



IGNORANTIA NOCET

Rinvoq[®] (upadacytynib) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna

Analiza kliniczna
Wersja 1.2

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

Przygotowano dla:
AbbVie Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 29.09.2023 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

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

Analiza kliniczna została zaktualizowana 29 września 2023 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.36.2023.3.KDe z dnia 13 września 2023 r. Pierwotnie analiza została zakończona 12 maja 2023 r.

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

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 AbbVie Polska Sp. z o. o, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie.....	13
1. Cel analizy.....	18
2. Metodyka.....	19
3. Przegląd systematyczny	21
3.1. Źródła danych.....	21
3.1.1. Porównanie bezpośrednie.....	21
3.1.2. Porównanie pośrednie – metaanaliza sieciowa.....	22
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	23
3.2.1. Porównanie bezpośrednie.....	23
3.2.2. Porównanie pośrednie – metaanaliza sieciowa.....	23
3.3. Ocena jakości badań.....	24
3.4. Strategia wyszukiwania	24
3.4.1. Porównanie bezpośrednie.....	24
3.4.2. Porównanie pośrednie – metaanaliza sieciowa.....	25
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	27
3.5.1. Porównanie bezpośrednie.....	27
3.5.2. Porównanie pośrednie – metaanaliza sieciowa.....	30
3.6. Wyniki przeglądów systematycznych.....	31
3.6.1. Porównanie bezpośrednie.....	31

3.6.2. Porównanie pośrednie – metaanaliza sieciowa.....	34
3.7. Publikacje włączone do analizy.....	36
3.7.1. Opracowania wtórne	36
3.7.2. Badania pierwotne – porównanie bezpośrednie	37
3.7.3. Badania pierwotne – metaanaliza sieciowa.....	51
3.7.4. Dodatkowe publikacje	146
3.8. Ekstrakcja danych	147
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	149
3.9.1. Zasady ogólne.....	149
3.9.2. Metodyka NMA.....	153
3.10. Ocena skuteczności UPA względem komparatorów na podstawie NMA	161
3.10.1. Remisja kliniczna.....	162
3.10.2. Odpowiedź kliniczna.....	167
3.10.3. Remisja endoskopowa	168
3.10.4. Odpowiedź endoskopowa.....	169
3.11. Ocena bezpieczeństwa UPA względem komparatorów na podstawie NMA	169
3.11.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane	170
3.11.2. Zdarzenia niepożądane.....	172
3.11.3. Ciężkie zakażenia	173
3.11.4. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	175
3.12. Ocena skuteczności UPA vs PLC	177
3.12.1. Leczenie indukcyjne – badania <i>U-EXCEED</i> i <i>U-EXCEL</i>	177

3.12.2. Leczenie podtrzymujące – badanie <i>U-ENDURE</i>	194
3.12.3. Długookresowe dane dotyczące skuteczności UPA – badanie <i>U-ENDURE OLE</i>	218
3.13. Ocena bezpieczeństwa UPA vs PLC – leczenie indukcyjne	219
3.13.1. Leczenie indukcyjne – badania <i>U-EXCEED</i> i <i>U-EXCEL</i>	219
3.13.2. Leczenie podtrzymujące – badanie <i>U-ENDURE</i>	239
3.14. Ocena stosunku korzyści do ryzyka.....	259
3.14.1. Ocena na podstawie dokumentu <i>EMA 2023</i>	259
3.15. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.....	260
3.15.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	260
3.15.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA.....	270
3.15.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów URPLW MiPB	271
3.15.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC.....	272
4. Ograniczenia.....	273
5. Podsumowanie i wnioski końcowe.....	276
6. Dyskusja.....	285
7. Załączniki	290
7.1. Dane wejściowe do NMA	290
7.1.1. Dane wejściowe do NMA – skuteczność, leczenie indukcyjne	290
7.1.2. Dane wejściowe do NMA – skuteczność, leczenie podtrzymujące.....	295
7.1.3. Dane wejściowe do NMA – bezpieczeństwo, indukcja	298
7.1.4. Dane wejściowe do NMA – bezpieczeństwo, leczenie podtrzymujące.....	301

7.2. Wyniki NMA – ocena skuteczności	303
7.2.1. Remisja kliniczna.....	303
7.2.2. Odpowiedź kliniczna.....	305
7.2.3. Remisja endoskopowa	306
7.2.4. Odpowiedź endoskopowa	307
7.3. Wyniki NMA – ocena bezpieczeństwa	309
7.3.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane	309
7.3.2. Zdarzenia niepożądane.....	310
7.3.3. Ciężkie zakażenia	311
7.3.4. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	312
7.4. Dodatkowe wyniki skuteczności UPA vs PLC – indukcja.....	313
7.4.1. Odpowiedź kliniczna i remisja kliniczna w 2. i 4. tyg. obserwacji.....	315
7.5. Dodatkowe wyniki skuteczności UPA vs PLC – leczenie podtrzymujące	316
7.6. Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne	317
7.7. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	318
7.7.1. Strategia wyszukiwania – interwencja	318
7.7.2. Strategia wyszukiwania – NMA.....	318
7.8. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	323
7.9. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	325
7.10. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	329
7.11. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	332
7.11.1. <i>U-EXCEED</i>	332

7.11.2. U-EXCEL.....	335
7.11.3. U-ENDURE.....	339
7.12. Badania wykluczone.....	342
7.12.1. Badania wykluczone – interwencja.....	342
7.12.2. Badania wykluczone – aktualizacja NMA.....	346
7.13. Skale oceny jakości badań.....	348
7.14. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	355
7.15. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	355
8. Spis tabel	358
9. Spis rysunków.....	366
10. Bibliografia.....	369

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
\bar{D}_{res} / D_{bar}	odchylenie rezydualne
5-ASA	kwas 5-aminosalicylowy
6-MP	6-merkapotpuryna
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ACG	ang. <i>American College of Gastroenterology congress</i> – Kongres Amerykańskiego Kolegium Gastroenterologii
ADA	adalimumab
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AESI	ang. <i>adverse events of special interest</i> – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowane
AIAT	ang. <i>alanine transaminase</i> – transaminaza alaninowa
AKL	Analiza kliniczna
ALC	ang. <i>absolute lymphocyte count</i> – bezwzględna liczba limfocytów
AMSTAR 2	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych
ANC	ang. <i>absolute neutrophil count</i> – bezwzględna liczba neutrofilii
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza problemu decyzyjnego
APS	ang. <i>abdominal pain score</i> – ocena bólu brzucha
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
AZA	azatiopryna
b/d	brak danych
BF	ang. <i>biologic failure</i> – niepowodzenie terapii biologicznej
BID	łac. <i>bis in die</i> – dwa razy dziennie
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> - kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CCF	ang. <i>conventional care failure</i> – niepowodzenie terapii konwencjonalnej
CCW	ang. <i>Crohn's & Colitis Congress</i> – kongres dotyczący choroby Crohna i zapalenia jelita grubego
CDAI	ang. <i>Crohn's Disease Activity Index</i> – klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CER	certolizumab
ChLC	Choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CPK	ang. <i>creatinine phosphokinase</i> – fosfokinaza kreatynowa
CR	ang. <i>clinical response</i> – odpowiedź kliniczna

