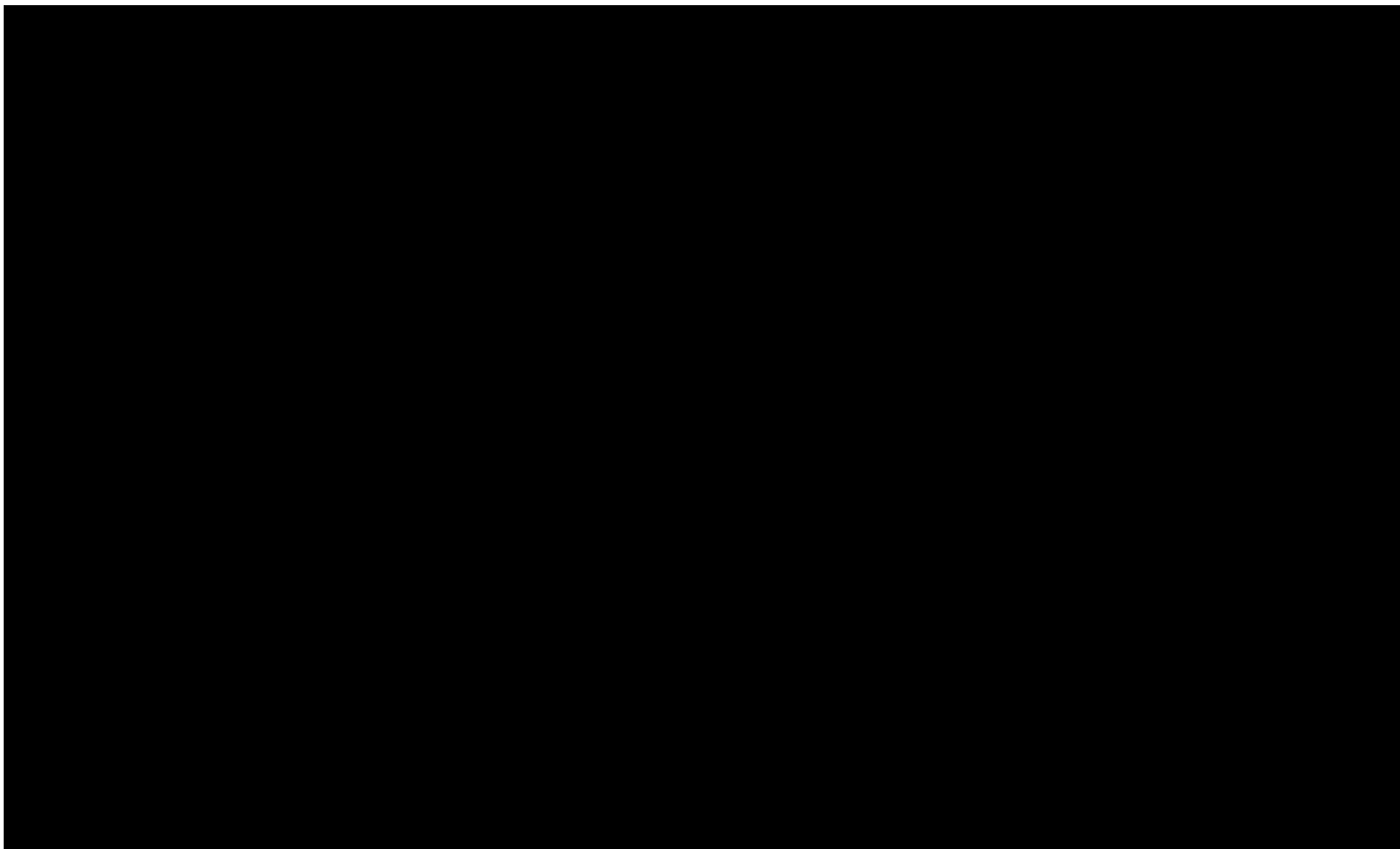


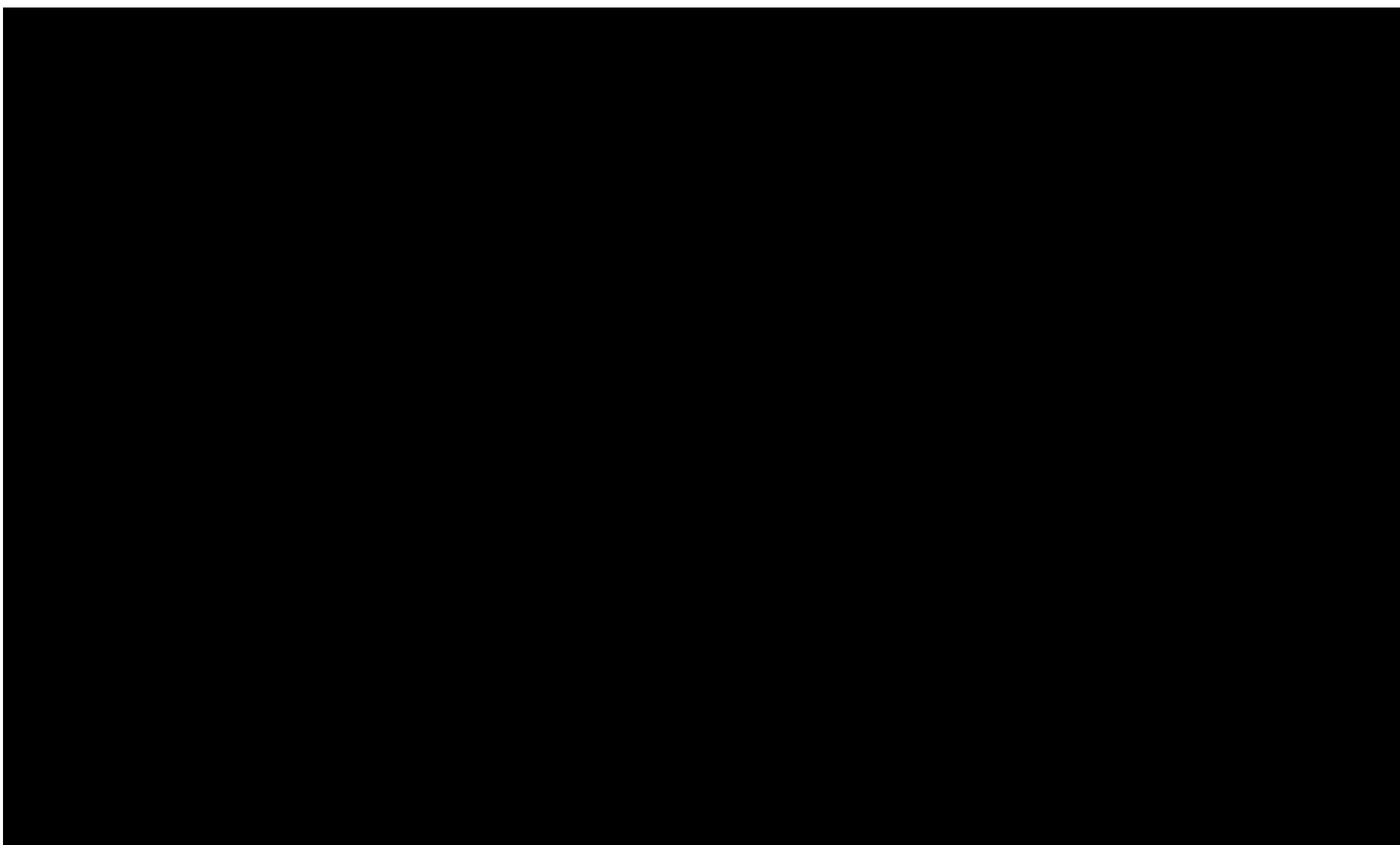


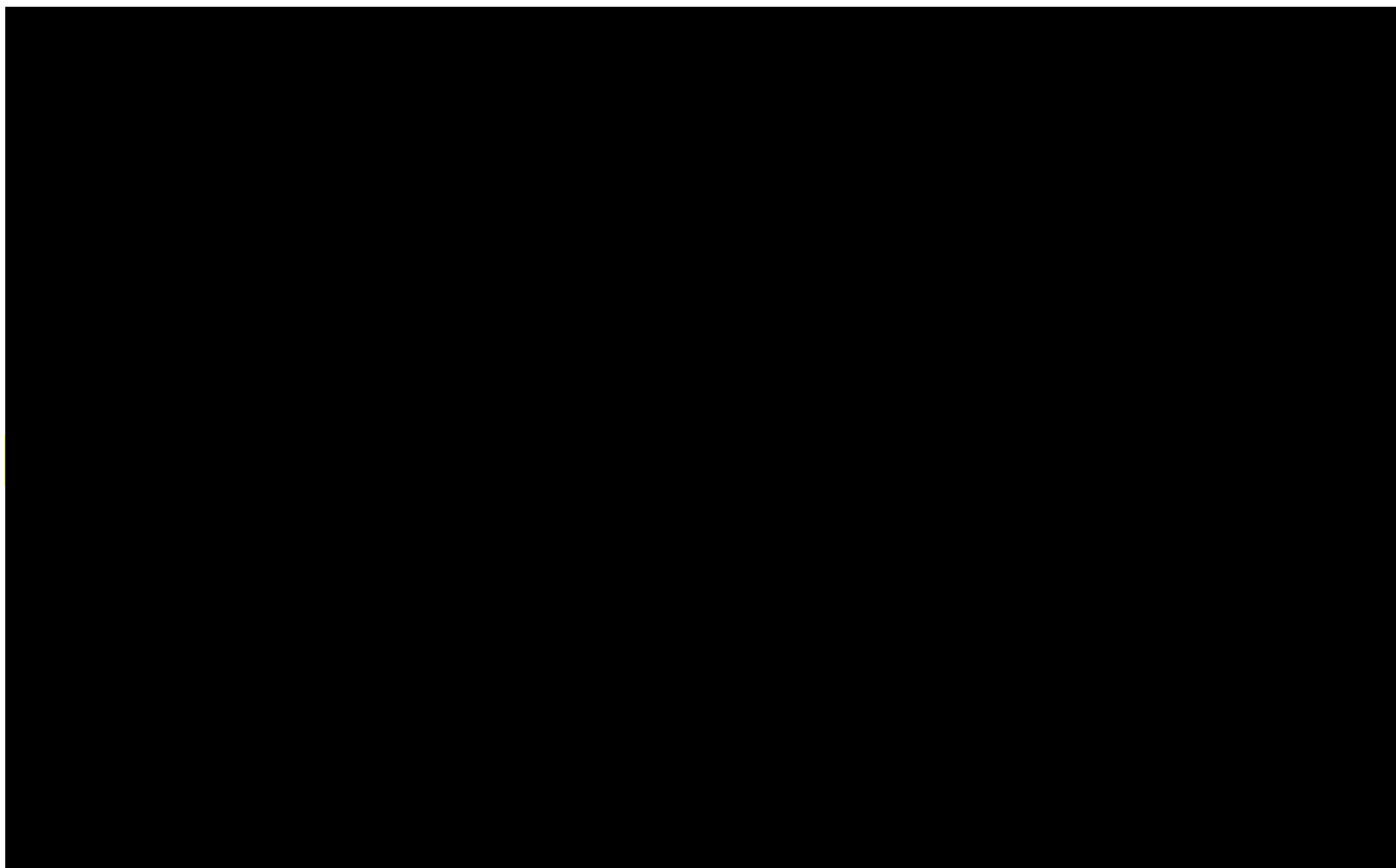


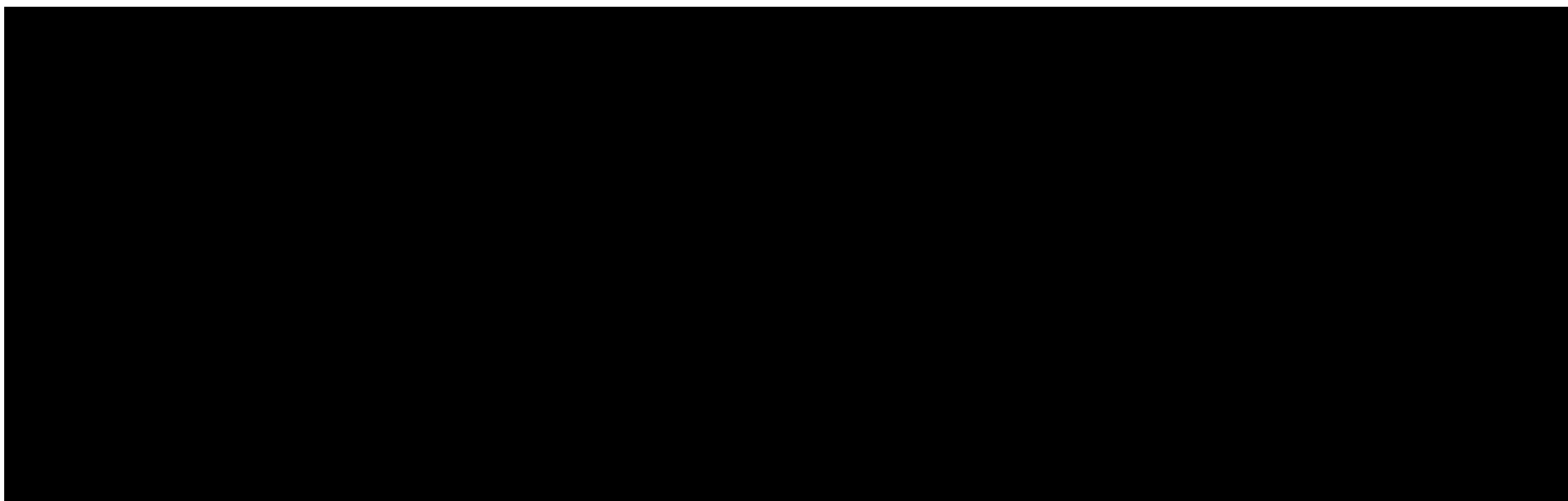








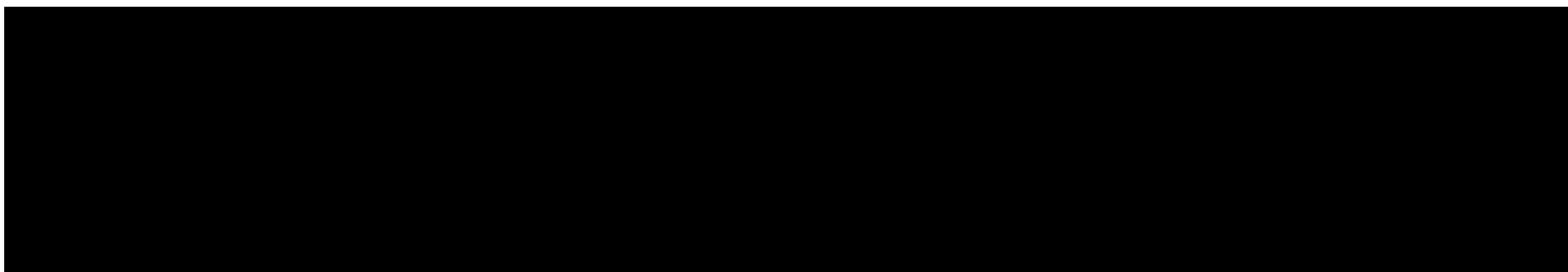


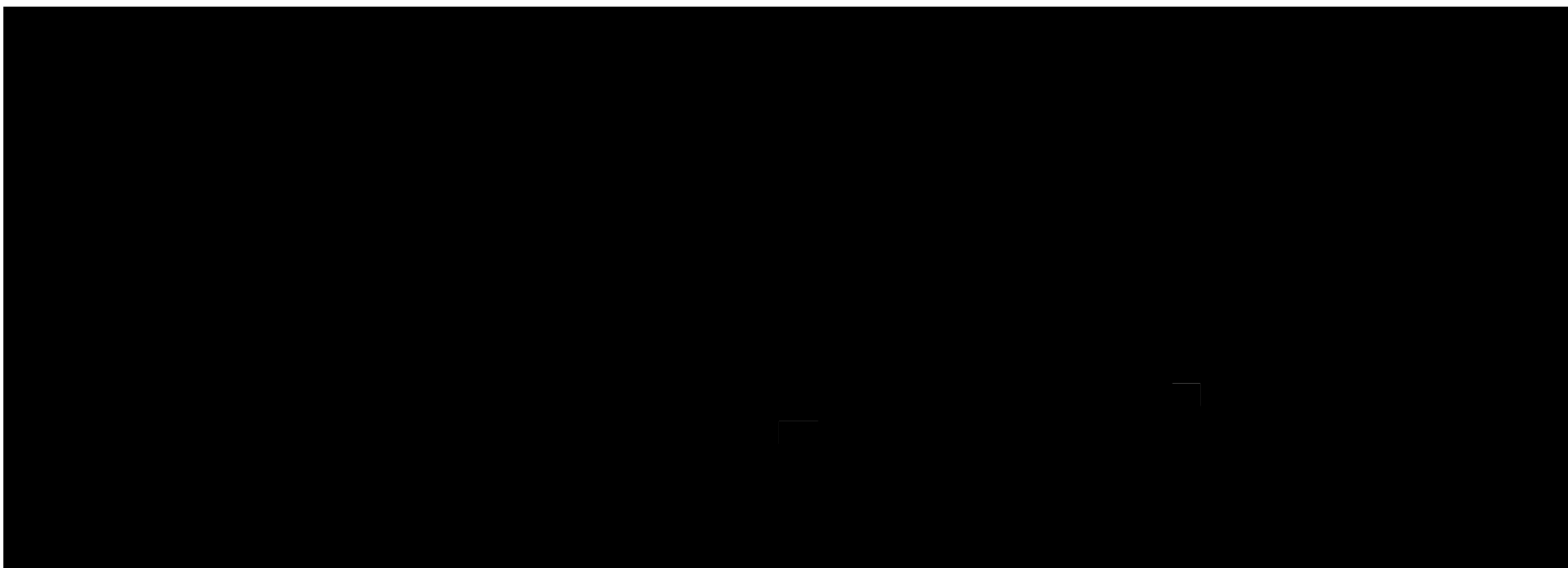


[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]