Skrót	Rozwinięcie
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CrI	ang. <i>credible interval</i> – przedział wiarygodności
CRP	ang. <i>C Reactive Protein</i> – białko C-reaktywne
DDW	ang. <i>Digestive Disease Week</i> – Tydzień Chorób Przewodu Pokarmowego
DIC	ang. <i>deviance information criteria</i> – kryteria informacji o odchyleniu
DMARDs	ang. <i>Disease-modifying antirheumatic drugs</i> – leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
DMC	ang. <i>Data Monitoring Committee</i> – komitet ds. monitorowania danych
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy
DVT	ang. <i>deep venous thrombosis</i> – zakrzepica żył głębokich
ECCO	ang. <i>European Crohn's and Colitis Organization congress</i> – Kongres Europejskiej Organizacji choroby Leśniowskiego-Crohna i Zapalenia Jelita Grubego
EIM	ang. <i>extra-intestinal manifestation</i> – objawy pozajelitowe
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
EOW	ang. <i>Every other week</i> – co drugi tydzień
FACIT-F	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue</i> – kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FE	ang. <i>fixed effect</i> – model efektów stałych
FIL	filgotynib
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	górną granicą normy
GLM	ang. <i>generalized linear model</i> – ogólny model liniowy
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C
HDL	ang. <i>high density lipoprotein</i> – cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
hsCRP	ang. <i>high-sensitivity C-reactive protein</i> – wysoko czułe białko C-reaktywne
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
IBD	ang. <i>Inflammatory Bowel Disease</i> – nieswoiste zapalenia jelit
IBDQ	ang. <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i> – kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
INF	infliksymab
IOIBD	ang. <i>International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases</i> – Międzynarodowa Organizacja Badań nad Nieswoistymi Zapaleniami Jelita
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – przedział międzykwartyłowy
IRT	ang. <i>interactive response technology</i> - interaktywny system odpowiedzi

Skrót	Rozwinięcie
IS	istotność statystyczna
ISPOR	ang. <i>The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research</i> – towarzystwo ds. ekonomiki zdrowia i badań nad wynikami
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IVRS	ang. <i>interactive voice response system</i> – system interaktywnej odpowiedzi głosowej
IWRS	ang. <i>interactive web response system</i> – interaktywny system odpowiedzi sieciowej
JAK	inhibitory kinaz janusowych
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LDL	ang. <i>low density lipoprotein</i> – cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości
MACE	ang. <i>major adverse cardiovascular events</i> – poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe
m.c.	masa ciała
MCMC	ang. <i>Markov Chain Monte Carlo</i> – metoda Monte Carlo oparta na łańcuchach Markowa
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NAT	nalizumab
n/d	nie dotyczy
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – brytyjska ochrona zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMA	ang. <i>Network Meta Analysis</i> – metaanaliza sieciowa
NMSC	ang. <i>non-melanoma skin cancers</i> – nieczerniakowe nowotwory skóry
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
OBS	okres obserwacji
OD	ang. <i>once daily</i> – raz dziennie
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
p_D / pD	efektywna liczba parametrów
PE	ang. <i>pulmonary embolism</i> – zatorowość płucna
<i>Peto</i> OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka

Skrót	Rozwinięcie
PLC	placebo
PML	ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i> – postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PRO	ang. <i>patient reported outcomes</i> – punkty końcowe zgłaszane przez chorych
PSRF	ang. <i>Potential Scale Reduction Factor</i> - współczynnik redukcji skali potencjału
Q1W	ang. <i>every 1 week</i> – co 1 tydzień
Q2W	ang. <i>every 2 week</i> – co 2 tygodnie
Q4W	ang. <i>every 4 week</i> – co 4 tygodnie
Q8W	ang. <i>every 8 week</i> – co 8 tygodni
QD	łac. <i>quaque die</i> – raz dziennie
Q12W	ang. <i>every 12 week</i> – co 12 tygodni
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RE	ang. <i>random effect</i> – model efektów zmiennych
RNA	kwas rybonukleinowy
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
RTG	rentgendiagnostyka
RIS	ryzankizumab
SAE	ang. <i>serious adverse events</i> – ciężkie zdarzenia niepożądane
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnice
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SF	ang. <i>stool frequency</i> – częstość oddawania stolca
SES-CD	ang. <i>Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease</i> – skala endoskopowej aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna
SUCRA	ang. <i>Surface Under the Cumulative Ranking</i> – pole powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingującą
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse events</i> – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNF-alfa	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – czynnik martwicy nowotworu alfa
TOF	tofacytytib
UE	Unia Europejska
UEGW	ang. <i>United European Gastroenterology Week congress</i> – Kongres Europejskiego Tygodnia Gastroenterologii
UPA	upadacytytib
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USA	Stany Zjednoczone

Skrót	Rozwinięcie
UST	ustekinumab
WED	wedolizumab
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Rinvoq® (upadacytytib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego – Crohna wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnym. 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 6.3.

POPULACJA

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z ciężką, czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali CDAI >300 punktów), z niedostateczną odpowiedzią na leczenie standardowe i/lub inhibitorami TNF-alfa.

Choroba Leśniowskiego-Crohna należy do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit i charakteryzuje się współwystępowaniem okresów remisji i nawrotów o różnym czasie trwania.

Zmiany zapalne mogą występować we wszystkich odcinkach przewodu pokarmowego, dlatego też objawy kliniczne zależą głównie od lokalizacji i rozległości zmian zapalnych oraz stopnia ich zaawansowania. Do głównych objawów ChLC należą osłabienie, gorączka spowodowana stanem zapalnym, utrata masy ciała spowodowana niedostatecznym odżywianiem lub zespołem upośledzonego wchłaniania, a także występowanie biegunek, bólów brzucha o różnym nasileniu i lokalizacji, brak łaknienia oraz nudności, wzdęcia i uczucie przepętnienia po posiłkach.

W chorobie Leśniowskiego-Crohna rokowania co do wyleczenia są niekorzystne i u większości chorych wymagane są interwencje chirurgiczne, których liczba zwiększa się w miarę postępu choroby w związku z uszkodzeniem jelit. Jakość życia chorych pozostaje w znacznym stopniu obniżona.

INTERWENCJA

Upadacytytib (UPA) zgodnie z dawkowaniem zalecanym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* (ChPL) Rinvoq®, tj.:

- w ramach leczenia indukcyjnego 45 mg QD przez 12 tygodni (u chorych, którzy nie osiągnęli odpowiedniej korzyści terapeutycznej po początkowym 12 tygodniowym leczeniu indukcyjnym, można rozważyć przedłużenie leczenia indukcyjnego o dodatkowe 12 tygodni z zastosowaniem dawki 30 mg raz na dobę);
- w ramach leczenia podtrzymującego: 15 mg lub 30 mg QD, w zależności od stopnia zaawansowania choroby u danego chorego.

U chorych w wieku ≥ 65 lat zalecana dawka podtrzymująca wynosi 15 mg raz na dobę.

KOMPARATOR

Leki biologiczne finansowane w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna, stosowane zgodnie z odpowiednimi *Charakterystykami Produktów Leczniczych*:

- adalimumab;
- infliksymab;
- wedolizumab;
- ustekinumab.

BADANIA

W ramach analizy włączono 6 przeglądów systematycznych: *Barberio 2023*, *Kerschbaumer 2020*, *Lucaciu 2020*, *Ma 2019a*, *Rokkas 2021* i *White 2018*, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo upadacytynibu.

Badania pierwotne dla UPA włączone do analizy:

- badanie *U-EXCEL* (EMA 2023, ab. konf. *Loftus 2022*), dotyczące porównania bezpośredniego UPA względem PLC – leczenie indukcyjne;
- badanie *U-EXCEED* (EMA 2023), dotyczące porównania bezpośredniego UPA względem PLC – leczenie indukcyjne;
- badanie *U-ENDURE* (EMA 2023, ab. konf. *Panes 2022*), dotyczące porównania bezpośredniego UPA względem PLC – leczenie podtrzymujące.

W wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z wybranymi komparatorami. W związku z tym zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego. W toku realizacji projektu otrzymano od Wnioskodawcy metaanalizę sieciową. Wyniki NMA dotyczyły porównania UPA 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 otrzymanej NMA do niniejszego raportu.

Badania pierwotne dla komparatorów, uwzględnione w metaanalizie sieciowej:

- badanie *ACCENT 1*;
- badanie *CHARM*;
- badanie *Chen 2020*;
- badanie *CLASSIC 1*;
- badanie *GAIN*;
- badanie *GEMINI 2*;
- badanie *GEMINI 3*;
- badanie *IM-UNITI*;
- badanie *Targan 1997*;
- badanie *U-ENDURE*;
- badanie *U-EXCEED*;
- badanie *U-EXCEL*;
- badanie *UNITI 1*;
- badanie *UNITI 2*;
- badanie *VISIBLE 2*;
- badanie *Watanabe 2012*;
- badanie *Watanabe 2020*.

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

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do porównania skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji i komparatorów dla porównania pośredniego (NMA) tj.:

- remisja kliniczna;
- odpowiedź kliniczna;
- odpowiedź endoskopowa

- poprawa endoskopowa;
- profil bezpieczeństwa.

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.
- Publikacje pełnotekstowe i abstrakty konferencyjne;
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

WYNIKI SKUTECZNOŚCI

Porównanie pośrednie – NMA

Na podstawie NMA stwierdzono, że **UPA jest skuteczną terapią w zakresie indukcji i utrzymania klinicznej remisji zarówno w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego, jak i biologicznego.**

Porównanie bezpośrednie

Zarówno w przypadku leczenia indukcyjnego, jak i podtrzymującego remisję kliniczną, stanowiącą pierwszorzędowy punkt końcowy, raportowano statystycznie istotnie częściej w grupie chorych stosujących UPA w porównaniu do PLC. W obydwu analizowanych okresach obserwacji i we wszystkich analizowanych dawkach interwencji badanej wykazano również znamienne statystycznie przewagę UPA nad PLC w zakresie występowania odpowiedzi endoskopowej, zarówno w populacji ogółem, jak i w podziale na chorych z niepowodzeniem / brakiem niepowodzenia wcześniejszego leczenia biologicznego. Częstość występowania remisji endoskopowej, wygojenia błony śluzowej oraz odpowiedzi na leczenie w 12. i 52. tyg. obserwacji także wskazała na statystycznie istotną korzyść stosowania UPA w porównaniu do otrzymywania PLC.

Należy podkreślić, że podczas leczenia indukcyjnego i podtrzymującego raportowano mniejszą częstość hospitalizacji związanych z przebiegiem ChLC w grupie chorych stosujących badaną interwencję vs kontrolną, pomimo, iż różnice między grupami nie były statystycznie znamienne. W przypadku chorych otrzymujących UPA odnotowano także większą redukcję objawów pozajelitowych w porównaniu do chorych otrzymujących PLC – w 52. tyg. terapii różnica między grupami była statycznie istotna na korzyść UPA w dawce 30 mg, natomiast w odniesieniu do dawki UPA 15 mg oraz w 12. tyg. leczenia przewaga interwencji badanej nie była statystycznie znamienne. Co istotne, w okresie leczenia indukcyjnego odnotowano istotną statystycznie, około 2-krotną przewagę UPA nad PLC w ocenie poprawy jakości życia, mierzonej

kwestionariuszem IBDQ oraz FACIT-F. W okresie leczenia podtrzymującego uzyskany efekt terapeutyczny został utrzymany, przy czym w przypadku kwestionariusza FACIT-F różnica między grupami UPA a PLC była istotna statystycznie jedynie dla UPA w dawce 30 mg.

Długookresowe dane wskazują ponad to na utrzymywanie się skuteczności leczenia w zakresie osiągnięcia remisji klinicznej do 100. tygodnia terapii.

WYNIKI BEZPIECZEŃSTWA

Porównanie pośrednie – NMA

Porównanie bezpośrednie

W czasie 12. tyg. obserwacji w grupie chorych stosujących UPA wystąpił 1 przypadek zgonu, natomiast w grupie chorych otrzymujących PLC nie odnotowano żadnego przypadku, przy czym należy podkreślić, że zgon nastąpił >30 dni po przyjęciu ostatniej dawki UPA. Zarówno w okresie leczenia indukcyjnego, jak i podtrzymującego nie raportowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w każdej z analizowanych grup. Ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia występowały częściej w grupie PLC względem UPA – w przypadku leczenia indukcyjnego przewaga UPA nie była znamienna statystycznie, a w przypadku leczenia podtrzymującego, częstość występowania ww. zdarzeń skorygowanych o ekspozycję wskazywała na korzyść UPA odpowiednio w obydwu dawkach i UPA w dawce 15 mg. Wyjątek stanowiła częstość występowania SAE w przypadku UPA w dawce 30 mg. Zdarzenia niepożądane ogółem i zdarzenia niepożądane możliwie związane z leczeniem występowały nieznacznie częściej w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej w obydwu okresach obserwacji. Najczęstszym działaniem niepożądanym występującym w czasie 12. tyg. oraz 52. tyg. obserwacji było zakażenie górnych dróg oddechowych, które występowało odpowiednio statystycznie istotnie i statystycznie nieistotnie częściej w grupie UPA w porównaniu z PLC. AESI występowały ze zbliżoną częstością w obydwu analizowanych ramionach podczas terapii indukcyjnej oraz były zbieżne z AESI występującymi w czasie leczenia podtrzymującego.

OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA I DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

Dane dotyczące bezpieczeństwa upadacytynibu w grupie chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna są zasadniczo zgodne z wcześniej znanym profilem bezpieczeństwa w reumatoidalnym zapaleniu stawów, łuszczycowym zapaleniu stawów oraz z profilem bezpieczeństwa zatwierdzonym w ChPL Rinvoq®. **Nie uzyskano żadnych nowych informacji dotyczących ważnych potencjalnych zagrożeń, w tym nowotworów złośliwych, dużych zdarzeń sercowych (MACE), żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz perforacji przewodu pokarmowego.**

Na podstawie przedstawionych danych stwierdzono, iż korzystne efekty z leczenia UPA znacząco przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Podsumowując, stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Rinvoq® w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych chorych oceniono jako korzystny.

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA, URPLW MiPB, ADRReports oraz WHO UMC. Należy mieć na uwadze, że przedstawione informacje

dotyczą zastosowania produktu leczniczego Rinvoq® 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 upadacytynibem związana jest z możliwością wystąpienia zaburzeń z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej oraz zaburzeń żołądka i jelit.

Zgodnie z ChPL wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych wymieniono:

- zakażenia górnych dróg oddechowych;
- trądzik.

WNIOSKI

[Redacted content]

Uwzględniając przewlekły charakter choroby, która rozpoznawana często w młodym życiu w sposób istotny obniża jakość życia chorych ze względu na obecność szeregu wyniszczających objawów stwierdzono, iż uzyskane wyniki wskazują na istotne klinicznie korzyści płynące z zastosowania upadacytynibu w praktyce klinicznej i można go uznać za skuteczną metodę leczenia chorych na ChLC.

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 Rinvoq® w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna w ramach programu lekowego B.32. „Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”. Dodatkowym argumentem na rzecz objęcia upadacytynibu finansowaniem ze środków publicznych jest niezaspokojona potrzeba chorych z ChLC.

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 leku Rinvoq® (upadacytynib) stosowanego w leczeniu choroby Leśniowskiego – Crohna 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 6.3.

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

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

3.1.1. Porównanie bezpośrednie

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

- Medline (przez PubMed);
- Embase;
- 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 upadacytynibu 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 leków¹ (ADRReports), FDA, URPLWMIIPB 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.