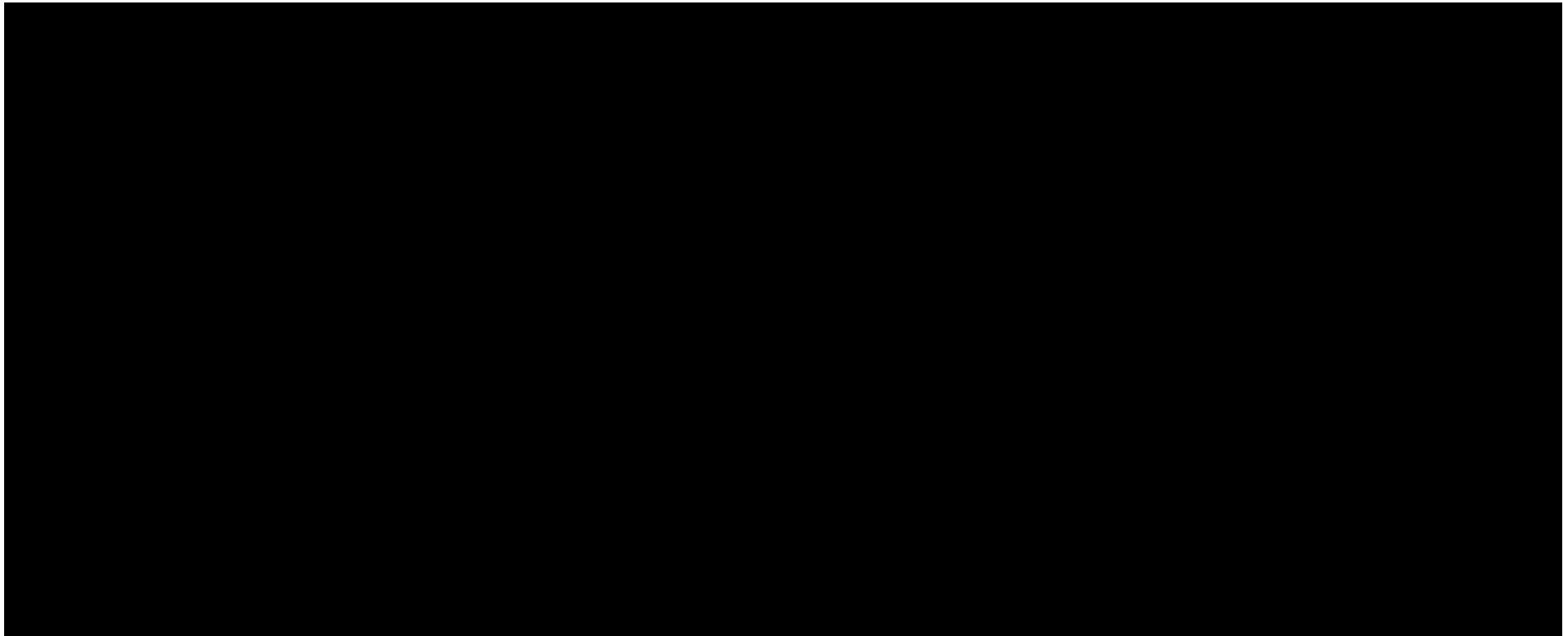


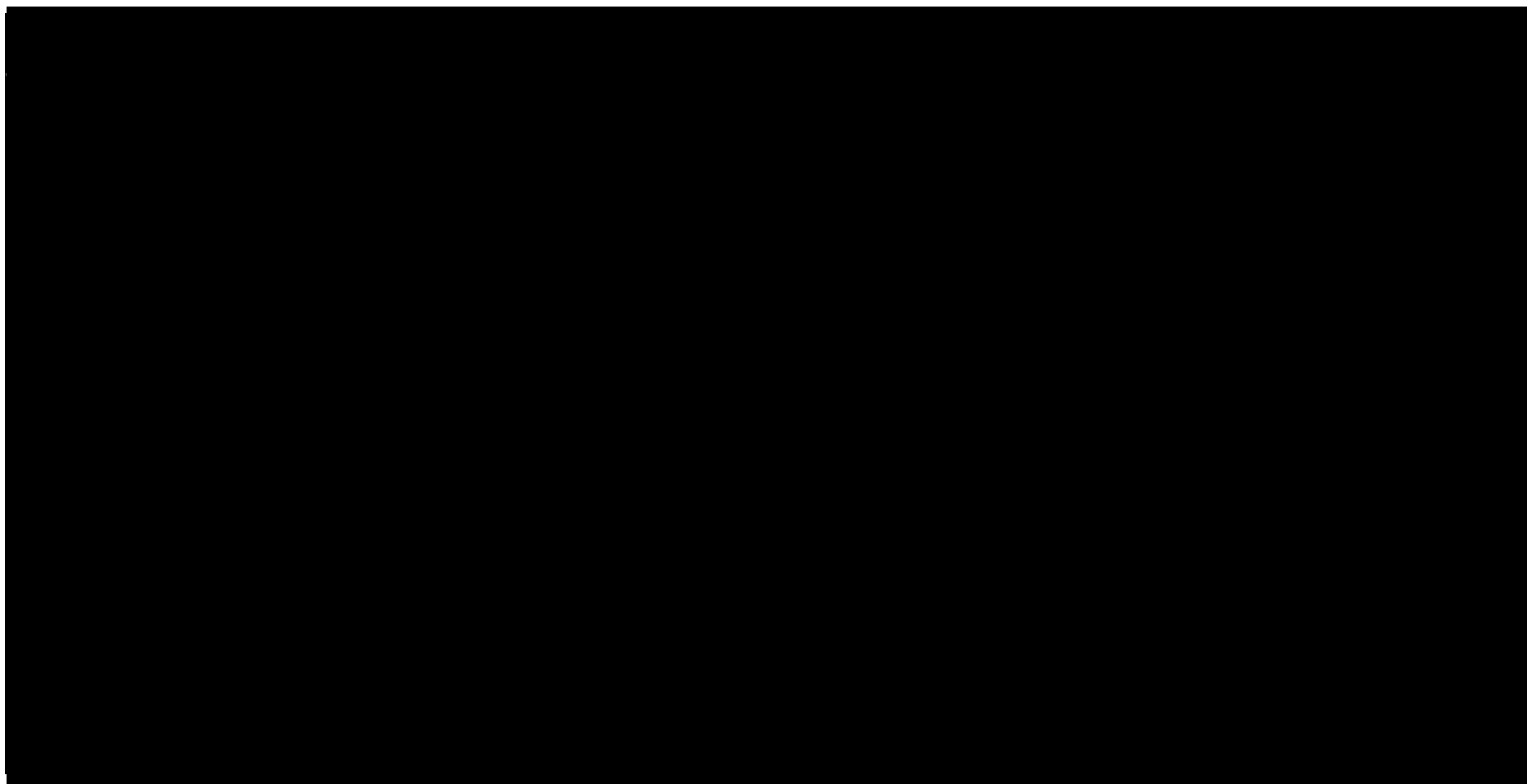
---

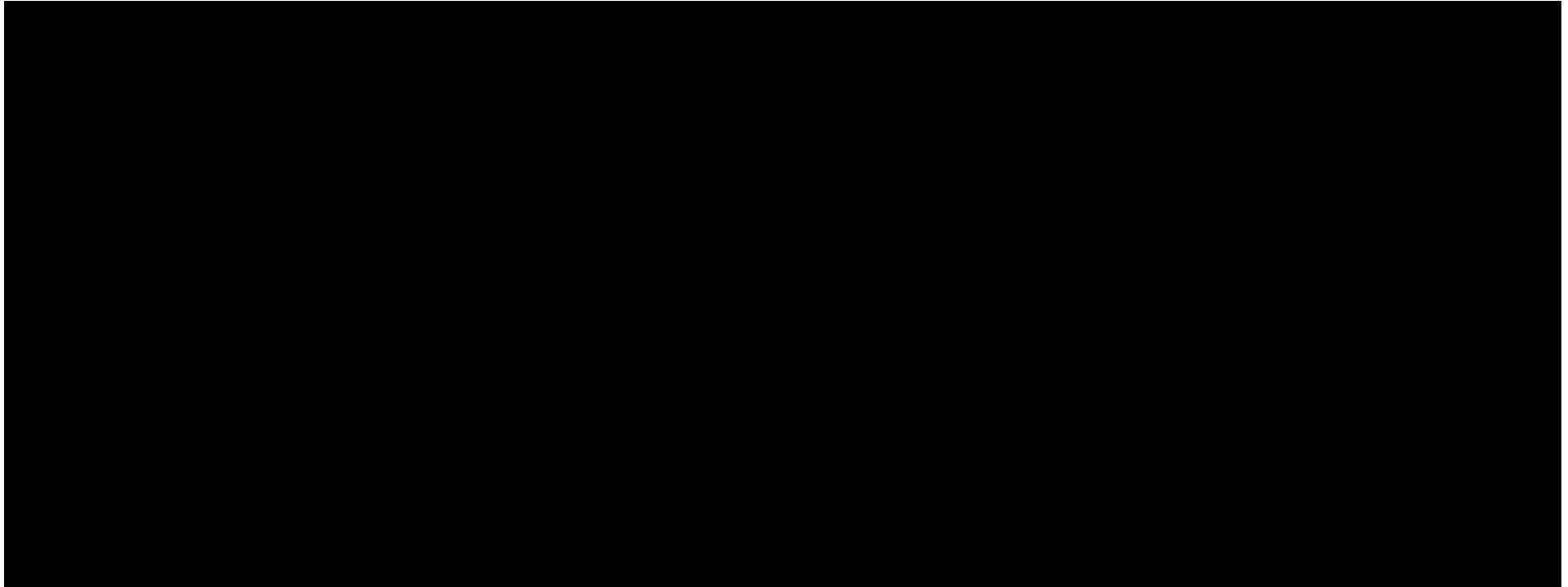
[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out text]

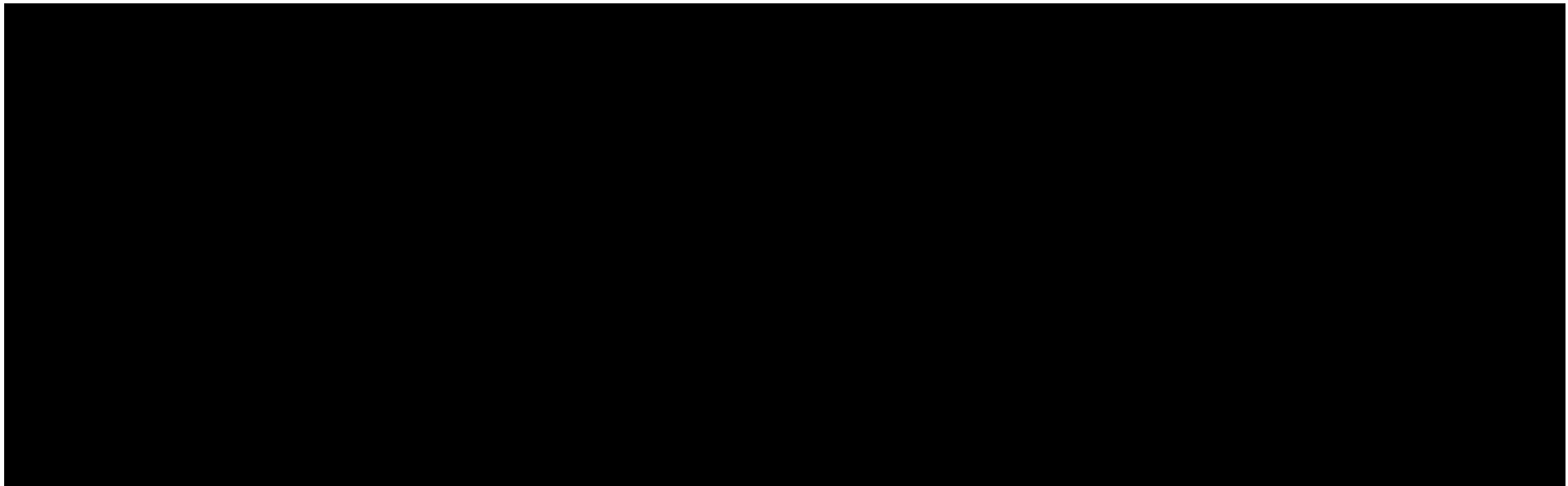
---











---

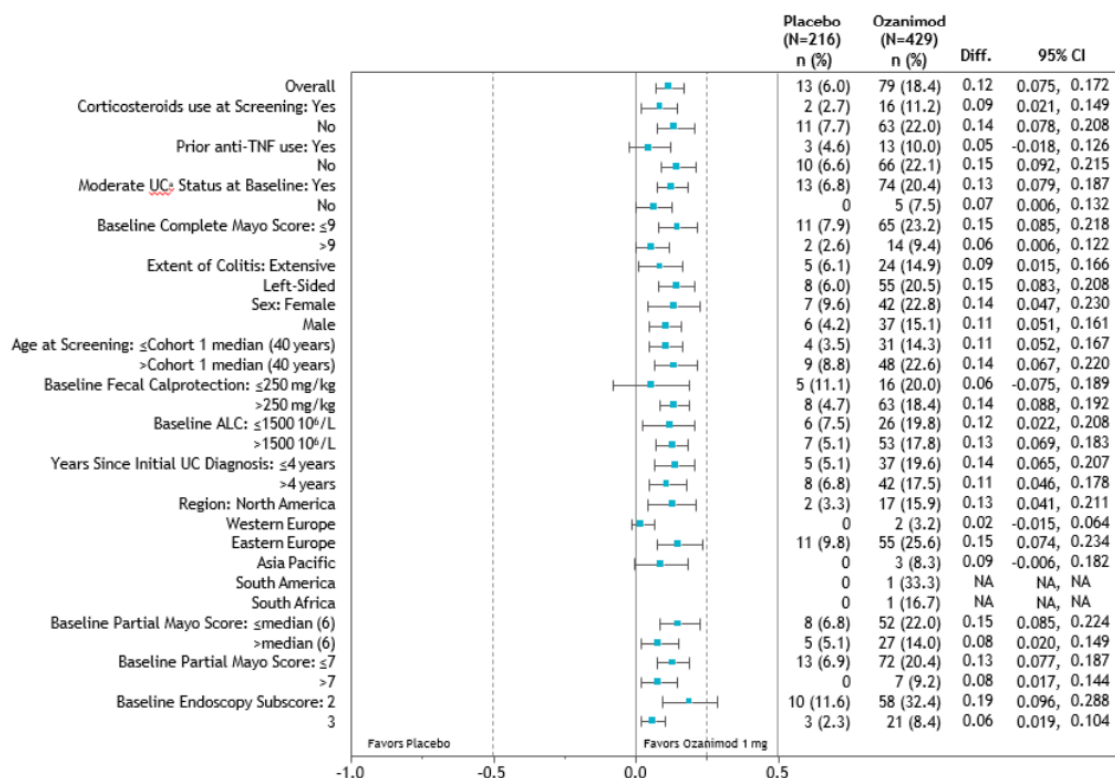


## 8.4. Dodatkowe dane z badania *True North*

### 8.4.1. Remisja kliniczna dla podgrup chorych – okres indukcji

Rysunek 8.

Wyniki dla remisji klinicznej w podgrupach – okres indukcji



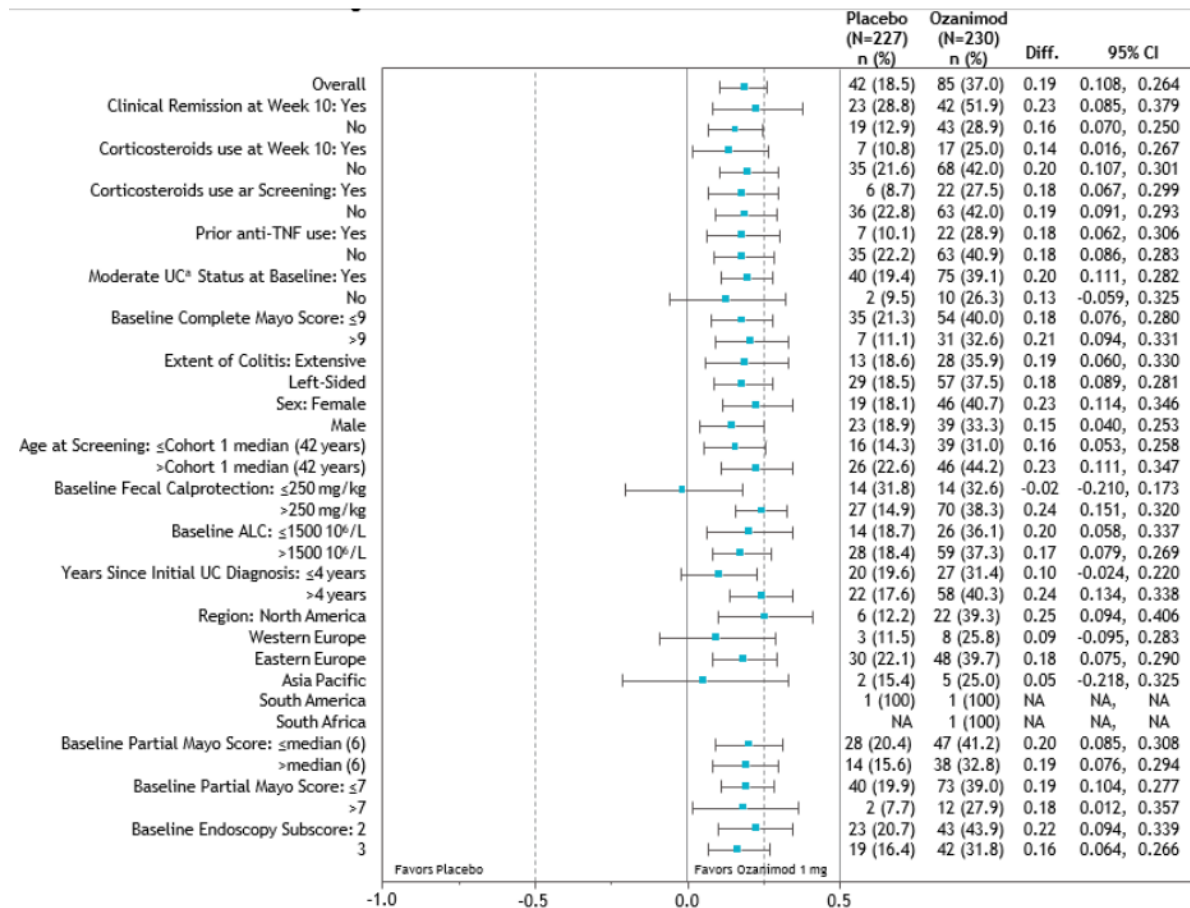
Umiarkowane WZJG zdefiniowano jako całkowity wynik skali Mayo od 6-10.

Liczby chorych reprezentują tylko tych chorych, którzy osiągnęli remisję kliniczną w każdej podgrupie

Źródło: *True North (Sandborn 2021)*

## 8.4.2. Remisja kliniczna dla podgrup chorych – okres leczenia podtrzymującego

**Rysunek 9.**  
**Wyniki dla remisji klinicznej w podgrupach – okres leczenia podtrzymującego**



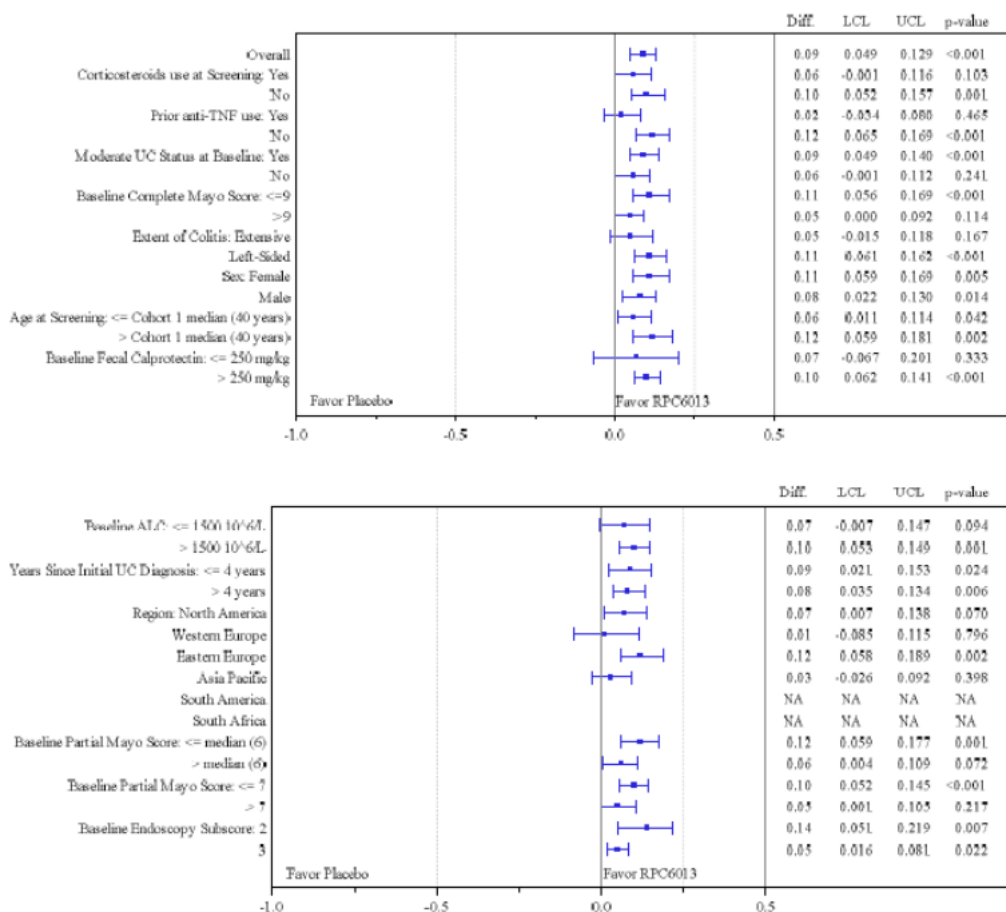
Umiarkowane WZJG zdefiniowano jako całkowity wynik skali Mayo od 6-10.

Liczby chorych reprezentują tylko tych chorych, którzy osiągnęli remisję kliniczną w każdej podgrupie

Źródło: True North (Sandborn 2021)

### 8.4.3. Wygojenie błony śluzowej dla podgrup chorych – okres indukcji

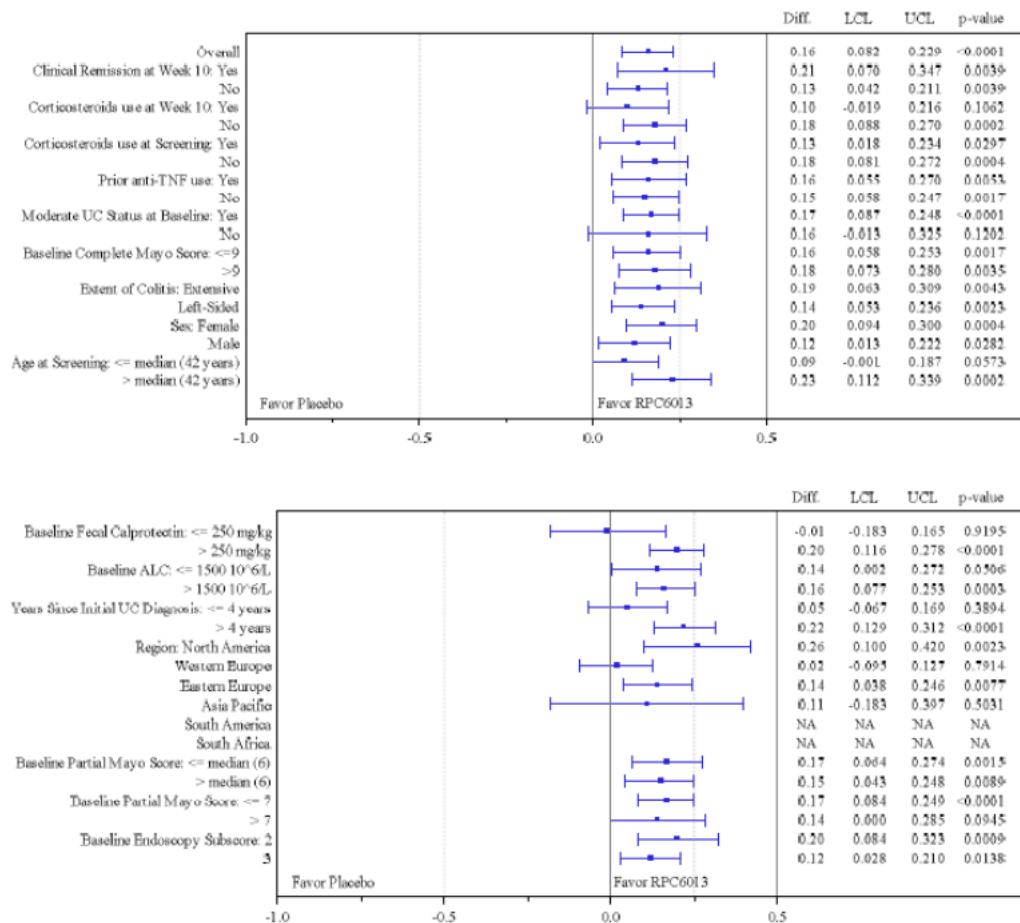
Rysunek 10. Wyniki dla wygojenia błony śluzowej dla podgrup - okres indukcji



Źródło: EMA 2021

## 8.4.4. Wygojenie błony śluzowej dla podgrup chorych – okres leczenia podtrzymującego

**Rysunek 11.**  
**Wyniki dla wygojenia błony śluzowej dla podgrup – okres leczenia podtrzymującego**



Źródło: EMA 2021



### 8.4.5. Skuteczność leczenia w zależności od wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF-alfa – okres indukcji

W porównaniu z PLC, więcej chorych leczonych ozanimodem uzyskało odpowiedzi we wszystkich punktach końcowych w 10. tygodniu (kohorta 1). Statystycznie istotne różnice świadczące na korzyść interwencji badanej odnotowano w każdym z analizowanych punktów końcowych w subpopulacji chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa.