¹ 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

3.1.2. Porównanie pośrednie – metaanaliza sieciowa

Porównanie pośrednie zostało opracowane na podstawie NMA przekazanej wykonawcy raportu przez Wnioskodawcę.

Przegląd systematyczny w ramach analizy NMA Wnioskodawcy przeprowadzono w następujących elektronicznych bazach danych:

- Embase;
- Medline (przez platformę Ovid);
- Econlit;
- The Cochrane Library, w tym:
 - bazę z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach Cochrane Library (CENTRAL, ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials*);
 - bazę przeglądów systematycznych Cochrane (ang. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
 - bazę metodologii Cochrane (ang. *The Cochrane Methodology Register*);
 - bazę odpowiedzi klinicznych Cochrane (ang. *The Cochrane Clinical Answers*);
- ACP Journal Club;
- dokumenty agencji oceny technologii medycznych;
- bazę danych ocen ekonomicznych NHS;
- bazę danych abstraktów dla przeglądów (ang. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*) [SLR 2022].

Zgodnie z danymi przedstawionymi w dokumentacji uzyskanej od Wnioskodawcy, pierwszy przegląd literatury na potrzeby NMA został przeprowadzony w dniu 7 lutego 2021 r. a następnie przeprowadzono 3 aktualizacje przeglądu: 7 września 2021 r., 2 lutego 2022 r. oraz 10 maja 2022 r [SLR 2022].

Wyszukiwanie opublikowanych badań zostało uzupełnione o abstrakty konferencyjne, które były przeszukiwane w zakresie czasowym 2018 - maj 2022. Wyszukiwanie objęło następujące konferencje:

- *Digestive Disease Week* (DDW);
- *Canadian Digestive Diseases Week* (CDDW);
- *Crohn's & Colitis Congress* (CCW);

- *The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research (ISPOR)*;
- *United European Gastroenterology Week congress (UEGW)*;
- *American College of Gastroenterology congress (ACG)*;
- *European Crohn's and Colitis Organization congress (ECCO) [SLR 2022]*.

Wskazano, że przeprowadzono również kwerendę bibliograficzną zidentyfikowanych kluczowych artykułów oraz przeglądów systematycznych, aby upewnić się, że wyszukiwanie objęło wszystkie istotne badania kliniczne [SLR 2022].

Podsumowując, przegląd systematyczny opisany w dokumencie uzyskany od Wnioskodawcy NMA obejmował okres do maja 2022 roku. Na potrzeby niniejszej analizy przeprowadzono aktualizację tego przeglądu systematycznego poprzez przeszukanie następujących baz informacji medycznej:

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

3.2. Selekcja odnalezionych badań

3.2.1. Porównanie bezpośrednie

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 [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.5.

3.2.2. Porównanie pośrednie – metaanaliza sieciowa

Odnalezione w ramach SLR przekazanego od Wnioskodawcy publikacje zostały poddane 2-etapowej selekcji: na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Wszystkie abstrakty i pełne teksty w przeglądzie Wnioskodawcy zostały ocenione zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia przez dwóch recenzentów, wątpliwości rozstrzygano z udziałem trzeciego, niezależnego analityka [SLR 2022].

Selekcja w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego została przeprowadzona niezależnie przez dwóch analityków [redacted]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [redacted] na drodze konsensusu.

Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 7.7.2.1.

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 2022].

W załączniku 7.13 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

3.4.1. Porównanie bezpośrednie

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (choroba Leśniowskiego-Crohna) oraz interwencji badanej (upadacytynib). 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 umożliwiałoby wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł (ang. *title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*). W celu

ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo zawężenie do [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

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

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLWmiPB 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 upadacytynibu w leczeniu ChLC, 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 7.7.1. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.8.

3.4.2. Porównanie pośrednie – metaanaliza sieciowa

W przeglądzie przeprowadzonym przez autorów NMA zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (choroba Leśniowskiego-Crohna)

oraz komparatorów (upadacytynib, wedolizumab, ustekinumab, adalimumab, infliksymab, ryzankizumab).

Aktualizację przeglądu przeprowadzono stosując zawężenie wyłącznie do leków biologicznych, które są obecnie objęte finansowaniem w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna w Polsce, tj. INF, ADA, WED oraz UST. Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase 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 zastosowano dodatkowo deskryptor [embase OR medline]/lim. W bazach Medline i 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.

W strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło zachowanie wysokiej czułości wyszukiwania, a tym samym wyszukiwanie obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia. Poszukiwano wyłącznie badań randomizowanych z grupą kontrolną (placebo lub inny lek biologiczny spośród wskazanych jako komparatory), w związku z czym zastosowano filtr dotyczący metodyki.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć badania randomizowane eksperymentalne, spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, które nie zostały uwzględnione w metaanalizie sieciowej opublikowanej w przeglądzie systematycznym *NMA 2022*.

Strategię wyszukiwania wraz z wynikami oraz strategię wyszukiwania aktualizującą przegląd przeprowadzony w ramach dokumentu *NMA 2022* wraz z uzyskanymi wynikami zaprezentowano w załączniku 7.7.2.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

3.5.1. Porównanie bezpośrednie

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

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

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

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Produkt leczniczy Rinvog® jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, którzy przestali odpowiadać na leczenie lub nie tolerowali leczenia konwencjonalnego, lub biologicznego.</p> <p>Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami programu lekowego.</p> <p>Komentarz: w przypadku nie odnalezienia badań dla populacji docelowej włączane będą badania dla szerszej populacji chorych z umiarkowanym do ciężkiego nasileniem ChLC (chorzy z wynikiem w skali CDAI >220 pkt.).</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy uprzednio nieleczeni, dzieci
Interwencja	<p>Upadacytynib zgodnie z dawkowaniem zalecanym w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Rinvog®</i>.</p> <p><u>Dawkowanie:</u> Zalecana dawka indukcyjna UPA wynosi 45 mg QD przez 12 tygodni.</p>	Inna niż wymieniona.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>Zalecana dawka podtrzymująca UPA wynosi 15 mg lub 30 mg QD, w zależności od stopnia zaawansowania choroby u danego chorego.</p> <p><u>Sposób podawania:</u> Produkt leczniczy Rinvoq® należy przyjmować doustnie raz na dobę z jedzeniem lub bez jedzenia, o dowolnej porze dnia. Tabletki należy połykać w całości i nie należy ich dzielić, rozkruszać lub rozgryzać w celu zapewnienia prawidłowego podania całej dawki.</p>	
Komparatory ²	<p>Leki biologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • adalimumab; • infliksymab; • wedolizumab; • ustekinumab. <p>Dawkowanie zgodnie z programem lekowym <i>Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)</i> – załącznik B.32.</p>	Niezgodny z założeniami.
	Dowolny w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących technologię wnioskowaną z komparatorem.	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna; • odpowiedź kliniczna; • remisja endoskopowa; • odpowiedź endoskopowa; • wygojenie błony śluzowej; • odpowiedź na leczenie; • ocena aktywności choroby; • częstość występowania hospitalizacji z powodu ChLC; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. <p>Ocena indukcji + leczenia podtrzymującego zostanie przeprowadzona dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.</p>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	<p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)</p> <p>Komentarz (1): Do analizy włączano badania obserwacyjne wówczas, gdy brało w nich udział powyżej 50 chorych.</p>	

² kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ³)	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe i abstrakty konferencyjne Komentarz (1): Do analizy włączano również materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż w 2020 roku, o ile 1) dotyczyły badań randomizowanych dotyczących UPA w analizowanej populacji. 2) zawierały wyniki dla dłuższych okresów obserwacji niż w badaniach włączonych w publikacjach pełnotekstowych. Komentarz (2): Wstępne przeszukanie baz informacji medycznej wykazało brak badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej interwencji opublikowanych w pełnym tekście. W związku z powyższym rozważano włączenie abstraktów konferencyjnych, których badaną interwencją stanowiło UPA.	Niezgodne z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
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 kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna; • odpowiedź kliniczna; • remisja endoskopowa; • odpowiedź endoskopowa; • wygojenie błony śluzowej; • odpowiedź na leczenie; • ocena aktywności choroby; • częstość występowania hospitalizacji z powodu ChLC; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (m.in. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych do analizy publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji).	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		

³ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
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.