Dane szczegółowe przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 71.**  
**Skuteczność leczenia w zależności od wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF-alfa – okres indukcji**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Kohorta 1							
			OZA 1 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Remisja kliniczna</b>										
EMA 2021	10 tyg.	Brak terapii inhibitorami TNF-alfa	66 (22,1)	299	10 (6,6)	151	3,99 (1,99; 8,02)	0,15 (0,09; 0,22)	7 (5; 12)	TAK (p <0,0001)
		Wcześniejsza terapia inhibitorami TNF-alfa	13 (10,0)	130	3 (4,6)	65	2,30 (0,63; 8,36)	0,05 (-0,02; 0,13)	n/d	NIE (p=0,1947)
<b>Odpowiedź kliniczna</b>										

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Kohorta 1							
			OZA 1 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
			n (%)	N	n (%)	N				
EMA 2021	10 tyg.	Brak terapii inhibitorami TNF-alfa	157 (52,5)	299	44 (29,1)	151	2,69 (1,77; 4,08)	0,23 (0,14; 0,33)	5 (4; 8)	TAK (p <0,0001)
		Wcześniejsza terapia inhibitorami TNF-alfa	48 (36,9)	130	12 (18,5)	65	2,59 (1,26; 5,32)	0,18 (0,06; 0,31)	6 (4; 17)	TAK (p=0,0084)
<b>Poprawa endoskopowa</b>										
EMA 2021	10 tyg.	Brak terapii inhibitorami TNF-alfa	97 (32,4)	299	18 (11,9)	151	3,55 (2,05; 6,14)	0,21 (0,13; 0,28)	5 (4; 8)	TAK (p <0,001)
		Wcześniejsza terapia inhibitorami TNF-alfa	20 (15,4)	130	7 (10,8)	65	1,51 (0,60; 3,77)	0,05 (-0,05; 0,14)	n/d	NIE (p=378)
<b>Wygojenie błony śluzowej (wynik podskali endoskopowej ≤1 i wynik indeksu Geboes &lt;2,0)</b>										
EMA 2021	10 tyg.	Brak terapii inhibitorami TNF-alfa	47 (15,7)	299	6 (4,0)	151	4,51 (1,88; 10,80)	0,12 (0,07; 0,17)	9 (6; 15)	TAK (p <0,001)
		Wcześniejsza terapia inhibitorami TNF-alfa	7 (5,4)	130	2 (3,1)	65	1,79 (0,36; 8,88)	0,02 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE (p=0,465)

\*obliczone samodzielnie

\*\*nominalna p-wartość podana w dokumencie *EMA 2021*, wartości  $p < 0,05$  uznawano za nominalnie istotne, ponieważ nie zastosowano korekty poziomu istotności uwzględniająca liczebność testów

### 8.4.6. Skuteczność leczenia w zależności od wcześniejszego leczenia biologicznego – okres indukcji

W porównaniu z PLC, więcej chorych leczonych ozanimodem uzyskało odpowiedzi w prawie wszystkich punktach końcowych w 10. tygodniu (kohorta 1). Statystycznie istotne różnice świadczące na korzyść interwencji badanej odnotowano w każdym z analizowanych punktów końcowych w subpopulacji chorych nieleczonych uprzednio lekami biologicznymi. Wyższe odsetki zaobserwowano w przypadku ozanimodu w kohorcie 2 niż w kohorcie 1 z wyjątkiem poprawy endoskopowej analizowanej w subpopulacji chorych leczonych  $\geq 2$  lekami biologicznymi i z wyjątkiem wygojenia błony śluzowej w subpopulacjach chorych nieleczonych uprzednio lekami biologicznymi i leczonych  $\geq 2$  lekami biologicznymi.

Dane szczegółowe przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 72.**

#### Skuteczność leczenia w zależności od wcześniejszego leczenia biologicznego – okres indukcji

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Kohorta 1								Kohorta 2	
			OZA 1 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS	OZA 1 mg	
			n (%)	N	n (%)	N					n (%)	N
<b>Remisja kliniczna</b>												
<i>True North (Sands 2021)_ab</i>	10 tyg.	Brak leczenia biologicznego (ang. <i>Biologic naive</i> )	66 (23,0)	287	9 (6,6)	137	4,25 (2,05; 8,81)	0,16 (0,10; 0,23)	7 (5; 10)	TAK	56 (29,2)	192
		Leczenie 1 lekiem biologicznym	10 (17,2)	58	3 (8,3)	36	2,29 (0,59; 8,97)	0,09 (-0,04; 0,22)	n/d	NIE	15 (22,1)	68

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Kohorta 1								Kohorta 2	
			OZA 1 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS	OZA 1 mg	
			n (%)	N	n (%)	N					n (%)	N
		Leczenie ≥2 lekami biologicznymi	3 (3,7)	81	1 (2,5)	40	1,50 (0,15; 14,90)	0,01 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE	5 (5,4)	93
<b>Odpowiedź kliniczna</b>												
<i>True North (Sands 2021)_ab</i>	10 tyg.	Brak leczenia biologicznego (ang. <i>Biologic naive</i> )	152 (53,0)	287	38 (27,7)	137	2,93 (1,89; 4,55)	0,25 (0,16; 0,35)	4 (3; 7)	TAK	118 (61,5)	192
		Leczenie 1 lekiem biologicznym	29 (50,0)	58	12 (33,3)	36	2,00 (0,84; 4,74)	0,17 (-0,03; 0,37)	n/d	NIE	36 (52,9)	68
		Leczenie ≥2 lekami biologicznymi	22 (27,2)	81	6 (15,0)	40	2,11 (0,78; 5,72)	0,12 (-0,03; 0,27)	n/d	NIE	34 (36,6)	93
<b>Poprawa endoskopowa</b>												
<i>True North (Sands 2021)_ab</i>	10 tyg.	Brak leczenia biologicznego (ang. <i>Biologic naive</i> )	97 (33,8)	287	17 (12,4)	137	3,60 (2,05; 6,33)	0,21 (0,14; 0,29)	5 (4; 8)	TAK	71 (37,0)	192
		Leczenie 1 lekiem biologicznym	10 (17,2)	58	7 (19,4)	36	0,86 (0,30; 2,52)	-0,02 (-0,18; 0,14)	n/d	NIE	20 (29,4)	68
		Leczenie ≥2 lekami biologicznymi	9 (11,1)	81	2 (5,0)	40	2,38 (0,49; 11,55)	0,06 (-0,04; 0,16)	n/d	NIE	8 (8,6)	93
<b>Wygojenie błony śluzowej (wynik podskali endoskopowej ≤1 i wynik indeksu Geboes &lt;2,0)</b>												

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Kohorta 1								Kohorta 2	
			OZA 1 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS	OZA 1 mg	
			n (%)	N	n (%)	N					n (%)	N
True North (Sands 2021)_ab	10 tyg.	Brak leczenia biologicznego (ang. <i>Biologic naive</i> )	46 (16,0)	287	6 (4,4)	137	4,17 (1,73; 10,02)	0,12 (0,06; 0,17)	9 (6; 17)	TAK	29 (15,1)	192
		Leczenie 1 lekiem biologicznym	4 (6,9)	58	2 (5,6)	36	1,26 (0,22; 7,25)	0,01 (-0,09; 0,11)	n/d	NIE	11 (16,2)	68
		Leczenie ≥2 lekami biologicznymi	4 (4,9)	81	b/d	b/d	n/o	n/o	n/o	n/o	2 (2,2)	93

\*obliczone samodzielnie

#### 8.4.7. Skuteczność leczenia w zależności od wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF-alfa – okres leczenia podtrzymującego

Podczas leczenia podtrzymującego, chorzy leczeni ozanimodem uzyskali wyższe odsetki odpowiedzi we wszystkich punktach końcowych w porównaniu z PLC, niezależnie od wcześniejszej terapii inhibitorami TNF-alfa. W przypadku wszystkich punktów końcowych niezależnie od analizowanej subpopulacji chorych odnotowano różnice istotne statystycznie świadczące na korzyść grupy otrzymującej OZA 1 mg→OZA 1 mg w porównaniu do grupy stosującej OZA 1 mg→PLC – wyjątek stanowi jedynie odsetek chorych uprzednio leczonych inhibitorami TNF-alfa osiągający trwałą remisję kliniczną, w przypadku których różnica między grupami nie była znamieną statystycznie.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

**Tabela 73.**  
**Skuteczność leczenia w zależności od wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF-alfa – okres leczenia podtrzymującego**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA 1 mg→OZA 1 mg		OZA 1 mg→PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Remisja kliniczna</b>										
EMA 2021	52. tyg.	Brak terapii inhibitorami TNF-alfa	63 (40,9)	154	35 (22,2)	158	2,43 (1,48; 3,99)	0,19 (0,09; 0,29)	6 (4; 12)	TAK (p=0,0003)
		Wcześniejsza terapia inhibitorami TNF-alfa	22 (28,9)	76	7 (10,1)	69	3,61 (1,43; 9,10)	0,19 (0,06; 0,31)	6 (4; 17)	TAK (p=0,053)
<b>Odpowiedź kliniczna</b>										
EMA 2021	52. tyg.	Brak terapii inhibitorami TNF-alfa	96 (62,3)	154	76 (48,1)	158	1,79 (1,14; 2,80)	0,14 (0,03; 0,25)	8 (4; 34)	TAK (p=0,0119)
		Wcześniejsza terapia inhibitorami TNF-alfa	42 (55,3)	76	17 (24,6)	69	3,78 (1,86; 7,69)	0,31 (0,16; 0,46)	4 (3; 7)	TAK (p=0,0002)
<b>Poprawa endoskopowa</b>										
EMA 2021	52. tyg.	Brak terapii inhibitorami TNF-alfa	77 (50,0)	154	48 (30,4)	158	2,29 (1,44; 3,64)	0,20 (0,09; 0,30)	5 (4; 12)	TAK (p <0,001)
		Wcześniejsza terapia inhibitorami TNF-alfa	28 (36,8)	76	12 (17,4)	69	2,77 (1,27; 6,03)	0,19 (0,05; 0,34)	6 (3; 20)	TAK (p=0,009)
<b>Wygojenie błony śluzowej (wynik podskali endoskopowej ≤1 i wynik indeksu Geboes &lt;2,0)</b>										
EMA 2021	52. tyg.	Brak terapii inhibitorami TNF-alfa	51 (33,1)	154	28 (17,7)	158	2,30 (1,36; 3,90)	0,15 (0,06; 0,25)	7 (4; 17)	TAK (p=0,002)
		Wcześniejsza terapia inhibitorami TNF-alfa	17 (22,4)	76	4 (5,8)	69	4,68 (1,49; 14,71)	0,17 (0,06; 0,27)	6 (4; 17)	TAK (p=0,005)
<b>Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów</b>										
EMA 2021	52. tyg.	Brak terapii inhibitorami TNF-alfa	55 (35,7)	154	31 (19,6)	158	2,28 (1,36; 3,80)	0,16 (0,06; 0,26)	7 (4; 17)	TAK (p <0,001)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA 1 mg→OZA 1 mg		OZA 1 mg→PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
			n (%)	N	n (%)	N				
		Wcześniejsza terapia inhibitorami TNF-alfa	18 (23,7)	76	7 (10,1)	69	2,75 (1,07; 7,06)	0,14 (0,02; 0,25)	8 (4; 50)	TAK (p=0,033)
<b>Trwała remisja kliniczna</b>										
EMA 2021	52. tyg.	Brak terapii inhibitorami TNF-alfa	37 (24,0)	154	19 (12,0)	158	2,31 (1,26; 4,24)	0,12 (0,04; 0,20)	9 (5; 25)	TAK (p=0,002)
		Wcześniejsza terapia inhibitorami TNF-alfa	4 (5,3)	76	3 (4,3)	69	1,22 (0,26; 5,67)	0,01 (-0,06; 0,08)	n/d	NIE (p=0,888)
<b>Remisja kliniczna w 52. tyg. w subpopulacji chorych z remisją kliniczną w 10 tyg. leczenia</b>										
EMA 2021	52. tyg.	Brak terapii inhibitorami TNF-alfa	37 (57,8)	64	19 (32,8)	58	2,81 (1,34; 5,89)	0,25 (0,08; 0,42)	4 (3; 13)	TAK (p=0,0055)
		Wcześniejsza terapia inhibitorami TNF-alfa	4 (26,7)	15	3 (17,6)	17	1,70 (0,31; 9,22)	0,09 (-0,20; 0,38)	n/d	TAK (p=0,4349)

\*obliczone samodzielnie

\*\*nominalna p-wartość podana w dokumencie EMA 2021, wartości p <0,05 uznawano za nominalnie istotne, ponieważ nie zastosowano korekty poziomu istotności uwzględniająca liczebność testów

#### 8.4.8. Skuteczność leczenia w zależności od wcześniejszego leczenia biologicznego – okres leczenia podtrzymującego

Podczas leczenia podtrzymującego, chorzy leczeni ozanimodem uzyskali wyższe odsetki odpowiedzi we wszystkich punktach końcowych w porównaniu z PLC, przy podobnym odsetku chorych osiagających odpowiedź kliniczną, niezależnie od wcześniejszej ekspozycji biologicznej. W 52. tygodniu odsetek chorych leczonych ozanimodem z remisją kliniczną był podobny w grupach chorych po leczeniu 1 lekiem biologicznym i ≥2 lekami biologicznymi, proporcje chorych leczonych OZA z poprawą endoskopową i wygojeniem błony śluzowej były zbliżone we wszystkich trzech

grupach. W przypadku większości punktów końcowych niezależnie od analizowanej subpopulacji chorych odnotowano różnice istotne statystycznie świadczące na korzyść grupy otrzymującej OZA 1 mg→OZA 1 mg w porównaniu do grupy stosującej OZA 1 mg→PLC.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

**Tabela 74.**  
**Skuteczność leczenia w zależności od wcześniejszego leczenia biologicznego – okres leczenia podtrzymującego**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA 1 mg→OZA 1 mg		OZA 1 mg→PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Remisja kliniczna</b>										
True North (Sands 2021)_ab	52. tyg.	Brak leczenia biologicznego (ang. <i>Biologic naive</i> )	60 (41,4)	145	36 (23,7)	152	2,27 (1,38; 3,75)	0,18 (0,07; 0,28)	6 (4; 15)	TAK
		Leczenie 1 lekiem biologicznym	12 (27,9)	43	3 (7,9)	38	4,52 (1,17; 17,50)	0,20 (0,04; 0,36)	5 (3; 25)	TAK
		Leczenie ≥2 lekami biologicznymi	10 (26,3)	38	3 (8,8)	34	3,69 (0,92; 14,78)	0,17 (0,01; 0,34)	6 (3; 100)	TAK
<b>Odpowiedź kliniczna</b>										
True North (Sands 2021)_ab	52. tyg.	Brak leczenia biologicznego (ang. <i>Biologic naive</i> )	88 (60,7)	145	74 (48,7)	152	1,63 (1,03; 2,58)	0,12 (0,01; 0,23)	9 (5; 100)	TAK
		Leczenie 1 lekiem biologicznym	26 (60,5)	43	10 (26,3)	38	4,28 (1,66; 11,03)	0,34 (0,14; 0,54)	3 (2; 8)	TAK
		Leczenie ≥2 lekami biologicznymi	21 (55,3)	38	7 (20,6)	34	4,76 (1,67; 13,60)	0,35 (0,14; 0,56)	3 (2; 8)	TAK
<b>Poprawa endoskopowa</b>										
	52. tyg.	Brak leczenia biologicznego (ang. <i>Biologic naive</i> )	72 (49,7)	145	49 (32,2)	152	2,07 (1,29; 3,32)	0,17 (0,06; 0,28)	6 (4; 17)	TAK



Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA 1 mg→OZA 1 mg		OZA 1 mg→PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
True North (Sands 2021)_ab		Leczenie 1 lekiem biologicznym	20 (46,5)	43	6 (15,8)	38	4,64 (1,61; 13,36)	0,31 (0,12; 0,50)	4 (2; 9)	TAK
		Leczenie ≥2 lekami biologicznymi	10 (26,3)	38	5 (14,7)	34	2,07 (0,63; 6,83)	0,12 (-0,07; 0,30)	n/d	NIE
<b>Wygojenie błony śluzowej (wynik podskali endoskopowej ≤1 i wynik indeksu Geboes &lt;2,0)</b>										
True North (Sands 2021)_ab	52. tyg.	Brak leczenia biologicznego (ang. <i>Biologic naive</i> )	48 (33,1)	145	30 (19,7)	152	2,01 (1,19; 3,41)	0,13 (0,03; 0,23)	8 (5; 34)	TAK
		Leczenie 1 lekiem biologicznym	13 (30,2)	43	1 (2,6)	38	16,03 (1,98; 129,65)	0,28 (0,13; 0,42)	4 (3; 8)	TAK
		Leczenie ≥2 lekami biologicznymi	5 (13,2)	38	1 (2,9)	34	5,00 (0,55; 45,15)	0,10 (-0,02; 0,22)	n/d	NIE

\*obliczone samodzielnie

## 8.5. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 75

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla ozanimodu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
<i>A Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Oral Ozanimod to Evaluate Efficacy and Long-term Safety in Japanese Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis</i>	NCT03915769	Rekrutujące	Celgene	RCT, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, fazy III	Ocena odpowiedzi na dawkę, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania doustnego ozanimodu w dawce 0,46 mg lub 0,92 mg u japońskich chorych z umiarkowanym lub ciężkim czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.	03.06.2019 r.	20.05.2024 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 07.02.2022 r.

## 8.6. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 76.

Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – przegląd dla interwencji

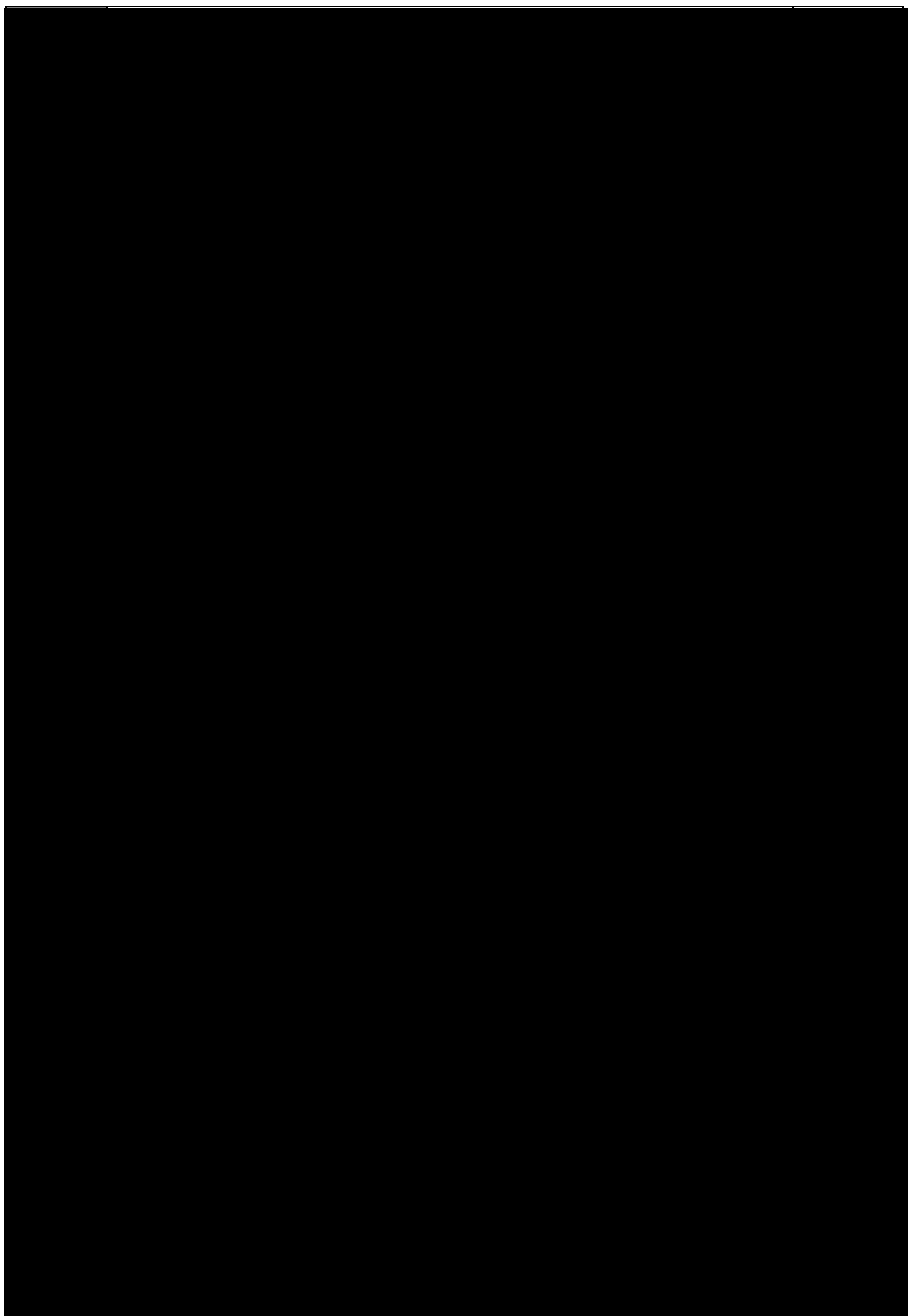
Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1	(ulcerative OR ulcerosa OR ulceration OR ulcerous)	271 912	29 210	130 958
#2	(colitis OR colon OR proctocolitis OR colorectitis OR "procto colitis")	351 008	44 401	359 196
#3	#1 AND #2	59 745	5 464	77 530
#4	("idiopathic Proctocolitis" OR "Colitis Gravis" OR "mucosal colitis" OR UC OR "Inflammatory Bowel Disease" OR IBD)	99 908	11 083	128 704
#5	#3 OR #4	130 813	12 807	156 322
#6	("ozanimod" OR "zeposia" OR "rpc1063" OR "rcp-1063" OR "rcp 1063")	142	134	316 <sup>^</sup>
#7	#5 AND #6	62	44 <sup>^^</sup>	115
#8	#7 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	n/d	74

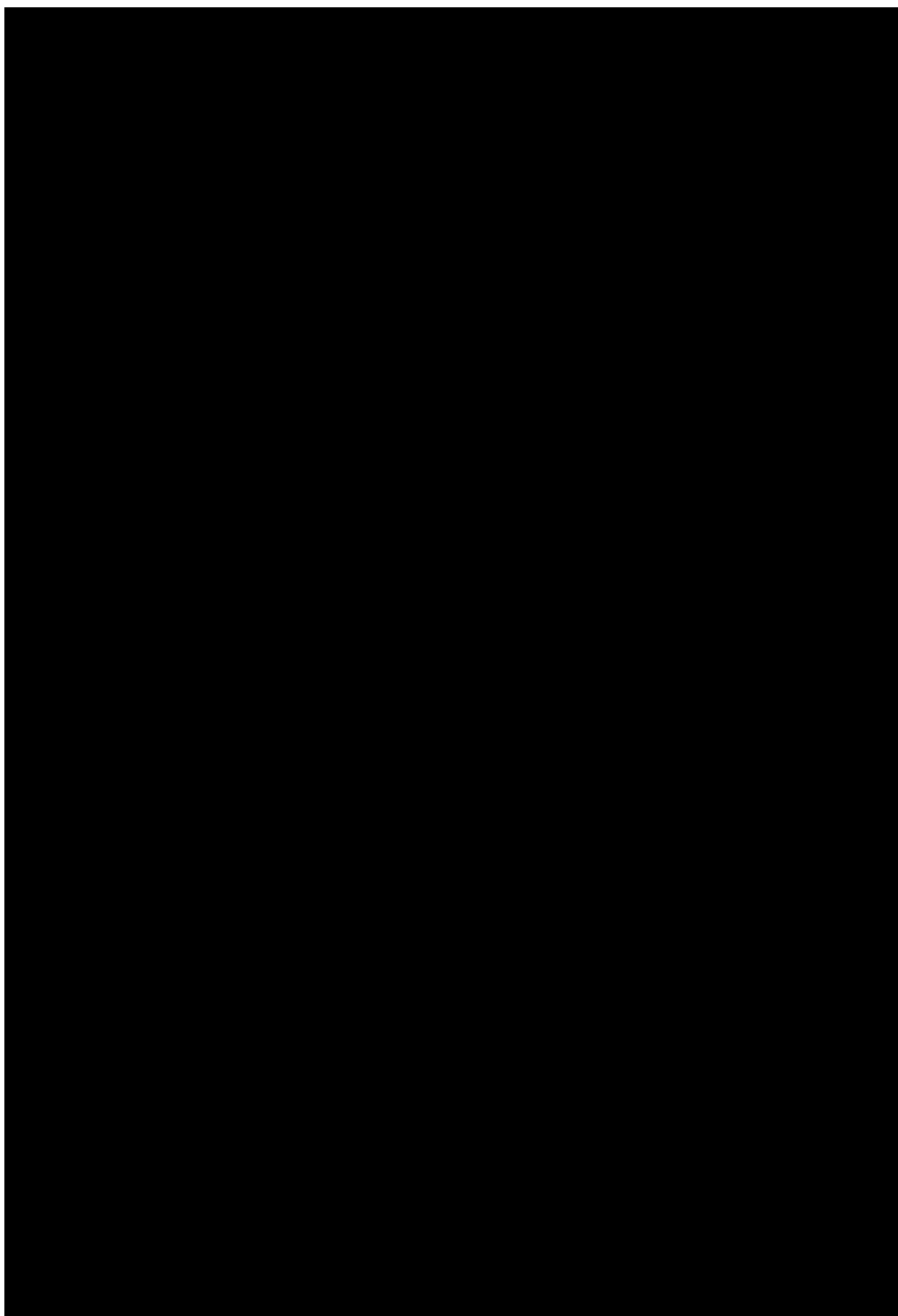
<sup>^</sup> dodatkowo zastosowano deskryptor tn

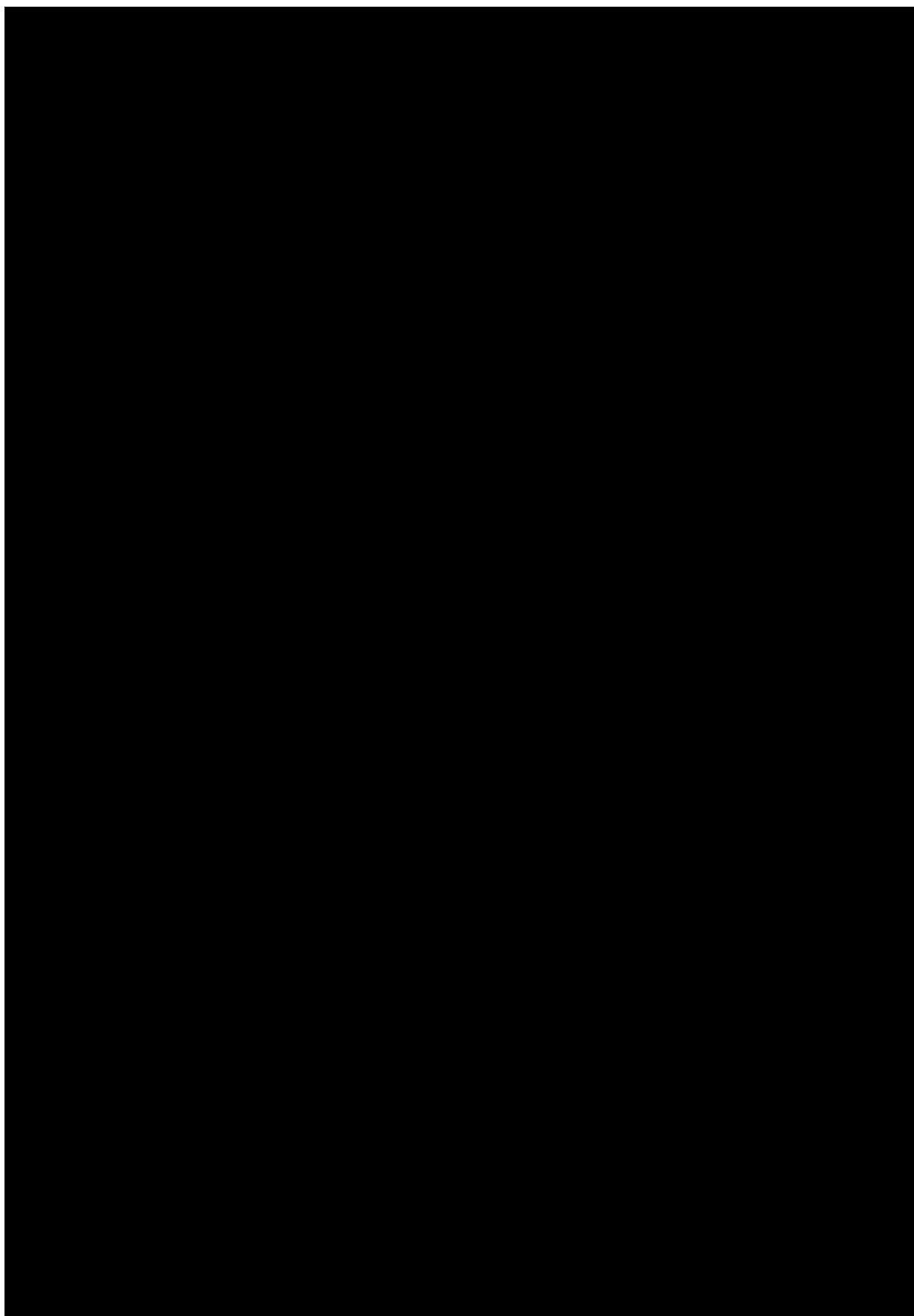
<sup>^^</sup> w tym w bazie CENTRAL 41, Cochrane Reviews 1, Cochrane Protocols 2

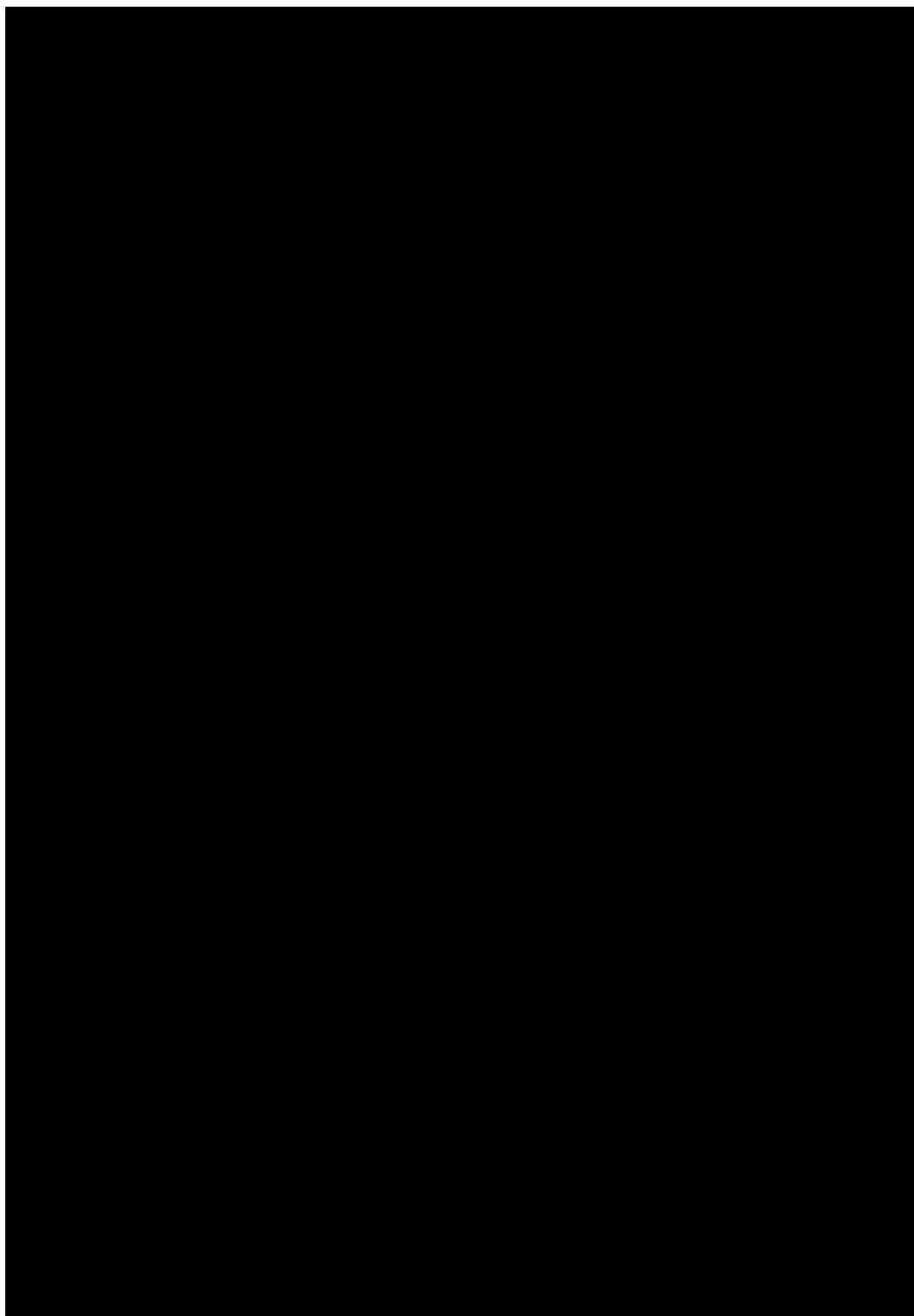
Data wyszukiwania: 06.12.2021 r.

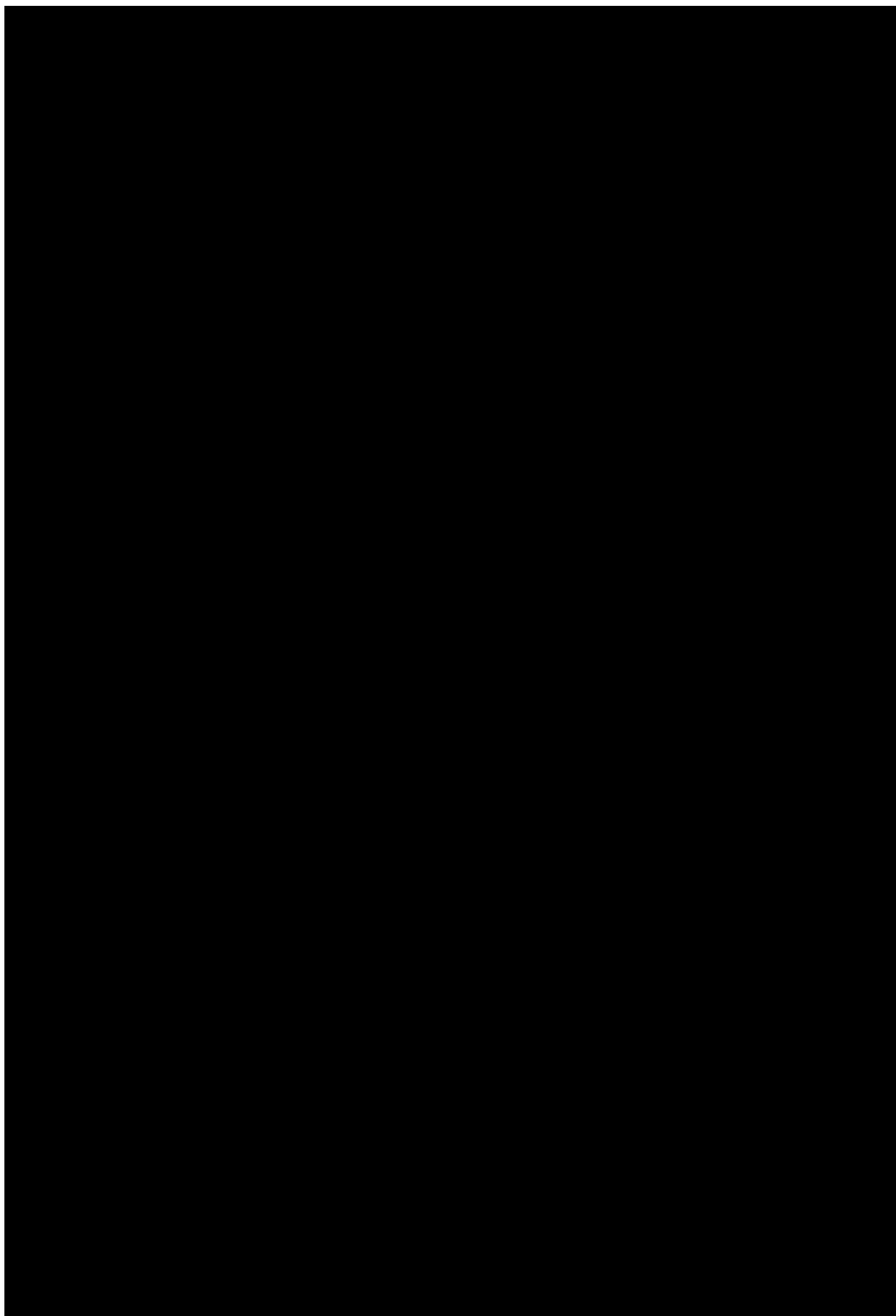




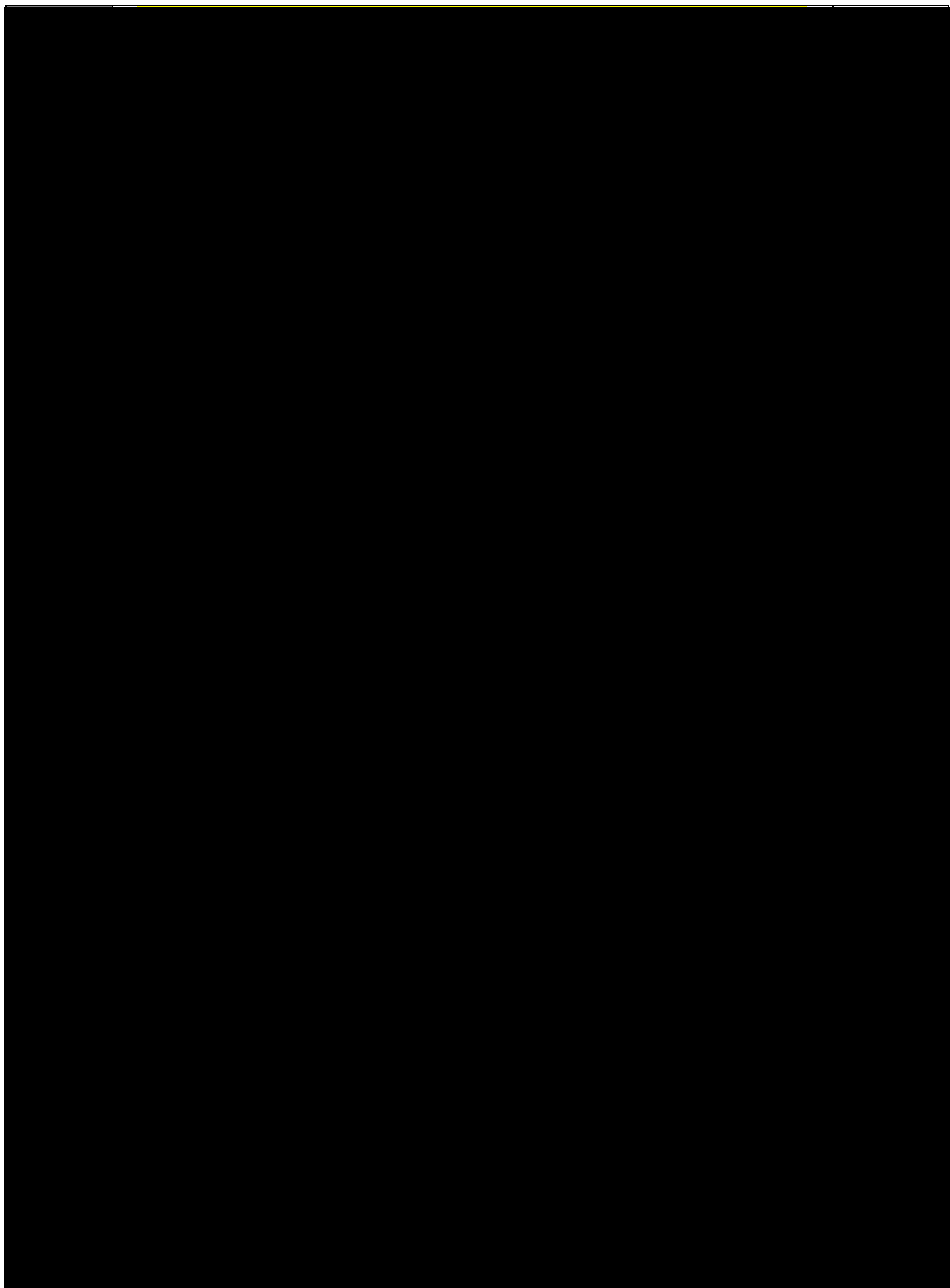


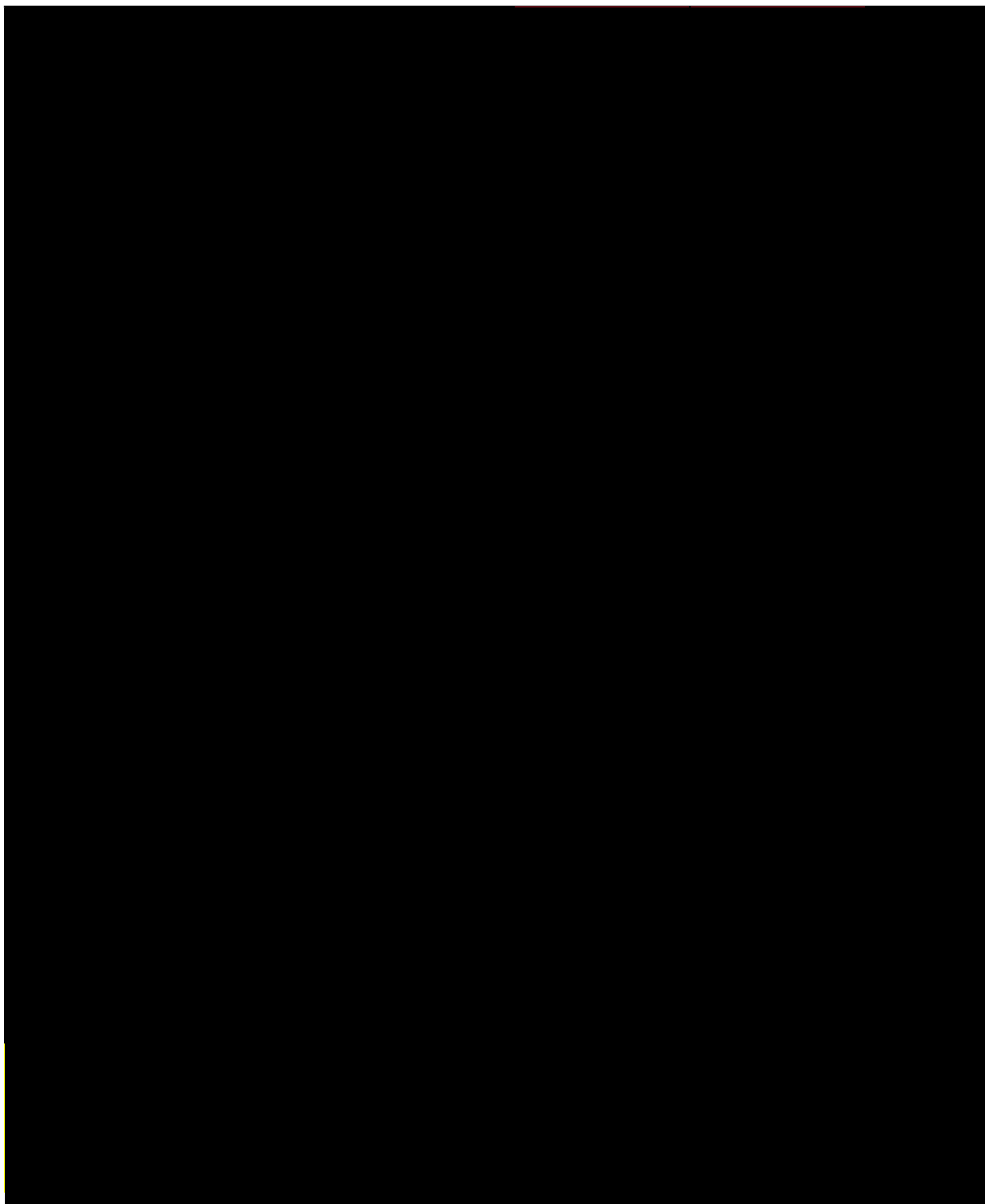












## 8.7. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

**Tabela 79.**

**Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych**

Baza	Strategia	Wynik
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	ozanimod OR Zeposia	70
<b>ADRReports</b> (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>	ozanimod	0
	Zeposia	1
<b>WHO UMC</b> (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a>	ozanimod	1
	Zeposia	1
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	ozanimod OR Zeposia	22
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	ozanimod OR Zeposia	33
<b>EU Clinical Trials Register</b> <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>	ozanimod OR Zeposia	10
<b>URPLWMIPB</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	ozanimod	0
	Zeposia	0

Data wyszukiwania: 07.02.2021 r.