3.5.2. Porównanie pośrednie – metaanaliza sieciowa

W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego [SLR 2022].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy [SLR 2022].

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli i młodzież* z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wyjściowe CDAI 220-450) z niewystarczającą/ brakiem odpowiedzi lub nietolerancją lub przeciwskazaniem do leczenia konwencjonalnego lub inhibitorem TNF-alfa lub innym lekiem biologicznym (tj. wedolizumab lub ustekinumab).	Niedopasowana populacja chorych (np. chorzy z przetokami).
Interwencja ⁴	<ul style="list-style-type: none"> • wedolizumab; • ustekinumab; • ryzankizumab; • adalimumab; • infliksymab; • upadacytynib 	Inne niż wymienione.

⁴ aktualizacja przeglądu uwzględniała tylko interwencje wskazane jako komparatory w ramach niniejszej analizy, tj. ADA, INF, WED, UST

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • placebo; • aktywna interwencja terapii zaawansowanych (tj. badania bezpośrednio porównujące terapie biologiczne) 	<ul style="list-style-type: none"> • badania jednoramienne, które nie mają komparatora; • leczenie konwencjonalne (np. azatiopryna) z lub bez PLC i/lub leczenia wspomagającego; • nowe terapie bez danych z badań fazy 3 lub terapie rzadko stosowane (np. natalizumab); • terapie niezarejestrowane.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • istotne wyniki skuteczności (wyniki CDAI, wyniki endoskopowe, profil bezpieczeństwa) na koniec okresu indukcji lub leczenia podtrzymującego dla jednej lub obu subpopulacji: z niepowodzeniem terapii konwencjonalnej i/ lub biologicznej (wyniki przedstawione łącznie dla obu subpopulacji były akceptowalne w przypadku wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa); <p>Komentarz (1): Wyniki indukcji powinny być przedstawione dla okresu indukcji zatwierdzonego przez EMA dla poszczególnych leków lub zbliżonego okresu (np. wyniki indukcji ADA należy raportować po ok. 4 tygodniach leczenia). Wyniki leczenia podtrzymującego należy przedstawić dla okresu ok. 1 roku stosowania terapii.</p>	<p>Wyniki skuteczności raportowane tylko w populacji ogólnej (tj. bez stratyfikacji względem wcześniejszej terapii konwencjonalnej lub biologicznej).</p>
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • badania RCT (fazy 3 lub 4); • randomizowane badania typu <i>crossover</i> i badania z randomizacją klastrową; • RCT obejmujące bezpośrednie porównania; • badania fazy 2 (jedynie w przypadku braku danych fazy 3+). 	<ul style="list-style-type: none"> • długoterminowe badania przedłużone z zachowaną randomizacją (np. otwarte badania przedłużone badań randomizowanych); • badania jednoramienne lub otwarte; • badania typu <i>treat-through</i> (brak przedstawionych wyników na koniec etapu indukcji).

* W publikacji *Watanabe 2012* i *Watanabe 2020* włączono chorych w wieku ≥ 15 lat; w badaniach *ADVANCE*, *MOTIVATE* i *FORTIFY* włączono chorych w wieku ≥ 16 lat; wszystkie inne badania obejmowały chorych w wieku ≥ 18 lat

Źródło: na podstawie *SLR 2022*

3.6. Wyniki przeglądów systematycznych

3.6.1. Porównanie bezpośrednio

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 356 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 56 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 230 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której odnaleziono 4 publikacje (po dwie dla nazwy handlowej i substancji czynnej);
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

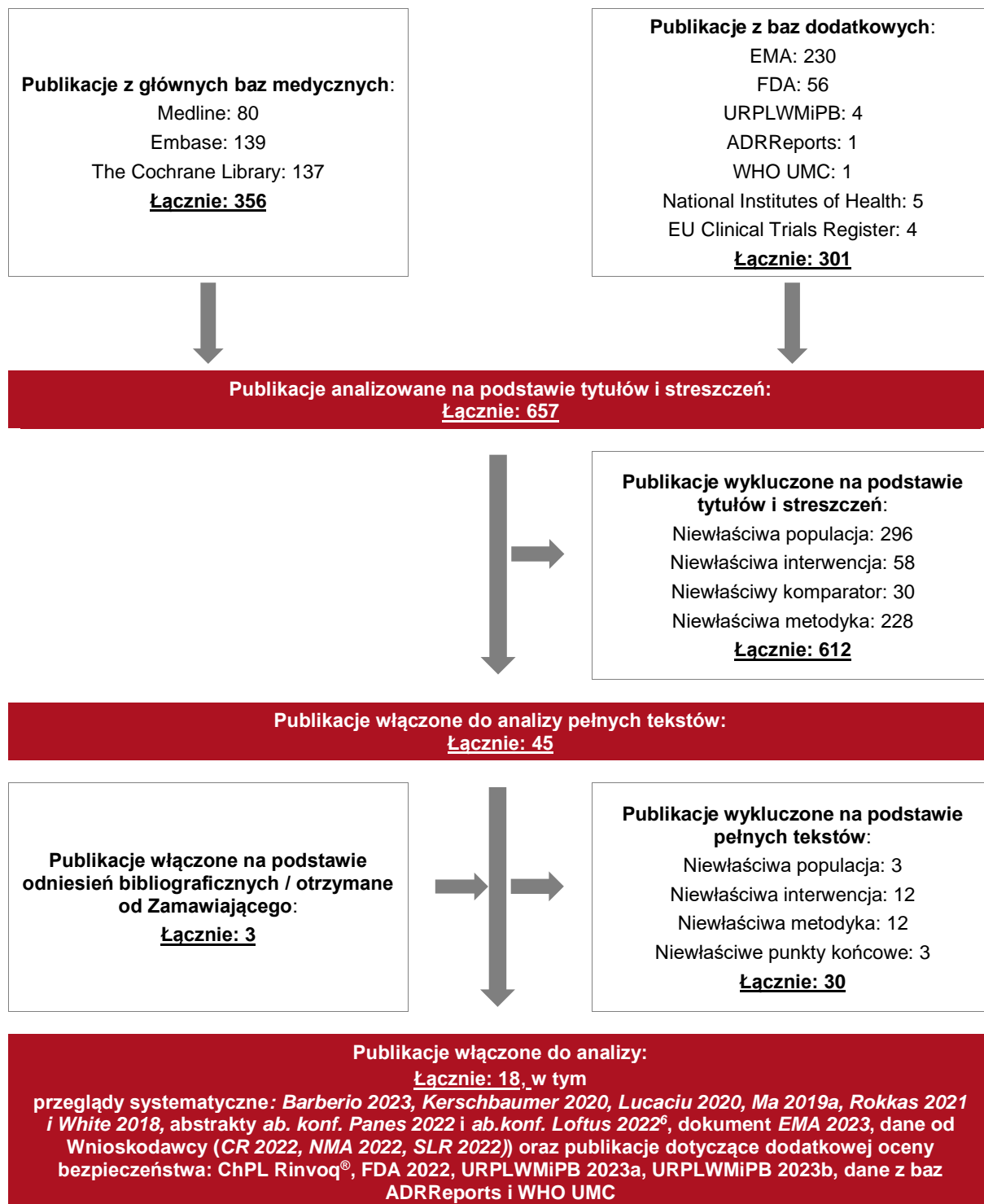
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 18 publikacji, w tym:

- 6 przeglądów systematycznych;
- 2 abstrakty konferencyjne, w których analizowaną interwencją stanowił UPA;
- dokument *EMA 2023*;
- dane od Wnioskodawcy, w ramach których przedstawiono metodykę oraz wyniki analizy NMA:
 - *CR 2022: „Abbvie CD Updated Clinical Excel Report - 03AUG2022”*,
 - *NMA 2022: „The Relative Efficacy and Safety of Upadacitinib (UPA) versus Other Advanced Treatments for Patients with Active Moderate-to-Severe Crohn’s Disease (CD). A Bayesian Network Meta-analysis (NMA)”*,
 - *SLR 2022: „The efficacy and safety of risankizumab for moderate to severe active Crohn’s disease” oraz*
- 6 publikacji dotyczących dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁵ (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.12.

⁵ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie bezpośrednie



⁶ Abstrakty konferencyjne włączone do analizy, ale wykorzystane wyłącznie jako źródło dodatkowe do charakterystyk badań pierwotnych

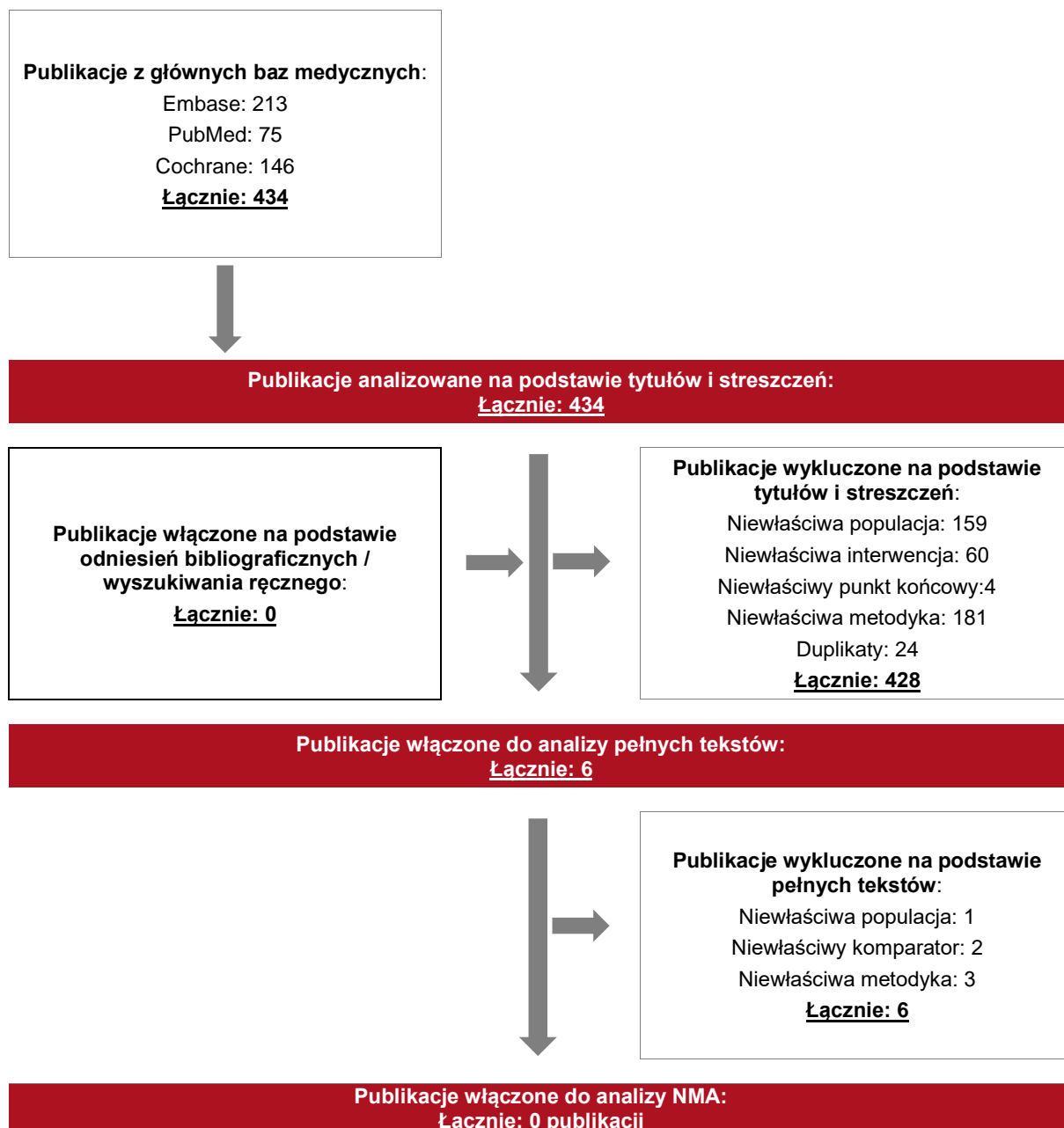
3.6.2. Porównanie pośrednie – metaanaliza sieciowa

W niniejszej analizie wykorzystano wyniki *NMA 2022* przeprowadzonej przez Wnioskodawcę, do której włączono badania zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym wykonanym 10 maja 2022 r. W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej odnaleziono 5 774 publikacje w formie tytułów i abstraktów. Poszczególne etapy wyboru publikacji wraz z przyczynami odrzucenia przedstawione w dokumencie *NMA 2022* zostały zaprezentowane w rozdziale 7.7.2.1, na diagramie PRISMA [CR 2022].

W ramach niniejszej analizy wykonano aktualizację przeglądu *NMA 2022* (poszukiwano badań opublikowanych od 01.04.2022 r.). W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 434 publikacji w formie tytułów i abstraktów. W wyniku wykonanej aktualizacji przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do analizy i tym samym uznano przegląd systematyczny wykonany w ramach dokumentu *NMA 2022* jako aktualny i zgodny z obowiązującym stanem wiedzy.

Poniżej przedstawiono diagram PRISMA dla przeprowadzonej na potrzeby niniejszej analizy aktualizacji ww. przeglądu. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w rozdziale 7.12.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – aktualizacja przeglądu systematycznego do porównania pośredniego (NMA)



3.7. Publikacje włączone do analizy

3.7.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 6 przeglądów systematycznych: *Barberio 2023*, *Kerschbaumer 2020*, *Lucaciu 2020*, *Ma 2019a*, *Rokkas 2021* i *White 2018* spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5.1 zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Przeglądy systematyczne oceniono na 5 z 5 możliwych do uzyskania kryteriów systematyczności Cook, z wyjątkiem przeglądów *White 2018* i *Lucaciu 2020*, które uzyskały 4/5 punktów odpowiednio ze względu na brak predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia oraz brak krytycznej oceny włączonych badań.

Na podstawie odnalezionych opracowań wtórnych stwierdzono, że terapia inhibitorami JAK jest skuteczna w zakresie indukcji remisji u chorych z ChLC, stanowiąc tym samym najbardziej skuteczne leczenie niezależnie od wcześniejszej terapii inhibitorami TNF-alfa w porównaniu do leków małocząsteczkowych oraz nie jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu w porównaniu z PLC.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 7.9 i 7.10.