## 8.8. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 80.  
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Trigo-Vicente 2018</i>	Cook: 4/5 (brak predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia) Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: przegląd bardzo niskiej jakości	PubMed, Embase i Web of Science.  Przeszukano materiały konferencyjne i źródła szarej literatury dotyczące badań nad lekami będącymi przedmiotem zainteresowania.	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych (infliksymab, adalimumab, golimumab, wedolizumab i etrolizumab) oraz nowych drobnocząsteczkowych terapii doustnych (tofacitinib i ozanimod) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego WZJG u chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami biologicznymi.	W przeglądzie uwzględniono 14 badań RCT. Wszystkie opcje terapeutyczne wykazały lepsze wyniki niż PLC, z bardzo podobnym stopniem istotności statystycznej pod względem wywoływania gojenia błony śluzowej.  W indukcji gojenia błony śluzowej, OZA w dawce 1 mg wykazał prawdopodobieństwo (49%) bycia lepszym niż INF. Zastosowane dawki 3,5 mg/kg OZA i 5 mg/kg INF okazały się podobne.  Bezpieczeństwo oceniano tylko w przypadku leczenia podtrzymującego, ponieważ leczenie indukcyjne jest zwykle zbyt krótkie, aby uwzględnić większość profilu bezpieczeństwa, który ma wpływ na przewlekłą chorobę, taką jak WZJG, dlatego nie uwzględniono etrolizumabu i OZA.
<i>Lasa 2021</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: przegląd bardzo niskiej jakości	Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials.  Brak ograniczeń językowych.  Poszukiwano publikacji opublikowanych między 01.01.1990 r. a 01.07.2021 r.  Przeszukano ręcznie bazy danych European Crohn's and Colitis Organization, Digestive	Porównanie względnej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków biologicznych (infliksymab, adalimumab, golimumab, wedolizumab, ustekinumab, etrolizumab, filgotinib i upadacitinib) i leków małocząsteczkowych (tofacitinib i ozanimod) w leczeniu chorych z umiarkowanym do ciężkiego	Do przeglądu włączono 29 badań RCT.  Wszystkie leki małocząsteczkowe i biologiczne, z wyjątkiem filgotynibu 100 mg, były istotnie statystycznie lepsze niż PLC pod względem wywoływania remisji klinicznej (OZA OR: 2,27, 95% CI: 1,05; 4,89, TOF OR: 0,46, 95% CI: 0,22;0,95, UST OR: 0,47, 95% CI: 0,22; 0,99).  Wszystkie leki małocząsteczkowe i biologiczne, z wyjątkiem filgotynibu 100 mg, były istotnie statystycznie

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		Disease Week, and United European Gastroenterology Week od 01.01.2018 r. do 03.07.2021 r.	wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.	<p>lepsze niż placebo pod względem wywoływania poprawy endoskopowej.</p> <p>Wszystkie leki małocząsteczkowe i biologiczne, z wyjątkiem filgotynibu 100 mg, golimumabu i etrolizumabu były istotnie statystycznie lepsze względem PLC w utrzymaniu remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów (ozanimod był istotnie gorszy od tofacytynibu).</p> <p>Wszystkie leki były istotnie statystycznie lepsze od PLC w wywołaniu remisji klinicznej u chorych nieleczonych biologicznie (wyjątek stanowił filgotynib w dawce 100 mg). Porównując aktywne metody leczenia w populacji chorych nieleczonych biologicznie, ustekinumab, wedolizumab, golimumab i OZA były znamienne lepsze niż filgotynib w dawce 100 mg. Infliksymab (SUCRA=0,853) i ozanimod (SUCRA=0,847) uzyskały najwyższe oceny pod względem indukcji remisji klinicznej wśród chorych nieleczonych wcześniej biologicznie.</p> <p>W przypadku indukcji poprawy endoskopowej u chorych nieleczonych wcześniej biologicznie wszystkie interwencje, z wyjątkiem filgotynibu w dawce 100 mg, były znacząco lepsze niż PLC (ustekinumab i ozanimod były znacząco lepsze niż adalimumab).</p> <p>Ozanimod zajął najwyższą pozycję pod względem występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (ozanimod (SUCRA=0,831), PLC (SUCRA=0,784), następnie etrolizumab (SUCRA=0,766) i filgotynib (SUCRA=0,755)).</p> <p>Podsumowując, upadacitinib został oceniony jako najbardziej skuteczny lek w zakresie indukcji remisji klinicznej, ale również jako lek o najmniej korzystnym profilu bezpieczeństwa. Wynik metaanalizy wskazał wedolizumab jako lek o najkorzystniejszym profilu</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>bezpieczeństwa. Podkreślono jednak, że nie zaobserwowano różnic pomiędzy aktywnymi interwencjami w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Ben-Horin 2022	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: przegląd niskiej jakości	<p>Medline (data wyszukiwania: od 1976 do listopada 2015 r.), Embase/Embase Classic (data wyszukiwania: od 1946 do listopada 2015), <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>, <i>Cochrane IBD Group Specialized Trials Register</i> oraz bazę <i>clinicaltrials.gov</i>.</p> <p>Nie zastosowano ograniczeń językowych.</p> <p>Dodatkowo poszukiwano abstraktów opublikowanych podczas <i>Digestive Diseases Week</i>, <i>United European Gastroenterology Week</i>, <i>European Crohn's and Colitis Organization</i> – od 2007 r. Do 2015 r.</p> <p>W celu odnalezienia badań pierwotnych przeszukiwano przeglądy systematyczne <i>Cochrane</i>, przeglądy <i>American Gastroenterological Association</i> oraz wytyczne <i>European Crohn's and Colitis Organization</i>.</p> <p>Do przeprowadzenia dalszego przeszukiwania literatury wykorzystano listy cytowań zidentyfikowanych badań.</p>	Ocena wpływu czasu trwania chorób z grupy IBD (ang. <i>inflammatory bowel disease</i> – nieswoiste zapalenie jelit): WZJG / choroby Leśniowskiego-Crohna na skuteczność terapii biologicznej w zakresie uzyskiwania remisji i odpowiedzi na leczenie.	<p>Do przeglądu włączono 25 badań, w których interwencję badaną stanowił: infliksymab, adalimumab, certolizumab, golimumab, natalizumab lub wedolizumab, w tym 9 badań dotyczących populacji chorych z WZJG.</p> <p>Na podstawie metaanalizy stwierdzono, że związek między czasem trwania leczenia a skutecznością stosowanych terapii u chorych z WZJG nie może zostać w sposób jednoznaczny określony.</p> <p>Podkreślono również, że nie zaobserwowano wyraźnego wpływu czasu trwania choroby na skuteczność leczenia definiowaną jako indukcja remisji lub na ryzyko powstania remisji zarówno w przypadku stosowania PLC, jak i aktywnego leczenia biologicznego.</p>

<p>Burr 2022</p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA; Skala AMSTAR 2: przegląd bardzo niskiej jakości</p>	<p>Medline (od 1946 r. do 2.10.2021 r.), Embase/ Embase Classic (od 1947 r. do 2.10.2021 r.), Cochrane Central Register of Controlled Trials.</p> <p>Dodatkowo przeszukano bazę ClinicalTrials.gov oraz wyszukiwano materiały konferencyjne z <i>Digestive Diseases Week</i>, American College of Gastroenterology, <i>United European Gastroenterology Week</i> oraz <i>Asian Pacific Digestive Week</i> od 2001 r. do 2021 r.</p> <p>Wykorzystano również bibliografie wszystkich uzyskanych artykułów do przeprowadzenia wyszukiwania rekursywnego.</p> <p>Nie zastosowano ograniczeń językowych.</p>	<p>Ocena skuteczność terapii biologicznych lub małocząteczkowych (upadacytynib, infliksymab, tofacytynib, golimumab, ozanimod, wedolizumab, adalimumab, ustekinumab, etrolizumab, filgotynib) w porównaniu z placebo lub lekami z ww. grup leków w zakresie indukcji remisji, poprawy endoskopowej i odpowiedzi klinicznej, a także bezpieczeństwa u chorych z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p>	<p>Do przeglądu włączono 28 badań RCT, z czego 27 zostało opublikowanych w postaci publikacji pełnotekstowych a wyniki jednego RCT zostały przedstawione na stronie clinicaltrials.gov.</p> <p>Najwyższy odsetek chorych osiągających remisję kliniczną i odpowiedź kliniczną do 14. tyg. leczenia odnotowano w przypadku chorych stosujących upadacytynib uprzednio leczonych oraz nieleczonych inhibitorami TNF-alfa.</p> <p>Najwyższy odsetek chorych osiągających poprawę endoskopową odnotowano w przypadku chorych leczonych infliksymabem w dawce 10 mg/kg, następnie upadacytynibem w dawce 45 mg/dobę. W przypadku chorych uprzednio leczonych oraz nieleczonych inhibitorami TNF-alfa technologią najskuteczniejszą był upadacytynib w dawce 45 mg/dobę.</p> <p>W zakresie bezpieczeństwa upadacytynib w dawce 45 mg/dobę zajął ostatnią pozycję pod względem całkowitej liczby zdarzeń niepożądanych, a ustekinumab w dawce 130 mg zajął najwyższą pozycję.</p> <p>Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w przypadku wszystkich analizowanych leków nie była wyższa w porównaniu do PLC, chociaż etrolizumab w dawce 105 mg częściej prowadził do wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych niż golimumab 200/100 mg, ustekinumab 6 mg/kg, wedolizumab 300 mg i infliksymab 5 mg/kg.</p> <p>Wedolizumab w dawce 300 mg najrzadziej prowadził do powstania zakażeń. Zakażenia były istotnie statystycznie częstsze w przypadku tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy dziennie w porównaniu do PLC lub wedolizumabu w dawce 300 mg. Przerwanie leczenia związane z pojawieniem się zdarzeń niepożądanych było istotnie rzadsze w przypadku UPA w dawce 45 mg raz na dobę niż w przypadku PLC.</p> <p>Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego odnotowywano istotnie statystycznie rzadziej w przypadku upadacytynibu w dawce 40</p>
------------------	---	--	---	--



Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				mg/dobę niż w przypadku infliksymabu 5 mg/kg mc. i 10 mg/kg mc., wedolizumabu 300 mg, adalimumabu 160/80 mg lub 80/40 mg, filgotinibu 200 mg/dobę oraz etrolizumabu 105 mg.
<i>Li 2022</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: przegląd bardzo niskiej jakości	PubMed, Embase, Web of Science i the Cochrane Library Poszukiwano publikacji opublikowanych od powstania bazy danych do 13 sierpnia 2021 r.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów JAK (filgotinib, peficytynib, tofacitinib, TD-1473 i upadacitinib) u dorosłych chorych z WZJG.	Do przeglądu włączono 7 badań RCT. Na podstawie metaanalizy stwierdzono, że najbardziej skutecznym lekiem w zakresie indukcji remisji endoskopowej jest filgotinib w dawce 100 mg (SUCRA: 0,67), natomiast w zakresie indukcji odpowiedzi klinicznej – peficytynib w dawce 75 mg podawany dwa razy na (SUCRA: 0,72). Stwierdzono również, że najbardziej skutecznym lekiem w zakresie indukcji wygojenia błony śluzowej jest peficitinib w dawce 75 mg (SUCRA: 0,71), natomiast peficytynib w dawce 150 mg został oceniony jako najskuteczniejszy w zakresie wywoływania remisji klinicznej (SUCRA: 0,74). Jako lek, który z największym prawdopodobieństwem będzie najbardziej skuteczny w zakresie osiągnięcia zmiany w skali Mayo wskazano tofacytynib w dawce 3 mg (SUCRA: 0,78). Nie odnotowano różnic między częstością występowania zdarzeń niepożądanych lub przerwania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych między inhibitorami JAK i PLC.

## 8.9. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 81.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja				
		Trigo-Vicente 2018	Lasa 2021	Ben-Horin 2022	Burr 2022	Li 2022
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>	NIE	TAK	TAK	NIE	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	TAK	TAK	TAK	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	TAK	TAK	TAK	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE
nie	<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	NIE <sup>83</sup>	TAK	TAK	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. risk of bias) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	NIE <sup>84</sup>	NIE <sup>83</sup>	TAK	TAK	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE <sup>83</sup>	NIE	NIE	NIE

<sup>83</sup> ocena oparta jedynie na informacjach z publikacji pełnotekstowej ze względu na brak możliwości odnalezienia suplementu do publikacji

<sup>84</sup> autorzy publikacji przedstawili informację o ocenie jakości włączonych badań wg skali Jadad oraz *Cochrane Collaboration's tool*, jednakże w publikacji brak jest wyników tej oceny

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja				
		Trigo-Vicente 2018	Lasa 2021	Ben-Horin 2022	Burr 2022	Li 2022
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	TAK	TAK	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)	TAK	NIE <sup>83</sup>	NIE	NIE	NIE
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
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>	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska jakość	Bardzo niska jakość	Niska jakość	Bardzo niska jakość	Bardzo niska jakość

\*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

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

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

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

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

## 8.10. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 8.10.1. True North

True North (Sandborn 2021), True North (Sandborn 2021)_protokół
METODYKA
<p><b>Badanie randomizowane, kontrolowane placebo, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, fazy III</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak;</p> <p><u>Faza indukcji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w kohorcie 1, chorzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do otrzymywania chlorowodoru ozanimodu (OZA) w dawce 1 mg na dobę (co odpowiada 0,92 mg ozanimodu) lub placebo. Randomizacja została przeprowadzona za pomocą scentralizowanego interaktywnego, głosowego i internetowego systemu odpowiedzi aktywowanych (IxRS, ang. <i>centralized interactive voice- and Web-based activated response system</i>). Gdy odsetek chorych z wcześniejszą ekspozycją na inhibitory TNF-alfa osiągnął 30% w kohorcie 1, system IxRS przypisał chorych z ekspozycją na inhibitory TNF-alfa do kohorty 2. Chorzy bez wcześniejszej ekspozycji na inhibitory TNF-alfa kontynuowali randomizację w kohorcie 1 aż do zamknięcia naboru;</li> <li>w kohorcie 2 chorzy otrzymywali OZA w tej samej dawce w sposób niezaślepiony. Po zamknięciu naboru do badania chorzy bez wcześniejszej ekspozycji na inhibitory TNF-alfa, byli przypisywani do kohorty 2. Odsetek chorych z ekspozycją na inhibitory TNF-alfa był ograniczony do 50% w kohorcie 2;</li> </ul> <p><u>Faza podtrzymująca</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy leczeni OZA, u których wystąpiła odpowiedź kliniczna<sup>85</sup> w 10. tygodniu kwalifikowali się do ponownej randomizacji, w stosunku 1:1, do otrzymywania OZA lub PLC w sposób podwójnie zaślepiony do 52 tygodnia (okres podtrzymywania). Kohortę 2 uwzględniono w celu zwiększenia liczby chorych z odpowiedzią, którzy byłoby dostępni do randomizacji w fazie podtrzymującej badania;</li> <li>chorzy, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej w okresie indukcji mogli wziąć udział w otwartym przedłużeniu w 10. tygodniu, podczas gdy chorzy w okresie leczenia podtrzymującego mogli przystąpić do kontynuacji badania w 52. tygodniu lub po nawrocie choroby<sup>86</sup>;</li> </ul> <p><b>Zaślepienie:</b> podwójne;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> placebo było wizualnie dopasowane do ozanimodu;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> z badania utracono łącznie z 301 (29,7%) z 1 012 włączonych chorych, w tym:</p> <p><u>Faza indukcyjna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kohorta 1 w grupie OZA: 28 (6,5%) z 429 chorych: 11 (2,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 10 (2,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (0,9%) z powodu braku skuteczności leczenia, 2 (0,5%) z powodu naruszenia protokołu badania, 1 (0,2%) z innych powodów;</li> <li>kohorta 1 w grupie PLC: 24 (11,1%) z 216 chorych: 10 (4,6%) z powodu braku skuteczności leczenia, 8 (3,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 6 (2,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>kohorta 2 w grupie OZA: 43 (11,7%) z 367 chorych: 20 (5,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 12 (3,3%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 9 (2,5%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 1 (0,3%) z powodu decyzji lekarza i innych powodów;</li> </ul>

<sup>85</sup> definiowana jako zmniejszenie całkowitego wyniku Mayo o  $\geq 3$  punkty i  $\geq 30\%$  w stosunku do wartości początkowych lub trójskładowego wyniku Mayo o  $\geq 2$  punkty i  $\geq 35\%$  względem wartości początkowych, jak również jako zmniejszenie wyniku w podskali krwawienia z odbytnicy o  $\geq 1$  punkt lub całkowitego wyniku dla skali krwawienia z odbytnicy o  $\leq 1$  punkt

<sup>86</sup> definiowanym jako częściowy wynik w skali Mayo (tj. wynik podskali krwawienia z odbytu, podskali częstości stolca i podskali ogólnej oceny lekarza) wynoszący  $\geq 4$  punkty lub wzrost o  $\geq 2$  punkty od 10. tygodnia, a także wynik w podskali endoskopii wynoszący  $\geq 2$  punkty

**True North (Sandborn 2021), True North (Sandborn 2021)\_protokół**

**Faza podtrzymująca<sup>87</sup>**

- kohorta 1 w grupie OZA→PLC: 103 (45,4%) z 227 chorych: 77 (33,9%) z powodu nawrotu choroby, 13 (5,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 5 (2,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych, po 3 (1,3%) z powodu braku skuteczności leczenia oraz włączenia do przedłużenia badania, 2 (0,9%) z innych powodów;
- kohorta 1 w grupie PLC→PLC: 24 (34,8%) z 69 chorych: 20 (29,0%) z powodu nawrotu choroby, 2 (2,9%) z powodu włączenia do przedłużenia badania, po 1 (1,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i innych powodów;
- kohorta 2 w grupie OZA→OZA: 46 (20,0%) z 230 chorych: 31 (13,5%) z powodu nawrotu choroby, 7 (3,0%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (1,3%) z powodu włączenia do przedłużenia badania, po 2 (0,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych oraz braku skuteczności leczenia, 1 (0,4%) z innych powodów;

**Skala Jadad:** 5/5;

**Wyniki dla populacji ITT:** tak, analizy skuteczności przeprowadzono dla zmodyfikowanej populacji ITT (mITT), obejmującej wszystkich chorych, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę OZA lub PLC. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa podsumowano opisowo dla populacji bezpieczeństwa tj., dla wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę OZA lub PLC;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;

**Sponsor:** Bristol Myers Squibb;

**Liczba ośrodków:** 285 w 30 krajach;

**Okres obserwacji:** okres przesiewowy trwający do 5 tyg., 10-tyg. okres indukcji, faza podtrzymująca badania (do 52 tyg.)<sup>88</sup>;

**Analiza statystyczna:** analizy statystyczne dla punktów końcowych skuteczności w okresie indukcji przeprowadzono tylko w kohorcie 1. Remisję kliniczną analizowano za pomocą dwustronnego testu Cochran–Mantela–Haenszela przy poziomie istotności 5%, z uwzględnieniem stratyfikacji w zależności od stosowania glikokortykosteroidów podczas badania przesiewowego i wcześniejszego stosowania inhibitorów TNF-alfa w okresie indukcji (10. tydz.) oraz wg do stanu remisji klinicznej w 10. tyg. i stosowania glikokortykosteroidów w 10. tyg. w okresie podtrzymującym (tydzień 52).

Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe oceniano za pomocą dwustronnego testu Cochran–Mantela–Haenszela, zgodnie z górną określoną hierarchiczną procedurą testową w celu kontroli ogólnego poziomu błędów typu I dla punktów końcowych (przy  $\alpha=0,05$ ). Jeśli wynik dla pierwszorzędnego punktu końcowego w każdym okresie był istotny, kluczowe drugorzędowe punkty końcowe analizowano po kolei, aż nie osiągnięto 5% poziomu istotności, po czym wszystkie kolejne drugorzędowe punkty końcowe uznawano za eksploracyjne.

W przypadku punktów końcowych, które nie zostały uwzględnione w testowaniu hierarchicznym, zgłaszano oszacowania punktowe z 95% przedziałami ufności, bez wartości p. Przedziały ufności nie zostały dostosowane do wielokrotnych porównań i nie powinny być wykorzystywane do wnioskowania o ostatecznych efektach leczenia. Chorych z brakującymi danymi dotyczącymi skuteczności traktowano jako tych, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie.

Analizy wrażliwości przeprowadzono dla pierwszorzędnymi i pierwszymi kluczowymi drugorzędnymi punktami końcowymi z wykorzystaniem analizy zaobserwowanych przypadków oraz z zastosowaniem wielokrotnej imputacji.

Obliczono, że próba 600 chorych (przydzielonych losowo w stosunku 2:1 w kohorcie 1 w okresie indukcji) zapewniłaby co najmniej 90% mocy do wykrycia różnicy między grupami wynoszącej 10 punktów procentowych w częstości występowania remisji klinicznej w okresie indukcji. Kohorta 2 (z zaplanowaną próbą 300 chorych) została wykorzystana w celu zapewnienia włączenia do badania 400 chorych w fazie podtrzymującej, przy czym w badaniu uzyskano 90% mocy dla pierwszorzędnego punktu końcowego.

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

<sup>87</sup> 9 (2,1%) z 429 chorych z kohorty 1 grupy OZA, 3 (1,4%) z 216 z chorych z kohorty 1 grupy PLC, oraz 21 (5,7%) z 367 chorych z kohorty 2 grupy OZA nie kontynuowało leczenia

<sup>88</sup> w publikacji przedstawiono wyniki dla fazy indukcji i podtrzymania

**True North (Sandborn 2021), True North (Sandborn 2021)\_protokół**

- wiek 18-75 lat;
  - aktywne WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (zdefiniowane jako całkowita punktacja w skali Mayo 6-12 pkt.<sup>89</sup>, z wynikiem endoskopowym  $\geq 2$ , wynikiem dla krwawienia z odbytu  $\geq 1$  oraz wynikiem dla częstotliwości stolca  $\geq 1$ );
  - rozpoznanie WZJG co najmniej 3 mies. przed pierwszym podaniem leku. Rozpoznanie potwierdzone klinicznie i endoskopowo oraz histopatologicznie<sup>90</sup>;
  - potwierdzenie rozprzestrzenienia WZJG o  $\geq 15$  cm od krawędzi odbytu, określone w endoskopii na początku badania (sigmoidoskopia elastyczna lub kolonoskopia);
  - stałe dawki aminosalicylanów (np. mesalamina, sulfasalazyna, olsalazyna, balsalazyd) lub glikokortykosteroidów<sup>91</sup> przyjmowanych doustnie (prednizon w dawce  $\leq 20$  mg na dobę lub budezonid) lub obie przez co najmniej 2 tyg. przed endoskopią przesiewową oraz kontynuowane w tej samej dawce przez cały czas trwania fazy indukcji;
  - przejście kolonoskopii (lub wyrażenie gotowości poddania się kolonoskopii podczas badań przesiewowych):
    - w czasie ostatnich 2 lat w celu przeprowadzenia badań przesiewowych w kierunku dysplazji (o ile nie zalecono inaczej w lokalnych i krajowych wytycznych), jeśli chory miał lewostronne zapalenie jelita grubego trwające  $>12$  lat lub całkowite/rozległe zapalenie jelita grubego trwające  $>8$  lat;
    - w czasie ostatnich 5 lat, do badań przesiewowych w kierunku polipów, jeśli chory był w wieku  $>45$  lat;
  - doustne aminosalicylany lub kortykosteroidy, powinny zostać odstawione na co najmniej 2 tygodnie przed endoskopią stosowaną do początkowej oceny w skali Mayo;
    - udokumentowana obecność przeciwciał IgG przeciwko wirusowi *Varicella zoster* lub pełne szczepienie co najmniej 30 dni przed randomizacją;
    - kobiety w wieku rozrodczym<sup>92</sup> musiały stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji<sup>93</sup> przez cały okres trwania badania, aż do zakończenia 90-dniowej wizyty kontrolnej dotyczącej bezpieczeństwa. Za wysoce skuteczne metody antykoncepcji uznano te, które same lub w połączeniu skutkują wynikiem wskaźnika niepowodzenia Pearl'a  $<1\%$  rocznie:
      - złożona antykoncepcja hormonalna (zawierająca estrogen i progestagen), doustna, dopochwowa lub przezskórna antykoncepcja hormonalna zawierająca wyłącznie progestagen, związana z hamowaniem owulacji, doustna, wstrzykiwana lub wszczepialna;
      - wkładka wewnątrzmaciczna;
      - wewnątrzmaciczny system uwalniający hormony;
      - obustronna niedrożność jajowodów;
      - partner po wazektomii;
      - całkowita abstynencja seksualna;
- Kryteria wykluczenia:**
- brak odpowiedzi na leczenie indukcyjne co najmniej 2 lekami biologicznymi zatwierdzonymi do leczenia WZJG (np. inhibitory TNF-alfa lub wedolizumab);
  - rozległe zapalenie jelita grubego o ciężkim nasileniu stwierdzone na podstawie:
  - orzeczenia lekarza, że chory prawdopodobnie będzie wymagał kolektomii lub ileostomii w czasie 12 tygodni od wizyty początkowej;
  - obecne lub niedawne (w czasie 3 miesięcy) dowody na piorunujące zapalenie okrężnicy, toksyczne rozdęcie okrężnicy lub perforację jelita;

<sup>89</sup> każda z podkategorii oceniana w skali od 0 do 3, następnie zsumowana, w celu uzyskania całkowitego wyniku Mayo 0-12; wyższe wyniki wskazują na większą aktywność WZJG

<sup>90</sup> endoskopia i histopatologia mogły zostać wykonane podczas badania przesiewowego, jeśli nie było dostępu do wcześniejszych wyników

<sup>91</sup> dawka glikokortykoidu musiała zostać zmniejszona, gdy chory wszedł w okres leczenia podtrzymującego

<sup>92</sup> Kobiety w wieku  $\geq 12$  lat lub po pierwszej miesiączce, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej, oraz które nie przeszły histerektomii (chirurgiczne usunięcie macicy) lub obustronnego wycięcia jajników (chirurgiczne usunięcie obu jajników) lub nie są po menopauzie przez co najmniej 24 kolejne miesiące (tj. miały miesiączkę w dowolnym momencie w czasie ostatnich 24 kolejnych miesięcy)

<sup>93</sup> Okresowa abstynencja (metody kalendarzowe, objawowo-termiczne, poowulacyjne), stosunek przerywany (*coitus interruptus*), środki plemnikobójcze (jako jedyne) i brak miesiączki w okresie laktacji nie były akceptowalnymi metodami antykoncepcji

**True North (Sandborn 2021), True North (Sandborn 2021)\_protokół**

- klinicznie istotne choroby sercowo-naczyniowe w tym:
  - niedawno (w czasie ostatnich 6 miesięcy) przebyty zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, udar mózgu, przemijający napad niedokrwienności, zdekompensowana niewydolność serca wymagająca hospitalizacji, niewydolność serca klasy III/IV, zespół chorego węzła zatokowego lub nieleczony bezdech senny o ciężkim nasileniu;
  - wydłużony skorygowany odstęp QT (QTc >450 ms u mężczyzn, >470 ms u kobiet) lub dodatkowe ryzyko wydłużenia odstępu QT (np. hipokaliemia, hipomagnezemia, wrodzony zespół długiego QT);
  - tętno spoczynkowe <55 uderzeń na minutę podczas pomiaru parametrów życiowych w ramach badania fizykalnego podczas badania przesiewowego;
    - cukrzyca typu 1 w wywiadzie lub niekontrolowana cukrzyca typu 2 z HbA1c >9% lub chorzy z cukrzycą z istotnymi chorobami współistniejącymi, tj. retinopatia lub nefropatia;
    - aktywne zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze (z wyjątkiem grzybiczych zakażeń łożyska paznokci, drobnych zakażeń górnych dróg oddechowych i drobnych zakażeń skóry), zakażenie prątkami (w tym gruźlica lub nietypowa choroba prątkowa) lub jakiegokolwiek poważne zakażenie, które wymagały hospitalizacji lub leczenia antybiotykami dożylnymi w czasie 30 dni od badania przesiewowego lub stosowania doustnych antybiotyków w czasie 14 dni od badania przesiewowego;
    - nawracające lub przewlekłe zakażenie np. zapalenie wątroby typu A, B lub C, wirus HIV (nawracające zakażenia dróg moczowych były dozwolone);
    - choroba nowotworowa w wywiadzie, w tym guzy lite i nowotwory hematologiczne (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego i raka płaskonabłonkowego *in situ* skóry lub szyjki macicy, które zostały wycięte i zostały wyleczone) lub dysplazja błony śluzowej okrężnicy;
    - historia nadużywania alkoholu lub narkotyków w czasie ostatniego roku przed randomizacją;
    - występowanie w przeszłości lub obecnie czynny pierwotny lub wtórny niedobór odporności;
    - zapalenie błony naczyniowej oka lub obrzęk plamki żółtej w wywiadzie (w czasie ostatniego roku);
    - rozległe zapalenie jelita grubego o ciężkim nasileniu na podstawie:
- orzeczenia lekarza, że chory prawdopodobnie będzie wymagał kolektomii lub ileostomii w czasie 12 tygodni od wizyty początkowej;
- aktualnych lub niedawnych (w czasie 3 miesięcy) dowodów na piorunujące zapalenie okrężnicy, toksyczne rozdęcie okrężnicy lub perforację jelita;
- rozpoznanie choroby Leśniowskiego-Crohna lub nieokreślonego zapalenia okrężnicy lub obecność lub historia przetoki zgodnej z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub mikroskopowego zapalenia okrężnicy lub popromiennego zapalenia okrężnicy lub niedokrwiennego zapalenia okrężnicy;
- pozytywny wynik badania kału na obecność patogenów (komórki jajowe i pasożyty, bakterie) lub dodatni wynik testu na obecność toksyny wytwarzanej przez *Clostridioides difficile* podczas badania przesiewowego<sup>94</sup>;
- ciąża, laktacja lub dodatni wynik β-hCG w surowicy mierzony podczas badania przesiewowego;
- istotne klinicznie schorzenia wątroby, neurologiczne, płucne, okulistyczne, endokrynologiczne, psychiatryczne lub inne poważne schorzenia ogólnoustrojowe utrudniające przestrzeganie protokołu lub interpretację badania lub które mogłyby stanowić zagrożenie dla chorego w związku z udziałem w badaniu;
- leczenie lekiem biologicznym w czasie 8 tygodni lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który z nich był krótszy) przed randomizacją;
- historia leczenia lekiem eksperymentalnym w czasie 5 okresów półtrwania przed randomizacją;
- historia leczenia kwasem 5-aminosalicylowym lub kortykosteroidami doodbytniczo w czasie 2 tygodni od endoskopii przesiewowej lub stosowanie leków zmniejszających motorykę tj. difenoksylat/atropina podczas badań przesiewowych;
- otrzymanie żywej szczepionki lub żywej szczepionki atenuowanej w czasie 4 tygodni przed randomizacją;
- wcześniejsze leczenie terapiami zmniejszającymi ilość limfocytów (np. Campath, anty-CD4, kladrybina, rytuksymab, okrelizumab, cyklofosfamid, mitoksantron, napromienianie całego ciała, przeszczepienie szpiku kostnego, alemtuzumab, daklizumab);
- leczenie cyklosporyną, takrolimusem, sirolimusem lub mykofenolanem mofetylu w czasie 16 tygodni od badania przesiewowego lub tofacetynybim w czasie 2 tygodni od badania przesiewowego;

<sup>94</sup> badanie kału na obecność *C. difficile* metodą PCR (reakcja łańcuchowa polimerazy) w celu wykluczenia wyników fałszywie dodatnich. W przypadku pozytywnego wyniku chorzy powinni zostać poddani leczeniu i ponownie przetestowani. Udokumentowanie negatywnego wyniku testu na patogeny (jaja i pasożyty, bakterie) było wymagane w czasie 60 dni od 1. dnia badania

**True North (Sandborn 2021), True North (Sandborn 2021)\_protokół**

- wcześniejsze leczenie D-penicylaminą, leflunomidem lub talidomidem, natalizumabem, fingolimodem lub etrasimodem;
- historia leczenia dożylną immunoglobuliną lub plazmaferezą w czasie 3 miesięcy przed randomizacją;
- planowane jednoczesne leczenie środkami immunosupresyjnymi (np. azatiopryna (AZA), 6-merkaptopuryna (6-MP) lub metotreksat) po randomizacji<sup>95</sup>;
- przewlekłe stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ)<sup>96</sup>;
- leczenie lekami przeciw arytmicznymi klasy Ia lub klasy III lub leczenie  $\geq 2$  lekami w skojarzeniu, o których wiadomo, że wydłużają odstępek PQ;
- afereza w czasie 2 tygodni od randomizacji;
- leczenie inhibitorami białka oporności raka piersi (np. cyklosporyna, eltrombopag);
- leczenie którymkolwiek z następujących leków:
- inhibitory CYP2C8 (np. gemfibrozil lub klopidogrel) i induktorami (np. ryfampicyna) w momencie randomizacji;
- inhibitory monoaminooksydazy (np. selegilina, fenelzyna) dwa tygodnie przed randomizacją;

ametry laboratoryjne:

- kreatynina w surowicy  $>1,4$  mg/dl u kobiet lub  $>1,6$  mg/dl u mężczyzn;
- zaburzenia czynności wątroby lub utrzymujące się podwyższenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej lub aminotransferaza alaninowa  $>2 \times \text{GGN}$  lub bilirubina bezpośrednia  $>1,5 \times \text{GGN}$ ;
- liczba płytek krwi  $<100\ 000/\mu\text{l}$ ;
- poziom hemoglobiny  $<8,0$  g/dl;
- stężenie neutrofilii  $<1\ 500/\mu\text{l}$ ;
- bezwzględna liczba białych krwinek  $<3\ 500/\mu\text{l}$ ;
- bezwzględna liczba limfocytów  $<800/\mu\text{l}$ ;
- EKG wykazujący jakiegokolwiek istotne klinicznie nieprawidłowości;
- objętość wydechuowa pierwszosekundowa (FEV1) lub natężona pojemność życiowa (FVC)  $<70\%$  wartości przewidywanych w momencie badania przesiewowego;

**Dane demograficzne**

Parametr	Kohorta 1		Kohorta 2	
	OZA	PLC	OZA	
Liczba chorych	429	216	367	
Mężczyźni, n (%)	245 (57,1)	143 (66,2)	214 (58,3)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	41,4 (13,5)	41,9 (13,6)	42,1 (13,7)	
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	25,4 (5,5)	25,1 (4,5)	25,9 (5,8)	
Czas od rozpoznania WZJG, średnia (SD) [lata]	6,9 (6,6)	6,8 (7,0)	7,9 (7,4)	
Postać WZJG, n (%)	Lewa strona okrężnicy	268 (62,5)	134 (62,0)	237 (64,6)
	Rozległy	161 (37,5)	82 (38,0)	130 (35,4)
Wynik Mayo, średnia (SD)	Całkowity*	8,9 (1,5)	8,9 (1,4)	9,1 (1,5)
	Trójskładnikowy**	6,6 (1,2)	6,6 (1,2)	6,8 (1,3)
Kalprotektyna w kale, mediana (zakres) [μg/g]	1 080 (399; 2 532)	1 350 (345; 3 075)	1 260 (421; 2 881)	
Białko C-reaktywne, mediana (zakres) [mg/l]	4,0 (1,0; 9,0)	5,0 (2,0; 12,0)	5,0 (2,0; 11,0)	

<sup>95</sup> chorzy otrzymujący AZA, 6-MP lub metotreksat podczas badania przesiewowego muszą przerwać leczenie tymi lekami przed randomizacją

<sup>96</sup> dozwolone było okazjonalne stosowanie NLPZ i acetaminofenu (np. bóle głowy, zapalenie stawów, bóle mięśni lub skurcze menstruacyjne) oraz aspiryny do 325 mg/dzień



True North (Sandborn 2021), True North (Sandborn 2021)_protokół						
Leczenie wspomagające, n (%)	Glikokortykosteroidy ogólnoustrojowe		119 (27,7)	70 (32,4)	124 (33,8)	
	Budezonid		19 (4,4)	13 (6,0)	23 (6,3)	
	Doustne aminosalicylany		374 (87,2)	182 (84,3)	315 (85,8)	
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Glikokortykosteroidy		322 (75,1)	162 (75,0)	286 (77,9)	
	Immunomodulatory		174 (40,6)	93 (43,1)	166 (45,2)	
	Doustne aminosalicylany		418 (97,4)	210 (97,2)	362 (98,6)	
	Wedolizumab		71 (16,6)	38 (17,6)	93 (25,3)	
	Tofacytynib		3 (0,7)	4 (1,9)	13 (3,5)	
	Inhibitory TNF-alfa***	Ogółem		130 (30,3)	65 (30,1)	159 (43,3)
		Pierwotny brak odpowiedzi		49 (37,7)/N=130	21 (32,3)/N=65	60 (37,7)/N=159
		Wtórny brak odpowiedzi		84 (64,6)/N=130	42 (64,6)/N=65	109 (68,6)/N=159
Wedolizumab przyjmowany wcześniej		62 (47,7)/N=130	29 (44,6)/N=65	88 (55,3)/N=159		
<b>W publikacji przedstawiono INTERWENCJA</b>						
<b>Interwencja badana:</b>						
<u>Faza indukcji:</u>						
<p><b>Kohorta 1:</b> OZA podawany doustnie raz na dobę. W celu zminimalizowania ryzyka bradykardii stosowano 7-dniowy okres zwiększania dawki OZA doustnie – rozpoczynający się od 0,25 mg/dobę w dniach 1.–4. i przechodzący do 0,5 mg/dobę w dniach 5.–7., następnie 1 mg/dobę przez 9 tygodni.</p> <p><b>Kohorta 2:</b> OZA podawany doustnie raz na dobę w 7-dniowym schemacie zwiększania dawki – rozpoczynając od 0,25 mg w dniach 1.- 4. przechodząc do dawki 0,5 mg w dniach 5. – 7 , a następnie 1 mg począwszy od dnia 8, przez 9 tygodni.</p>						
<u>Faza leczenia podtrzymującego:</u>						
OZA podawany doustnie w dawce 1 mg raz na dobę przez 42 tygodnie.						
<p><b>Leczenie wspomagające:</b> modulatory S1P w czasie pierwszych kilku godzin po podaniu OZA. Glikokortykosteroidy ogólnoustrojowe (prednizon w dawce ≤20 mg na dobę lub jego odpowiednik podawany w stałej dawce przez co najmniej 2 tygodnie przed endoskopią przesiewową), budezonid (podawany w stałej dawce przez co najmniej 2 tygodnie przed badaniem przesiewowym), doustne aminosalicylany( np. mesalamina, sulfasalazyna, olsalazyna, balsalazyd) w stałej dawce terapeutycznej przez co najmniej 3 tygodnie przed endoskopią przesiewową);</p>						
<b>Interwencja kontrolna:</b>						
<b>Kohorta 1:</b>						
<u>Faza indukcji:</u>						
<p>PLC doustnie raz na dobę przez okres 10 tygodni z dopasowanym zwiększaniem dawki w dniach od 1.-7. Chorzy, u których wystąpiła odpowiedź kliniczna podczas otrzymywania PLC pod koniec fazy indukcji, nadal otrzymywali PLC w sposób zaślepiiony w fazie podtrzymywania.</p>						
<u>Faza leczenia podtrzymującego:</u>						
PLC podawane doustnie w dawce 1 mg raz na dobę przez 42 tygodnie.						
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>						
<b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie</b>						
<u>Porównanie bezpośrednie:</u>						
<u>Leczenie indukcyjne:</u>						
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>pierwszorządowe:</b></li> </ul>						

**True North (Sandborn 2021), True North (Sandborn 2021)\_protokół**

- remisja kliniczna (na podstawie 3-składnikowej skali Mayo. Remisję kliniczną zdefiniowano jako wynik podskali krwawienia z odbytu=0; wynik podskali częstości wypróżnień  $\leq 1$ , z redukcją wyniku  $\geq 1$  pkt w stosunku do wartości początkowej; oraz wynik podskali endoskopowej  $\leq 1$  (zakres punktacji skal 0-3, wyższy wynik oznacza cięższą chorobę);
- **drugorzędowe:**
  - odpowiedź kliniczna (na podstawie 3-składnikowej skali Mayo);
  - poprawa endoskopowa (zdefiniowana jako wynik podskali endoskopowej  $\leq 1$  bez kruchości);
  - wygojenie błony śluzowej (poprawa endoskopowa + remisja histologiczna, zdefiniowana jako wynik podskali endoskopowej  $\leq 1$  i wynik Geboesa  $< 2,0$  (zakres punktacji 0-5,4, wyższy wynik oznacza cięższy stan zapalny));
- **dotatkowe:**
  - remisja kliniczna (na podstawie 4-składnikowej skali Mayo);
  - odpowiedź kliniczna (na podstawie 4-składnikowej skali Mayo);
  - remisja histologiczna;
  - częstość występowania wyniku indeksu Geboesa wynoszącego  $\leq 3,1$  i  $\leq 1,1$ ;
  - częstość występowania wyniku podskali endoskopowej  $< 1$ ;
  - jakość życia.
- **profil bezpieczeństwa:**
  - zgony;
  - ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. *serious adverse event*);
  - zdarzenia niepożądane (AE, ang. *adverse event*);
  - zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI, ang. *adverse events of special interest*).

**Leczenie podtrzymujące:**

- **pierwszorzędowe:**
  - remisja kliniczna (na podstawie 3-składnikowej skali Mayo. Remisję kliniczną zdefiniowano jako wynik podskali krwawienia z odbytu=0; wynik podskali częstości wypróżnień  $\leq 1$ , z redukcją wyniku  $\geq 1$  pkt w stosunku do wartości początkowej; oraz wynik podskali endoskopowej  $\leq 1$  (zakres punktacji skal 0-3, wyższy wynik oznacza cięższą chorobę);
- **drugorzędowe:**
  - odpowiedź kliniczna (na podstawie 3-składnikowej skali Mayo);
  - poprawa endoskopowa (zdefiniowana jako wynik podskali endoskopowej  $\leq 1$  bez kruchości);
  - trwała remisja kliniczna (remisja w 52. tygodniu w u chorych, którzy osiągnęli remisję w 10. tygodniu);
  - utrzymanie remisji klinicznej (remisja kliniczna w 52. tygodniu w podgrupie chorych z remisją w 10. tygodniu badania);
  - remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów (remisja bez stosowania glikokortykosteroidów przez  $\geq 12$  tygodni);
  - wygojenie błony śluzowej;
- **dotatkowe:**
  - remisja kliniczna (na podstawie 4-składnikowej skali Mayo);
  - odpowiedź kliniczna (na podstawie 4-składnikowej skali Mayo);
  - remisja histologiczna;
  - czas do nawrotu choroby;
  - zmiana całkowitego, częściowego i 3-składnikowego wyniku w skali Mayo;
  - jakość życia;
  - częstość występowania wyniku indeksu Geboesa wynoszącego  $\leq 3,1$  i  $\leq 1,1$ ;
  - częstość występowania wyniku podskali endoskopowej  $< 1$ ;
  - remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów wśród chorych stosujących kortykosteroidy w 10 tyg.;
- **profil bezpieczeństwa:**
  - zgony;
  - ciężkie zdarzenia niepożądane;
  - zdarzenia niepożądane;
  - zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.

**Porównanie pośrednie (NMA):**

**Leczenie indukcyjne i podtrzymujące:**

- odpowiedź kliniczna;
- remisja kliniczna;

**True North (Sandborn 2021), True North (Sandborn 2021)\_protokół**

- poprawa endoskopowa;
- profil bezpieczeństwa (ciężkie zdarzenia niepożądane, ciężkie zakażenia, zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia).

**Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie**

Porównanie bezpośrednie:

- punkty końcowe dotyczące farmakodynamiki i farmakokinetyki (np. zmiana stężenia kalprotektyny, zmiana stężenia ALC (ang. *absolute lymphocyte count* – bezwzględna liczba limfocytów);
- zmiana wyniku w skali krwawienia z odbytu, liczba chorych wymagających hospitalizacji w okresie podtrzymania z powodu działań niepożądanych związanych z WZJG (analiza *post hoc*);
- wykorzystanie zasobów ochrony zdrowia (w dokumencie *EMA 2021* podano jedynie informację, że niska liczba wizyt u lekarza, wizyt w szpitalnych izbach przyjęć/oddziałach ratunkowych i niska liczba hospitalizacji w okresie podtrzymania utrudniała wnioskowanie o różnicach w wykorzystaniu zasobów ochrony zdrowia pomiędzy grupą stosującą OZA a grupą otrzymującą PLC).

Porównanie pośrednie (NMA):

- nie uwzględniono punktów końcowych innych niż odpowiedź kliniczna, remisja kliniczna, poprawa endoskopowa oraz wybrane wcześniej punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe zbieżne między włączonymi badaniami, które mogły zostać poddane metaanalizie. Zasady analizy statystycznej opisano w rozdziale 4.9.