3.7.2. Badania pierwotne – porównanie bezpośrednie

3.7.2.1. Charakterystyka badań dla upadacytyribu

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy włączono 3 randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badania pierwotne:

1. *U-EXCEED* (EMA 2023), dotyczące porównania UPA w dawce 45 mg względem PLC – leczenie indukcyjne;
2. *U-EXCEL* (EMA 2023, ab. konf. Loftus 2022), dotyczące porównania UPA w dawce 45 mg względem PLC – leczenie indukcyjne;
3. *U-ENDURE* (EMA 2023, ab. konf. Panes 2022), dotyczące porównania UPA w dawce 15 mg lub 30 mg względem PLC – leczenie podtrzymujące.

Badania te nie zostały dotychczas opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej, w związku z czym w celu opisu ich metodyki oraz ekstrakcji wyników wykorzystano abstrakty konferencyjne oraz dokument *EMA 2023*.

Okres obserwacji wynosił 12 tygodni w badaniach *U-EXCEED* oraz *U-EXCEL* (leczenie indukcyjne) i 52 tygodnie w badaniu *U-ENDURE* (leczenie podtrzymujące).

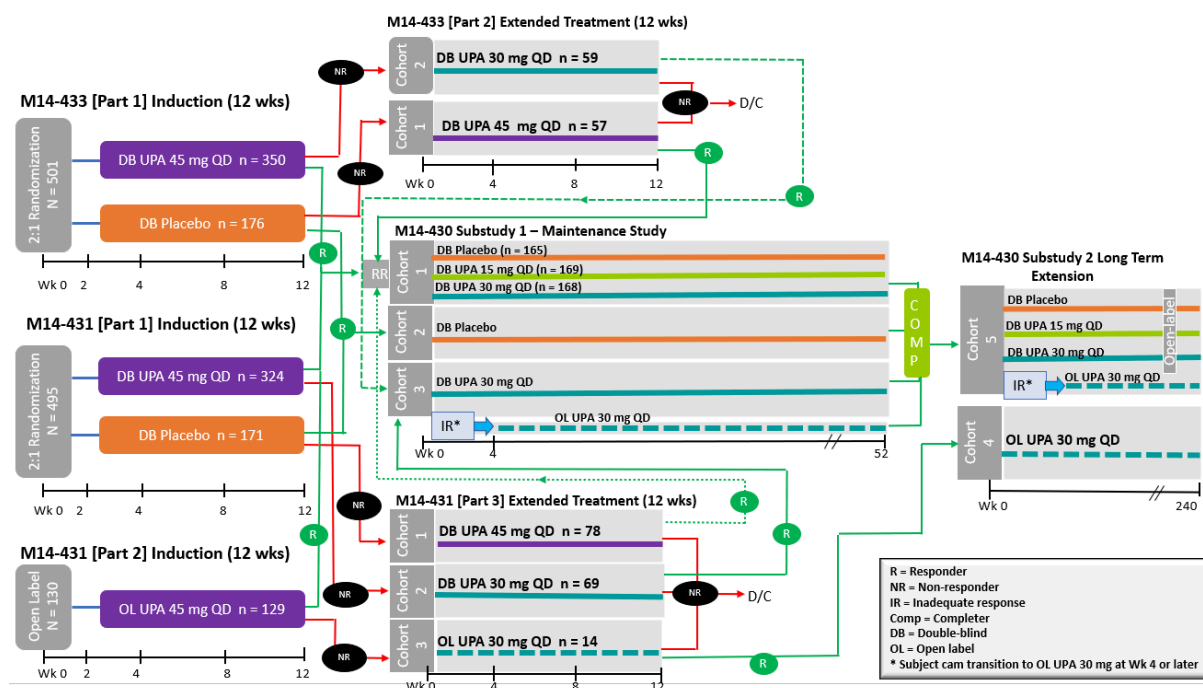
Do leczenia indukcyjnego kwalifikowano dorosłych chorych z trwającą ≥ 3 miesiące chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na ≥ 1 lek biologiczny (badanie *U-EXCEED*) lub na ≥ 1 terapię konwencjonalną i/lub lek biologiczny (badanie *U-EXCEL*). Populacja ta w pełni odpowiada zapisom Programu lekowego.

Leczenie podtrzymujące, prowadzone w ramach badania *U-ENDURE*, mogli rozpocząć chorzy, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną lub ukończyli badanie⁷ *U-EXCEED* lub *U-EXCEL*.

Schemat badań dla UPA przedstawiono na rysunku poniżej.

⁷ dopuszczalny był brak danych dotyczących endoskopowych punktów końcowych na koniec okresu obserwacji, jeśli wynikał on z braku możliwości wykonania badań w związku z pandemią COVID-19

Rysunek 3.
Konstrukcja badań U-EXCEED, U-EXCEL i U-ENDURE



M14-433 – badanie U-EXCEL; M14-431 – badanie U-EXCEED; M14-431 part 1 – okres podwójnie zaślepiiony badania U-EXCEED; M14-431 part 2 – okres otwarty badania U-EXCEED; M14-431 part 3 – okres przedłużony badania U-EXCEED; M14-430 – badanie U – ENDURE; M14-430 substudy 1 – badanie U – ENDURE, podgrupa chorych z odpowiedzią kliniczną w badaniu M14-431 lub M14-433; M14-430 substudy 2 – badanie U – ENDURE, podgrupa chorych, którzy ukończyli M14-430 substudy 1
Źródło: EMA 2023

Na podstawie badań U-EXCEED, U-EXCEL oraz U-ENDURE przedstawiono kompleksową ocenę bezpieczeństwa i skuteczności UPA w porównaniu z PLC.

Powyższe badania zostały także wykorzystane do porównania pośredniego (NMA) UPA vs INF, ADA, WED, UST. Zbiorczą charakterystykę badań włączonych do NMA, obejmujących również wskazane powyżej badania, przedstawiono w rozdziale 3.7.3.3., natomiast szczegółową charakterystykę badań pierwotnych, w których analizowaną interwencją stanowiło UPA, umieszczono w rozdziale 7.11.

3.7.2.2. Punkty końcowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy. W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych.

Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.8.

W sytuacji, kiedy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu lub nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających określenie istotności statystycznej dla analizowanych porównań, nie był on uwzględniany w analizie, punkty końcowe z badań nieuwzględnione w niniejszej analizie przedstawiono w rozdziale 3.7.3.3.

Siłę interwencji określano przyjmując założenie, iż wartość NNT (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 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. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych wraz z ich definicjami oraz interpretacją i określeniem istotności klinicznej.

Tabela 3.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań *U-ENDURE*, *U-EXCEL* oraz *U-ENDURE*