\*całkowita punktacja Mayo definiowana jako suma wyniku podskali krwawienia z odbytu, podskali częstości oddawania stolca, podskali ogólnej oceny lekarza i podskali endoskopii. Wyniki mieszczą się w zakresie 0-12 (każda kategoria oceniana jest w skali 0-3), wyższe wyniki wskazują na większą aktywność choroby. Punktacja została oceniona przez centralnego badacza

\*\*trzykrotnikowa punktacja Mayo definiowana jako suma wyniku podskali krwawienia z odbytu, podskali częstości stolca i podskali endoskopii. Wyniki mieszczą się w zakresie 0-9 (każda kategoria oceniana w skali 0-3), wyższe wyniki wskazują na większą aktywność choroby. Punktacja została oceniona przez centralnego badacza

\*\*\*dane pochodziły z formularzy kazuistycznych. Chorzy mogli być zaklasyfikowani do więcej niż jednej kategorii, jeśli otrzymali >1 wcześniejszą terapię inhibitorami TNF-alfa i mieli inną odpowiedź na każdą terapię. Pierwotny brak odpowiedzi zdefiniowano jako objawy przedmiotowe i podmiotowe przewlekłej aktywnej choroby pomimo odpowiedniego leczenia indukcyjnego inhibitorami TNF-alfa. Wtórny brak odpowiedzi definiowano jako nawrót objawów podczas leczenia podtrzymującego po osiągnięciu wcześniejszej korzyści klinicznej

## 8.11. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 82.

**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – porównanie bezpośrednie**

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<b>Opracowania wtórne</b>			
<i>Choi 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego wg Cook	Choi D., Stewart A.P., Bhat S., <i>Ozanimod: A First-in-Class Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulator for the Treatment of Ulcerative Colitis</i> , Ann Pharmacother. 2021, 10600280211041907
<i>Lucaciu 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego wg Cook	Lucaciu L.A., Seicean R., Seicean A., <i>Small molecule drugs in the treatment of inflammatory bowel diseases: which one, when and why? - a systematic review</i> , Eur J Gastroenterol Hepatol. 2020, 32(6): 669-677

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Shukla 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego wg Cook	Shukla T., Sands B.E., <i>Novel Non-biologic Targets for Inflammatory Bowel Disease</i> , Curr Gastroenterol Rep. 2019, 21(5): 22
<i>Vetter 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego wg Cook	Vetter M., Neurath M.F., <i>Emerging oral targeted therapies in inflammatory bowel diseases: opportunities and challenges</i> , Therap Adv Gastroenterol. 2017, 10(10): 773-790
<i>White 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego wg Cook	White J.R., Phillips F., Monaghan T. i in., <i>Review article: novel oral-targeted therapies in inflammatory bowel disease</i> , Aliment Pharmacol Ther. 2018, 47(12): 1610-1622
<b>Publikacje pierwotne</b>			
<i>Colombel 2021_ab</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący analizy <i>pooled</i> przeprowadzonej w populacji chorych na WZJG oraz SM. W publikacji przedstawiono wyniki łącznie dla chorych na WZJG i SM.	Colombel J.-F., Charles L., Petersen A. i in., <i>Safety of concurrent administration of ozanimod and serotonergic antidepressants in patients with ulcerative colitis</i> , United European Gastroenterology Journal 2021, 9: SUPPL 8 (526-527)
<i>Danese 2021_ab</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący analizy <i>pooled</i> przeprowadzonej w populacji chorych na WZJG oraz SM. W publikacji przedstawiono wyniki łącznie dla chorych na WZJG i SM.	Danese S., Wolf D.C., Alekseeva O. i in., <i>Long-term safety of ozanimod in patients with moderately to severely active ulcerative colitis (UC) and relapsing multiple sclerosis (RMS) studies</i> , United European Gastroenterology Journal 2021, 9(Suppl 8): 527-528
<i>Dubinsky 2021_ab</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w którym analizowaną populację stanowili chorzy biorący udział w badaniu <i>True North</i> , włączonym uprzednio do niniejszego raportu. Brak dodatkowych informacji względem publikacji pełnotekstowej.	Dubinsky M.C., Betts K.A., LaPensee K. i in., <i>Comparative efficacy and safety of ozanimod vs adalimumab and vedolizumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis</i> , Am J Gastroenterol. 2021, 116: SUPPL (S314-)
<i>Frohna 2016_ab</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w którym przedstawiono wyniki łącznie dla chorych na WZJG i SM.	Frohna P., Olson A., Cravets M. i in., <i>Clinical safety of the novel, selective s1p receptor modulator, ozanimod, from phase 2 trials in relapsing multiple sclerosis (radiance) and moderate to severe ulcerative colitis (touchstone)</i> , Neurology 2016, 86:16 SUPPL. 1
<i>Jairath 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>TOUCHSTONE</i> zawierająca ocenę wiarygodności i czułości histologicznych wskaźników aktywności WZJG. Badanie <i>TOUCHSTONE</i> nie zostało	Jairath V., Peyrin-Biroulet L., Zou G. i in., <i>Responsiveness of histological disease activity indices in ulcerative colitis: a post hoc analysis using data from the TOUCHSTONE randomised controlled trial</i> , Gut. 2019, 68(7): 1162-1168

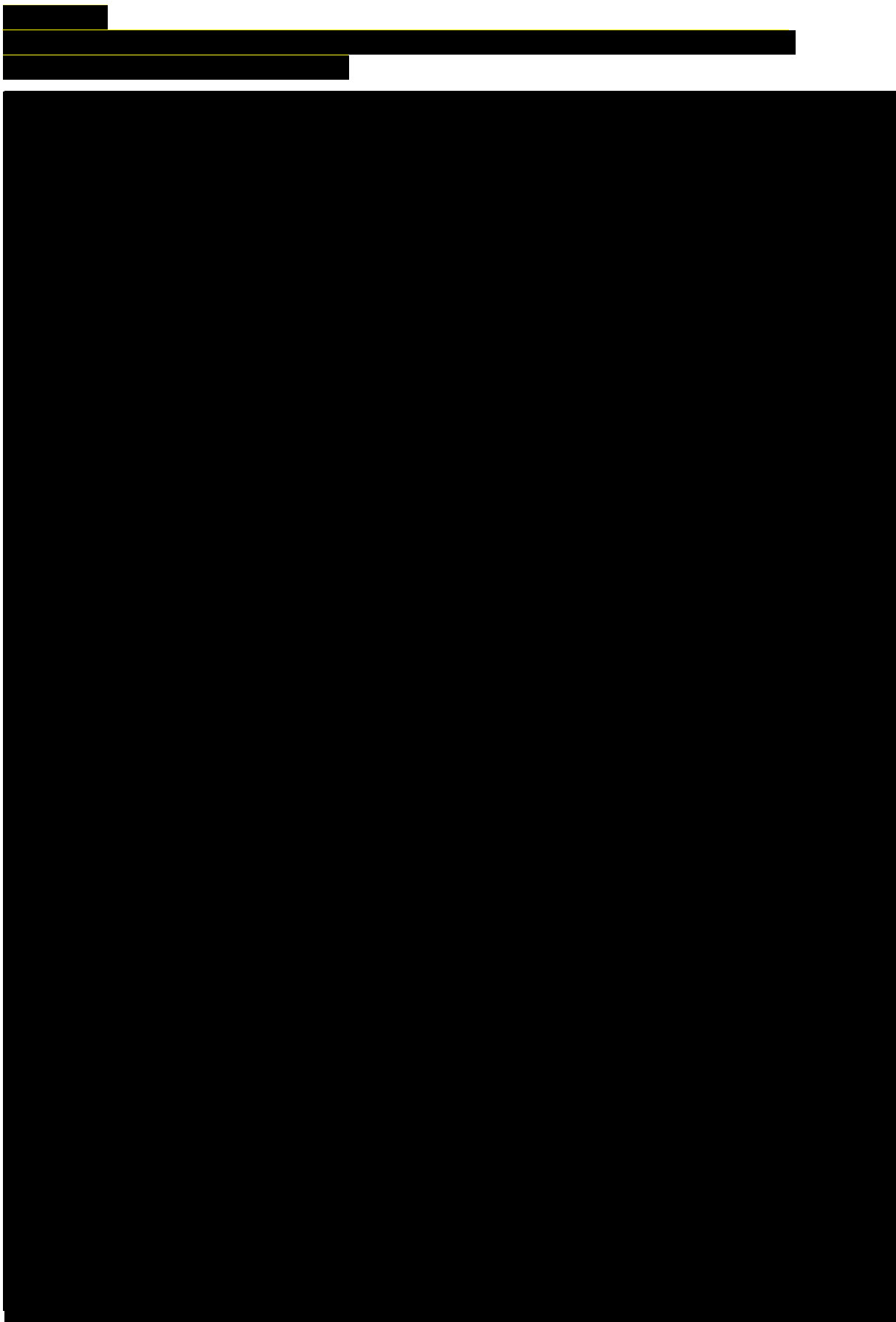
Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		włączone do niniejszej analizy.	
Millie 2021_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w którym przedstawiono wyniki łącznie dla chorych na WZJG i SM. W przypadku WZJG wyniki przedstawiono jako analizę <i>pooled</i> z dwóch badań: <i>True North</i> i <i>TOUCHSTONE</i> . Badanie nie spełnia więc kryterium włączenia do niniejszej analizy.	Millie L., Raymond C., Jonathan C. i in., <i>Ozanimod First-Dose Cardiac Effects in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis and Relapsing Multiple Sclerosis</i> , <i>Am J Gastroenterol.</i> 2021, 116(Suppl 1): S9-S10
Rubin 2021_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w którym wyniki przedstawiono jako analizę <i>pooled</i> z dwóch badań: <i>True North</i> i <i>TOUCHSTONE</i> oraz z rozszerzonej fazy badania. Badanie nie spełnia więc kryterium włączenia do niniejszej analizy.	Rubin D.T., Wolf D.C., Alekseeva O. i in., <i>Long-term safety of ozanimod in patients with moderately to severely active ulcerative colitis (UC) and relapsing multiple sclerosis (RMS) studies</i> , <i>Am J Gastroenterol.</i> 2021, 116:SUPPL (S397-)
TOUCHSTONE (Feagan 2018)_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dot. badania <i>TOUCHSTONE</i> , które nie spełnia kryteriów włączenia do niniejszej analizy.	Feagan B., Sandborn W., D'Haens G. i in., <i>Ozanimod, an oral s1p receptor modulator, is effective and well-tolerated in the long-term treatment of moderate to severe ulcerative colitis</i> , <i>Am J Gastroenterol.</i> 2018, 113(Suppl 1): S3-
TOUCHSTONE (Feagan 2018)_ab1	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dot. badania <i>TOUCHSTONE</i> , które nie spełnia kryteriów włączenia do niniejszej analizy.	Feagan B.G., Sandborn W.J., D'Haens G. i in., <i>Histological remission following ozanimod treatment is associated with concurrent clinical remission and endoscopic mucosal healing: results from the touchstone study</i> , <i>J Crohn's Colitis</i> 2018, 12(Suppl 1): S381-
TOUCHSTONE (Feagan 2019)_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dot. badania <i>TOUCHSTONE</i> , które nie spełnia kryteriów włączenia do niniejszej analizy.	Feagan B.G., Sandborn W.J., D'Haens G.R. i in., <i>Clinical remission demonstrated with oral ozanimod in the overall population and across multiple subgroups of patients with moderately to severely active ulcerative colitis in the TOUCHSTONE trial</i> , <i>Journal of Crohn's &amp; colitis</i> 2019, 13: S464-
TOUCHSTONE (Feagan 2019)_b_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dot. badania <i>TOUCHSTONE</i> , które nie spełnia kryteriów włączenia do niniejszej analizy.	Feagan B.G., Sandborn W.J., D'Haens G.R. i in., <i>CLINICAL REMISSION DEMONSTRATED WITH ORAL OZANIMOD IN THE OVERALL POPULATION AND ACROSS MULTIPLE SUBGROUPS OF PATIENTS WITH MODERATELY TO SEVERELY ACTIVE ULCERATIVE COLITIS IN THE TOUCHSTONE TRIAL</i> , <i>Gastroenterology</i> 2019, 156(6): S-1103-S-1104
TOUCHSTONE (Hanauer 2015)_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dot. badania <i>TOUCHSTONE</i> , które nie spełnia kryteriów	Hanauer S.B., Feagan B., Wolf D.C. i in., <i>A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ozanimod, an oral s1p receptor modulator, in moderate to severe ulcerative colitis: Results of the maintenance period of</i>

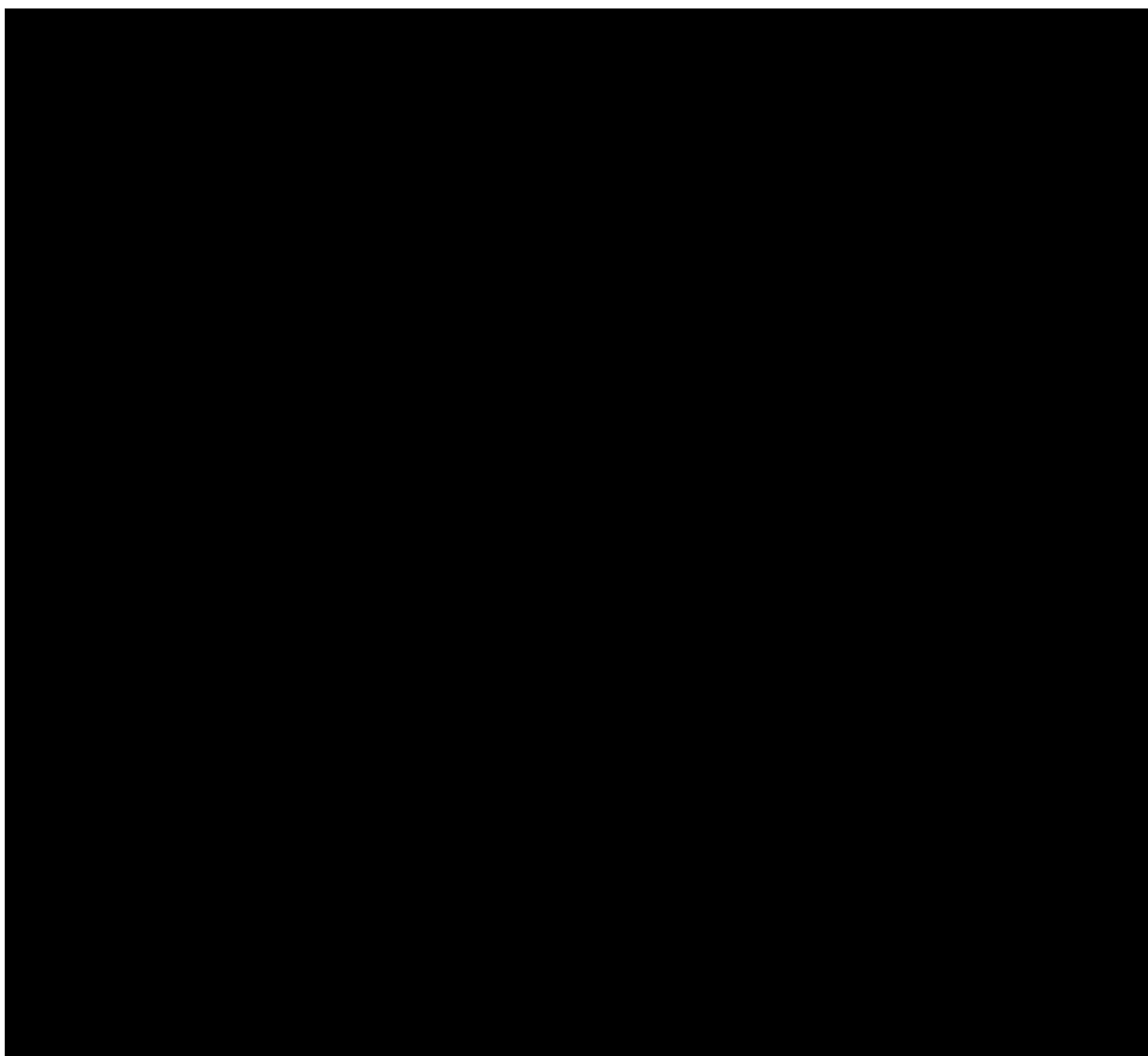
Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		włącznie do niniejszej analizy.	<i>the touchstone study</i> , American Journal of Gastroenterology 2015, 110 Supplement 1: (S783-)
<b>TOUCHSTONE (Sandborn 2015)_ab</b>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dot. badania <b>TOUCHSTONE</b> , które nie spełnia kryteriów włącznie do niniejszej analizy.	Sandborn W., Feagan B., Wolf D. i in., <i>The TOUCHSTONE study: A randomized, double-blind, placebo-controlled induction trial of an oral S1P receptor modulator (RPC1063) in moderate to severe ulcerative colitis</i> , Gastrointestinal Endoscopy 2015, 81: 5 SUPPL. 1 (AB147-)
<b>TOUCHSTONE (Sandborn 2015)_b_ab</b>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dot. badania <b>TOUCHSTONE</b> , które nie spełnia kryteriów włącznie do niniejszej analizy.	Sandborn W., Feagan B., Wolf D. i in., <i>A randomized, double-blind, placebo-controlled induction trial of an oral S1P receptor modulator (RPC1063) in moderate to severe Ulcerative Colitis: results of the Touchstone study</i> , Journal of crohn's and colitis 2015, 9: S15
<b>TOUCHSTONE (Sandborn 2016)</b>	Niewłaściwa metodyka	Badanie niespełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy – zgodnie z ChPL Zeposia® ozanimod wskazany jest u chorych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia konwencjonalnego lub biologicznego. W badaniu <b>TOUCHSTONE</b> nie stosowano tego kryterium. Dodatkowo, w badaniu tym okres indukcji wynosił 8 tyg., a nie 10., jak w badaniu rejestracyjnym dla OZA, a po leczeniu indukcyjnym nie przeprowadzono ponownej randomizacji chorych do leczenia podtrzymującego.	Sandborn W.J., Feagan B.G., Wolf D.C. i in., <i>Ozanimod Induction and Maintenance Treatment for Ulcerative Colitis</i> , N Engl J Med. 2016, 374(18): 1754-62
<b>TOUCHSTONE (Sandborn 2016)_ab</b>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dot. badania <b>TOUCHSTONE</b> , które nie spełnia kryteriów włącznie do niniejszej analizy.	Sandborn W., Feagan B.G., D'Haens G.R. i in., <i>Ozanimod induces histological response and remission: results from the touchstone study, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ozanimod, an oral s1p receptor modulator, in moderate to severe ulcerative colitis</i> , Gastroenterology 2016, 150:4 SUPPL. 1 (S183-)
<b>TOUCHSTONE (Sandborn 2016)_b_ab</b>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dot. badania <b>TOUCHSTONE</b> , które nie spełnia kryteriów włącznie do niniejszej analizy.	Sandborn W., Feagan B., D'Haens G. i in., <i>Examination of an alternative definition for clinical remission in uc: results from touchstone, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ozanimod</i> , Inflammatory Bowel Diseases 2016, 22 SUPPL. 1 (S43-)

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
TOUCHSTONE (Sandborn 2016)_c_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dot. badania TOUCHSTONE, które nie spełnia kryteriów włącznie do niniejszej analizy.	Sandborn W.J., Feagan B.G., D'Haens G.R. i in., <i>Safety and efficacy of long-term treatment with ozanimod, and oral S1P receptor modulator, in moderate to severe ulcerative colitis: touchstone extension</i> , United european gastroenterology journal 2016, 4(5): A46-
TOUCHSTONE (Sandborn 2017)_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dot. badania TOUCHSTONE, które nie spełnia kryteriów włącznie do niniejszej analizy.	Sandborn W.J., Feagan B.G., D'Haens G. i in., <i>Safety and efficacy of long-term treatment with ozanimod, an oral s1p receptor modulator, in moderate to severe ulcerative colitis: touchstone extension 2-year follow-up</i> , United european gastroenterology journal 2017, 5(5): A40-
TOUCHSTONE (Sandborn 2017)_b_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dot. badania TOUCHSTONE, które nie spełnia kryteriów włącznie do niniejszej analizy.	Sandborn W.J., Feagan B.G., D'Haens G.R. i in., <i>Histological remission is predictive of improved clinical outcomes in patients with ulcerative colitis: results from the TOUCHSTONE open-label extension</i> , Journal of crohn's & colitis 2017, 11: S9-
TOUCHSTONE (Sandborn 2018)_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dot. badania TOUCHSTONE, które nie spełnia kryteriów włącznie do niniejszej analizy.	Sandborn W.J., Feagan B.G., D'Haens G.R. i in., <i>OZANIMOD INDUCES DOSE-RESPONSIVE HISTOLOGICAL IMPROVEMENT WITH HIGH AGREEMENT WITH CLINICAL REMISSION AND ENDOSCOPIC MUCOSAL HEALING: RESULTS FROM THE TOUCHSTONE STUDY</i> , Gastroenterology 2018, 154(6): S-381-
TOUCHSTONE (Sandborn 2021)_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dot. badania TOUCHSTONE, które nie spełnia kryteriów włącznie do niniejszej analizy.	Sandborn W., Feagan B., Wolf D. i in., <i>Effect of ozanimod on fecal calprotectin and fecal lactoferrin, biomarkers of intestinal inflammation, in the phase 2 touchstone study of patients with moderate-to-severe ulcerative colitis</i> , Gastroenterology 2021, 160:3 Supplement (S8-S9)
TOUCHSTONE (William 2020)_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dot. badania TOUCHSTONE, które nie spełnia kryteriów włącznie do niniejszej analizy.	William S., Brian F., Stephen H. i in., <i>Ozanimod in Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: Long-Term Safety and Efficacy from the Phase 2 TOUCHSTONE Study 4-Year Open-Label Extension</i> , Am J Gastroenterol. 2020, 115(Suppl 1): S8
TOUCHSTONE OLE (Sandborn 2020)_ab	Niewłaściwa metodyka	Publikacja dot. przedłużonej, otwartej fazy badania TOUCHSTONE, które nie spełnia kryteriów włącznie do niniejszej analizy.	Sandborn W., Feagan B.G., Hanauer S.B. i in., <i>Long-term safety and efficacy of ozanimod in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: results from the touchstone open-label extension</i> , United european gastroenterology journal 2020, 8(8 SUPPL): 62-63
TOUCHSTONE OLE (Sandborn 2021)	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dot. badania TOUCHSTONE, które nie spełnia kryteriów włącznie do niniejszej analizy.	Sandborn W.J., Feagan B.G., Hanauer S. i in., <i>Long-Term Efficacy And Safety Of Ozanimod In Moderate-To-Severe Ulcerative Colitis: results From The Open-Label Extension Of The Randomized, Phase 2 Touchstone Study</i> , Journal of Crohn's & colitis 2021

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>True North (D'Haens 2021)_ab</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny do badania <i>True North</i> niezawierający dodatkowych wyników względem pełnego tekstu włączonego już do niniejszej analizy (zawiera wyniki dot. ALC, stanowiącej punkt końcowy z zakresu farmakokinetyki i farmakodynamik nie podlegający analizie w niniejszym raporcie).	D'Haens G., Irving P., Colombel J. i in., <i>Effect of ozanimod treatment and discontinuation on absolute lymphocyte count in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Results from a phase 3 randomized trial</i> , United European Gastroenterology Journal 2021, 9:SUPPL 8 (480-481)
<i>True North (Hudesman 2021)_ab</i>	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania <i>True North</i> , w którym analizowaną populację stanowili chorzy biorący udział w badaniu <i>True North</i> , włączonym uprzednio do niniejszego raportu, stanowiący populację chorych z Ameryki Północnej.	Hudesman D., Long M.D., Wolf D.C. i in., <i>Ozanimod for moderate-to-severe ulcerative colitis: Results from the North American population during induction and maintenance in the phase 3 true north study</i> , American Journal of Gastroenterology 2021, 116: SUPPL (S405-)
<i>True North (Jean-Frederic 2021)_ab</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny do badania <i>True North</i> niezawierający dodatkowych wyników względem pełnego tekstu włączonego już do niniejszej analizy (zawiera wyniki dot. ALC, stanowiącej punkt końcowy z zakresu farmakokinetyki i farmakodynamik nie podlegający analizie w niniejszym raporcie).	Jean-Frederic C., Geert D., Peter I. i in., <i>Effect of Ozanimod Treatment and Discontinuation on Absolute Lymphocyte Count in Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: Results from a Phase 3 Trial</i> , Am J Gastroenterol. 2021, 116(Suppl 1): S9
<i>True North (Sands 2021a)_ab</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny do badania <i>True North</i> niezawierający dodatkowych wyników względem pełnego tekstu i abstraktów uprzednio włączonych do analizy.	Sands B., Pondel M., Silver M., i in., <i>Impact of Prior Biologic Exposure on Response to Ozanimod for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis in the Phase 3 True North Study</i> , Am J Gastroenterol. 2021, 116(Suppl 1): S8
<i>True North (Subrata 2021)_ab</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny do badania <i>True North</i> niezawierający dodatkowych wyników względem pełnego tekstu i abstraktów uprzednio włączonych do analizy. W publikacji analizowano punkt końcowy dotyczący farmakodynamiki / farmakokinetyki, nie podlegający analizie w niniejszym raporcie.	Subrata G., Geert D., Vipul J. i in., <i>Ozanimod Reduced Fecal Calprotectin Levels in Patients with Ulcerative Colitis in the Phase 3 True North Study</i> , Am J Gastroenterol. 2020, 115(Suppl 1): S3







## 8.12. Skale oceny jakości badań

**Tabela 84.**  
**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 85.**  
**Skala AMSTAR 2**

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

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
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 obniżyć 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 86.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?		

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?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 87.**  
**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)?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 88.**  
**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych**

<b>SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADAŃ KLINICZNO-KONTROLNE</b>			
<b>Uwaga:</b> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
<b>Dobór próby</b>			
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	*	..... (max. ****)
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych		
	c) brak opisu		
2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*	
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	b) chorzy ze szpitala		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		
<b>Porównywalność</b>			

1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	..... (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
<b>Ekspozycja</b>			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	..... (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	..... (max. ***)
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	..... (max. ***)
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

**Tabela 89.**

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

<b>SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE</b>		
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
<b>Dobór próby</b>		
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	*
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)	
	d) nie określono metody doboru kohorty	
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*
	b) z innego środowiska (z innej populacji)	
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia	
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*
	b) ustrukturyzowany wywiad	*
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej	
	d) nie określono	
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*
	b) nie	

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

**Tabela 90.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane**

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>		
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"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
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"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
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"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>		
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"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>		
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"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>		
Inne źródła błędów	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.  Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Ryzyko niejasne</li> </ul>

**Tabela 91.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

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 <sup>2</sup> , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją





**Tabela 93.**  
**Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych**

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

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

**Tabela 94.**  
**Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań**

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul>	Tak, rozdział 3 i 4
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, 8.8
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 4.11 - 4.12 oraz 4.14.11.2 - 4.17
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdziały 3.6.2 i 4.6
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdziały 8.6 i 8.7
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, rozdziały 3.6, 4.6 i 8.11
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	

<b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</b>		
<b>Nr</b>	<b>Zadanie</b>	<b>Tak/Nie</b> 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 i 8.10
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 4.6.1 i 8.10
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 4.6.1 i 8.10
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 4.6.1 i 8.10
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 4.6.1 i 8.10
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdziały 3.6.3 i 4.7
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 4.6.1 i 8.10
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 4.6.1 i 8.10
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, rozdziały 4.11 - 4.19
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 4.21

## 9. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji .....28

Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy.....36

Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania *True North*.....39

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Tabela 11. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....114

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

---

Tabela 19. Częstość występowania remisji klinicznej – okres indukcji.....	143
Tabela 20. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej – okres indukcji .....	145
Tabela 21. Częstość występowania poprawy endoskopowej – okres indukcji .....	147
Tabela 22. Częstość występowania wyniku podskali endoskopowej <1 – okres indukcji ....	149
Tabela 23. Częstość występowania remisji histologicznej – okres indukcji .....	151
Tabela 24. Częstość występowania wygojenia błony śluzowej – okres indukcji.....	153
Tabela 25. Częstość występowania MCID w zakresie kwestionariusza SF-36 PCS .....	155
<b>Tabela 26. Średni wynik kwestionariusza WPAI-UC – okres indukcji.....</b>	<b>157</b>
Tabela 27. Częstość występowania remisji klinicznej – okres leczenia podtrzymującego...	160
Tabela 28. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej – okres leczenia podtrzymującego .....	162
Tabela 29. Częstość występowania poprawy endoskopowej – okres leczenia podtrzymującego .....	164
Tabela 30. Częstość występowania wyniku podskali endoskopowej <1 – okres leczenia podtrzymującego .....	166
Tabela 31. Częstość występowania utrzymania remisji klinicznej – okres leczenia podtrzymującego .....	168
Tabela 32. Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów – okres leczenia podtrzymującego .....	170

---

Tabela 33. Częstość występowania wygojenia błony śluzowej – okres leczenia podtrzymującego .....	172
Tabela 34. Częstość występowania trwałej remisji klinicznej – okres leczenia podtrzymującego .....	174
Tabela 35. Częstość występowania remisji histologicznej – okres leczenia podtrzymującego .....	176
Tabela 36. Zmiana całkowitego, częściowego i 3-składnikowego wyniku w skali Mayo względem wartości początkowych .....	178
Tabela 37. Częstość występowania nawrotu choroby.....	181
Tabela 38. Częstość występowania MCID w zakresie kwestionariusza SF-36 PCS.....	183
<b>Tabela 39. Średni wynik kwestionariusza WPAI-UC – okres leczenia podtrzymującego .....</b>	<b>185</b>
<b>Tabela 40. Częstość występowania remisji klinicznej – otwarta przedłużona faza badania.....</b>	<b>187</b>
<b>Tabela 41. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej – otwarta przedłużona faza badania.....</b>	<b>188</b>
<b>Tabela 42. Częstość występowania poprawy endoskopowej – otwarta przedłużona faza badania .....</b>	<b>189</b>
<b>Tabela 43. Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów – otwarta przedłużona faza badania.....</b>	<b>190</b>



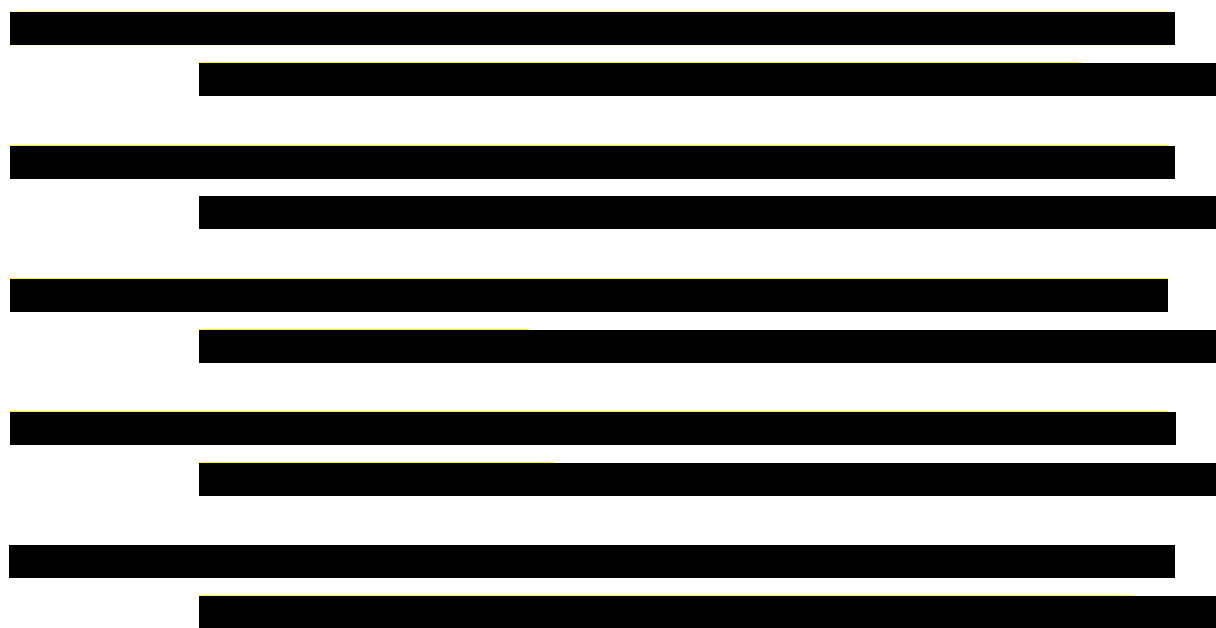


Tabela 52. Profil bezpieczeństwa ogółem na podstawie badania <i>True North</i> .....	199
Tabela 53. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	201
Tabela 54. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych .....	203
Tabela 55. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania .....	206
Tabela 56. Profil bezpieczeństwa ogółem na podstawie badania <i>True North</i> .....	209
Tabela 57. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	211
Tabela 58. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych .....	213
Tabela 59. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych .....	216
Tabela 60. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Zeposia <sup>®</sup> .....	227
Tabela 61. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Zeposia <sup>®</sup> .....	240
Tabela 62. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Zeposia <sup>®</sup> .....	241

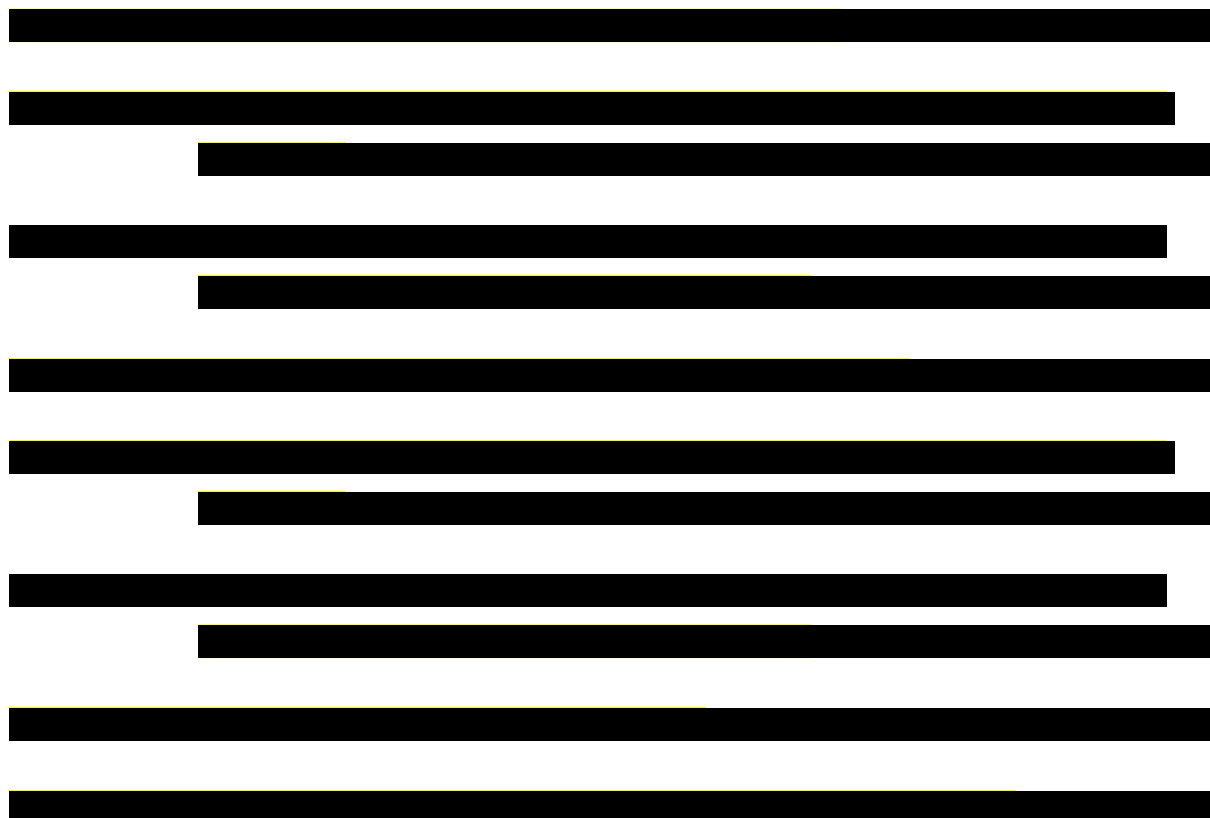


Tabela 71. Skuteczność leczenia w zależności od wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF-alfa – okres indukcji .....	281
Tabela 72. Skuteczność leczenia w zależności od wcześniejszego leczenia biologicznego – okres indukcji.....	283
Tabela 73. Skuteczność leczenia w zależności od wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF-alfa – okres leczenia podtrzymującego .....	286
Tabela 74. Skuteczność leczenia w zależności od wcześniejszego leczenia biologicznego – okres leczenia podtrzymującego.....	288
Tabela 75 Zakończony (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla ozanimodu w populacji docelowej.....	290
Tabela 76. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – przegląd dla interwencji .....	291



---

[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 79. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....	299
Tabela 80. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy .....	300
Tabela 81. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 .....	306
Tabela 82. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – porównanie bezpośrednie .....	315
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 84. Kryteria Cook .....	323
Tabela 85. Skala AMSTAR 2 .....	323
Tabela 86. Ocena jakości danych wg skali Jadad .....	324
Tabela 87. Ocena jakości danych wg skali NICE .....	325
Tabela 88. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych .....	325
Tabela 89. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych .....	326
Tabela 90. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane .....	327
Tabela 91. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....	328
Tabela 92. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych .....	329






---

---

Tabela 93. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	330
Tabela 94. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	330

---

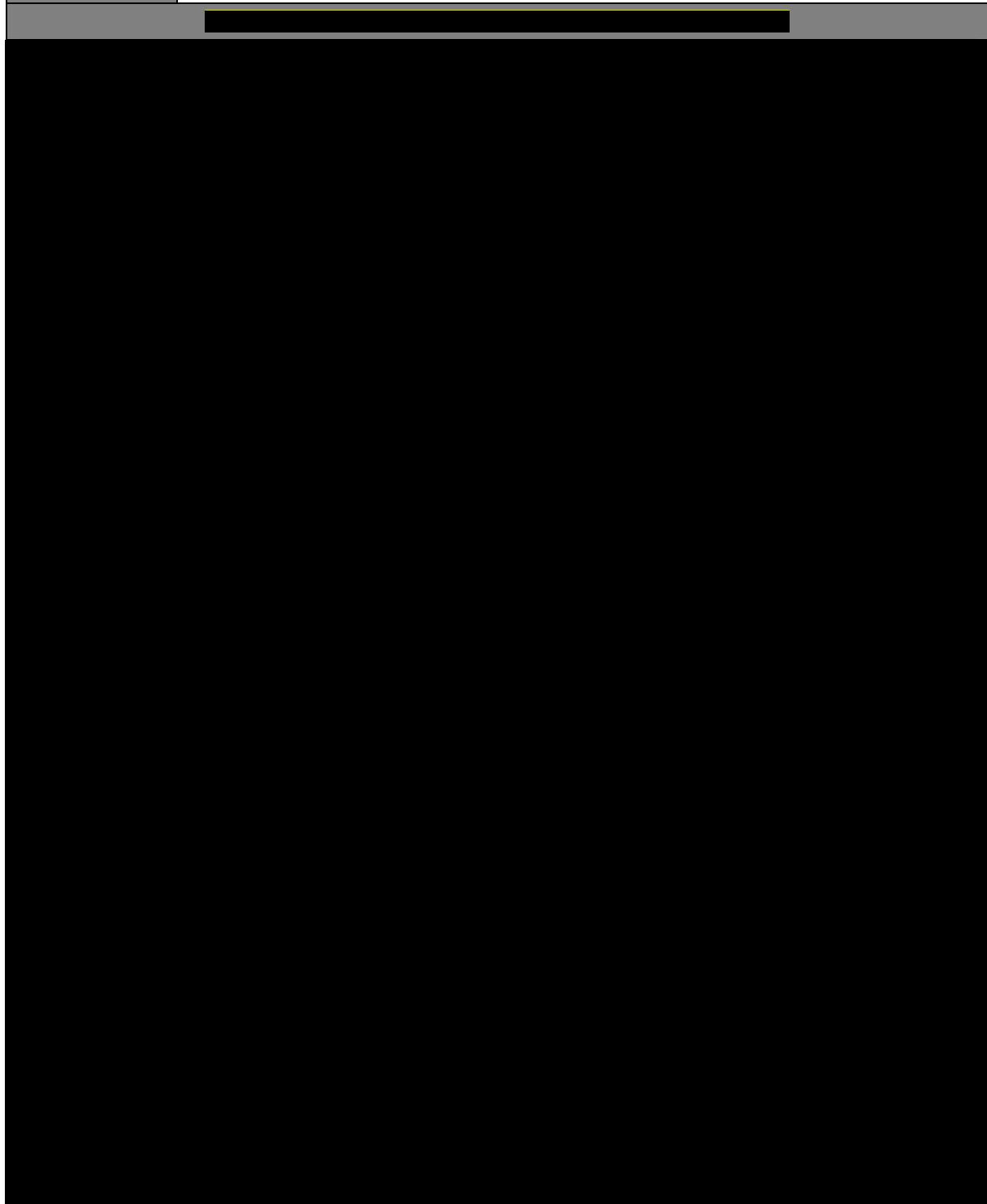
## 10. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	32
Rysunek 2. Konstrukcja badania <i>True North</i> .....	35
	
	
	
<b>Rysunek 4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie pośrednie (NMA) – aktualizacja przeglądu systematycznego </b> .....	<b>56</b>
	
Rysunek 6. Czas do nawrotu choroby w okresie leczenia podtrzymującego* .....	179
<b>Rysunek 7. Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy/stabilizacji w zakresie poszczególnych domen WPAI-UC .....</b>	<b>186</b>
Rysunek 8. Wyniki dla remisji klinicznej w podgrupach – okres indukcji .....	277
Rysunek 9. Wyniki dla remisji klinicznej w podgrupach – okres leczenia podtrzymującego	278
Rysunek 10. Wyniki dla wygojenia błony śluzowej dla podgrup - okres indukcji.....	279
Rysunek 11. Wyniki dla wygojenia błony śluzowej dla podgrup – okres leczenia podtrzymującego .....	280



Odwołanie	Opis bibliograficzny
Marcinkowska 2010	Marcinkowska E., <i>Jakość Życia pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit w zależności od przebiegu, aktywności i sposobu leczenia</i> , Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Wydział Nauk o Zdrowiu 2010
Mayo Clinic 2021	Mayo Clinic, <i>Ulcerative colitis</i> , 2021 <a href="https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/ulcerative-colitis/diagnosis-treatment/drc-20353331">https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/ulcerative-colitis/diagnosis-treatment/drc-20353331</a> (data dostępu: 05.04.2022r.)
Medexpress 2020	Medexpress, <i>Współwystępowanie chorób zapalnych stawów, jelit i skóry – nowe możliwości skutecznego leczenia</i> , 2020 <a href="https://www.medexpress.pl/wspolwystepowanie-chorob-zapalnych-stawow-jelit-i-skory-nowe-mozliwosci-skutecznego-leczenia/79280">https://www.medexpress.pl/wspolwystepowanie-chorob-zapalnych-stawow-jelit-i-skory-nowe-mozliwosci-skutecznego-leczenia/79280</a> (data dostępu: 05.04.2022r.)
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rydzewska 2019	Rydzewska G., <i>Przestrzeganie zaleceń w chorobach przewlekłych na przykładzie leczenia mesalazyną w nieswoistych zapalnych chorobach jelit</i> , Zakażenia XXI wieku 2019, 2(1): 1-5
Sharara 2021	Sharara A.I., Malaeb M., Lenfant M., Ferrante M., <i>Assessment of Endoscopic Disease Activity in Ulcerative Colitis: Is Simplicity the Ultimate Sophistication?</i> , Inflamm Intest Dis 2022, 7:7-12
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., <i>AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both</i> , BMJ 2017;358:j4008
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: <i>Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement</i> . Ann Intern Med. 2009; 151: 264–269
TOUCHSTONE OLE (Sandborn 2020)	Sandborn W., Feagan B.G., Hanauer S.B. i in., <i>Long-term safety and efficacy of ozanimod in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: results from the touchstone open-label extension</i> , United european gastroenterology journal 2020, 8(8 SUPPL): 62-63
Uździcki 2021	Uździcki A.W., Wawrzynowicz-Syczewska M., <i>Characteristic features of ulcerative colitis with concomitant primary sclerosing cholangitis</i> , Prz Gastroenterol 2021, 16(3): 184-187
Van Assche 2016	Van Assche G., Peyrin-Biroulet L., Sturm A. i in., <i>Burden of disease and patient-reported outcomes in patients with moderate to severe ulcerative colitis in the last 12 months - Multicenter European cohort study</i> , Dig Liver Dis 2016, 48(6): 592-600
<b>Badania włączone do analizy – porównanie bezpośrednie</b>	
True North (Floden 2022_ab)	Floden L., Pham T.P., Kumar J., i in., <i>Evaluation of work productivity and activity impairment in moderate-to-severe ulcerative colitis participants treated with ozanimod in the phase 3 True North study</i> , Journal of Crohn's and Colitis 2022; 16 (Supplement 1): i441-i442
True North (Sandborn 2021)	Sandborn W.J., Feagan B.G., D'Haens G. i in., <i>Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis</i> , N Engl J Med. 2020, 385(14): 1280-1291
True North (Sandborn 2021)_protokół	Protokół do badania: <i>Sandborn W.J., Feagan B.G., D'Haens G. i in., Ozanimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis</i> , N Engl J Med 2021;385:1280-91, Celegne 2019
True North (Sands 2021)_ab	Sands B.E., Nguyen D., Pondel M. i in., <i>Impact of prior biologic exposure on patient response to ozanimod for moderate-to-severe ulcerative colitis in the phase 3 true north study</i> , Am J Gastroenterol. 2021, 116:SUPPL (S313-S314)
True North (Silvio 2020)_ab	Silvio D., Brian F., Stephen H. i in., <i>Ozanimod Efficacy, Safety, and Histology in Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis During Maintenance in the Phase 3 True North Study</i> , Am J Gastroenterol. 2020, 115(Suppl 1): S8

Odwołanie	Opis bibliograficzny
True North (William 2020)_ab	William S., Geert D., Doug W. i in., <i>Ozanimod Efficacy, Safety, and Histology in Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis During Induction in the Phase 3 True North Study</i> , Am J Gastroenterol. 2020, 115(Suppl 1): S6-S7
True North OLE (Danese 2022)_ab	Danese S., Colombel J.F., Ponich T. i in., <i>DOP44 Long-term use of ozanimod in patients with moderately to severely active Ulcerative Colitis</i> , Journal of Crohn's and Colitis, Volume 16, Issue Supplement_1, January 2022, Pages i093–i094



Odwołanie	Opis bibliograficzny
<b>Badania wtórne włączone do analizy</b>	
Ben-Horin 2022	Ben-Horin S., Novack L., Mao R. i in., <i>Efficacy of Biologic Drugs in Short-Duration Versus Long-Duration Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and an Individual-Patient Data Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials</i> , Gastroenterology Feb 2022; 162(2): 482-494
Burr 2022	Burr N.E., Gracie D.J., Black C.J., Ford A.C., <i>Efficacy of biological therapies and small molecules in moderate to severe ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis</i> , Gut. ISSN 0017-5749
Lasa 2021	Lasa J.S., Olivera P.A., Danese S. i in., <i>Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis</i> , Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021, 29:S2468-1253(21)00377-0
Li 2022	Li Y., Yao C., Xiong Q. i in., <i>Network meta-analysis on efficacy and safety of different Janus kinase inhibitors for ulcerative colitis</i> , Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 2022; 47(7): 851-859
Trigo-Vicente 2018	Trigo-Vicente C., Gimeno-Ballester V., García-López S., López-Del Val A., <i>Systematic review and network meta-analysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis</i> , Int J Clin Pharm. 2018, 40(6): 1411-1419
<b>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</b>	
ADRReports 2022	European database of suspected adverse drug reaction reports, Zeposia®, <a href="http://www.adrreports.eu/">http://www.adrreports.eu/</a> (data dostępu: 04.02.2022 r.)
ChPL Zeposia®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zeposia®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu 04.02.2022 r.)
FDA 2021	Food and Drug Administration, These highlights do not include all the information needed to use Zeposia® safely and effectively, 2021
WHO UMC 2022	World Health Organization Upssala Monitoring Centre, Zeposia®, 2022, <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a> (data dostępu: 04.02.2022 r.)