Punkt końcowy	Definicja		
	Badanie <i>U-EXCEED</i>	Badanie <i>U-EXCEL</i>	Badanie <i>U-ENDURE</i>
	Skuteczność		
Remisja kliniczna	<p>Remisja kliniczna oceniana w 12 tyg. stanowiła <u>równorzędny pierwszorzędowy</u> punkt końcowy badań. Remisję kliniczną raportowano na podstawie wyników zgłaszanych przez chorych (PROs, ang. <i>patient reported outcomes</i>), tj. średnia dzienna częstotliwość oddawania bardzo miękkiego lub płynnego stolca (SF) $\leq 2,8$ <u>oraz</u> średni wynik dziennej oceny bólu brzucha (APS) $\leq 1,0$ i oba wyniki nie większe niż raportowane na początku badania.</p> <p>APS jest przypisany do skali 0-3 i jest zgłaszany przez chorych w czasie 7 dni poprzedzających ocenę jako brak bólu (0 pkt.), łagodny (1 pkt.), umiarkowany (2 pkt.) lub silny (3 pkt.). W przypadku SF chorzy proszeni są o podanie liczby płynnych stolców w czasie każdego z ostatnich 7 dni, a średnia dzienna jest obliczana z tych ilości [Wong 2021].</p> <p>Remisja kliniczna wg. CDAI w 12 tyg., definiowana jako zmniejszenie wyniku CDAI < 150, była <u>kluczowym drugorzędowym</u> punktem końcowym badań.</p> <p>CDAI (skala ocenia stan chorego w ostatnich 7 dniach) w chorobie Leśniowskiego-Crohna, jest liczbowym wyliczeniem 8 zmiennych klinicznych wybranych empirycznie (obejmujących liczbę, wodnistych lub luźnych stolców, nasilenie bólów brzucha, ogólne samopoczucie, objawy pozajelitowe, stosowanie leków przeciwbiegunkowych, wartość hematokrytu i masę ciała) i pomnożonych przez współczynniki wagowe uzyskane z analizy wieloczynnikowej, wynik CDAI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 150 oznacza remisję choroby; • 150-219 oznacza łagodną aktywną chorobę; • 220-450 oznacza umiarkowanie aktywną chorobę; • > 450 oznacza ciężkie zaostrzenie [Kohut 2010]. 		<p>Remisja kliniczna oceniana w 52 tyg. stanowiła <u>równorzędny pierwszorzędowy</u> punkt końcowy badania. Remisję kliniczną raportowano na podstawie wyników zgłaszanych przez chorych (PROs) tj. średnia dzienna częstotliwość oddawania bardzo miękkiego lub płynnego stolca (SF) $\leq 2,8$ <u>oraz</u> średni wynik dziennej oceny bólu brzucha (APS) $\leq 1,0$ i obie wartości poniżej wartości wyjściowych.</p> <p>APS jest przypisany do skali 0-3 i jest zgłaszany przez chorych w czasie 7 dni poprzedzających ocenę jako brak bólu (0 pkt.), łagodny (1 pkt.), umiarkowany (2 pkt.) lub silny (3 pkt.). W przypadku SF chorzy proszeni są o podanie liczby płynnych stolców w czasie każdego z ostatnich 7 dni, a średnia dzienna jest obliczana z tych ilości [Wong 2021].</p> <p>Remisja kliniczna wg. CDAI w 52 tyg., definiowana jako zmniejszenie wyniku CDAI < 150, była <u>kluczowym drugorzędowym</u> punktem końcowym badania.</p> <p>CDAI (skala ocenia stan chorego w ostatnich 7 dniach) w chorobie Leśniowskiego-Crohna, jest liczbowym wyliczeniem 8 zmiennych klinicznych wybranych empirycznie (obejmujących liczbę, wodnistych lub luźnych stolców, nasilenie bólów brzucha, ogólne samopoczucie, objawy pozajelitowe, stosowanie leków przeciwbiegunkowych, wartość hematokrytu i masę ciała) i pomnożonych przez współczynniki wagowe uzyskane z analizy wieloczynnikowej, wynik CDAI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 150 oznacza remisję choroby; • 150-219 oznacza łagodną aktywną chorobę;

Punkt końcowy	Definicja		
	Badanie <i>U-EXCEED</i>	Badanie <i>U-EXCEL</i>	Badanie <i>U-ENDURE</i>
			<ul style="list-style-type: none"> • 220-450 oznacza umiarkowanie aktywną chorobę; • >450 oznacza ciężkie zaostrzenie [Kohut 2010].
	<p>Kierunek zmian: im wyższa częstość osiągnięcia remisji klinicznej na podstawie PROs i CADI tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Istotność kliniczna: Uzyskanie wyniku według skali CDAI ≤ 150 punktów stanowi zmianę istotną klinicznie [Sandborn 2002]. Pomimo ograniczeń, CDAI pozostaje najczęściej stosowanym wskaźnikiem ciężkości ChLC [Kohut 2010].</p> <p>APS i SF są subkomponentami CDAI. Wykazano, że wartość progowa ≥ 4 koreluje z oceną nasilenia umiarkowaną lub ciężką wg CDAI. Remisja PRO została zdefiniowana jako 7-dniowa średnia dzienna SF $\leq 1,5$ i APS $\leq 1,0$, ponieważ te progi zostały określone jako optymalne punkty odciążenia przy użyciu krzywych charakterystyki dla remisji CDAI we wcześniejszych badaniach chorych z ChLC o umiarkowanym nasileniu [Wong 2021].</p>		
Remisja kliniczna bez kortykosteroidów	<p>Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów oceniana w 12 tyg. stanowiła <u>dotodatkowy punkt końcowy</u> badań. Definiowano ją jako średni dobowy wynik SF $\leq 2,8$ i APS $\leq 1,0$ i obie wartości poniżej wartości wyjściowej oraz dyskontynuacja przyjmowania steroidów i uzyskanie remisji klinicznej u chorych przyjmujących steroidy na początku badań.</p>		<p>Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów oceniana w 52 tyg. stanowiła <u>dotodatkowy punkt końcowy</u> definiowany jako średni dobowy wynik SF $\leq 2,8$ i APS $\leq 1,0$ oraz obie wartości poniżej wartości początkowej oraz brak przyjmowania kortykosteroidów przez 90 dni przed 52. tygodniem i osiągnięcie remisji klinicznej.</p>
	<p>Kierunek zmian: im wyższa częstość osiągnięcia przez chorych remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Istotność kliniczna: Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników. Należy jednak podkreślić, że w związku z tym, że celem leczenia ChLC jest osiągnięcie oraz podtrzymanie objawowej i endoskopowej remisji, również remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów należy uznać za punkt istotny klinicznie.</p>		
Utrzymywanie się remisji klinicznej	<p>Nie raportowano.</p>		<p>Utrzymanie remisji klinicznej oceniane w 52 tyg. było <u>dotodatkowym punktem końcowym</u> badania, definiowanym jako średni dobowy wynik SF $\leq 2,8$ i APS $\leq 1,0$ oraz obie wartości poniżej wartości początkowej oraz jako osiągnięcie remisji klinicznej w 52. tygodniu u chorych, którzy uzyskali remisję kliniczną na początku badania podtrzymującego.</p>
	<p>Kierunek zmian: im dłuższy czas utrzymania remisji klinicznej w czasie tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Istotność kliniczna: Remisja kliniczna jest jednym z klinicznie istotnych punktów końcowych ocenianych w ChLC, dlatego też jej utrzymanie w czasie należy również uznać za istotny klinicznie punkt końcowy.</p>		

Punkt końcowy	Definicja		
	Badanie <i>U-EXCEED</i>	Badanie <i>U-EXCEL</i>	Badanie <i>U-ENDURE</i>
Wygojenie błony śluzowej	<p>Wygojenie błony śluzowej oceniane w 12 tyg. było <u>dodatkowym punktem końcowym</u> badań, definiowanym jako wynik oceny w podskali dotyczącej powierzchni z owrzodzeniem SES-CD wynoszący 0 u chorych z wynikiem oceny w podskali dotyczącej powierzchni z owrzodzeniem SES-CD ≥ 1 na początku badania.</p>		<p>Wygojenie błony śluzowej oceniane w 52 tyg. było <u>dodatkowym punktem końcowym</u> badań, definiowanym jako wynik oceny w podskali dotyczącej powierzchni z owrzodzeniem SES-CD wynoszący 0 u chorych z wynikiem oceny w podskali dotyczącej powierzchni z owrzodzeniem SES-CD ≥ 1 na początku badania.</p>
	<p>Kierunek zmian: im wyższa częstość występowania wygojenia błony śluzowej tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Istotność kliniczna: osiągnięcie wygojenia błony śluzowej podczas pierwszej oceny endoskopowej w aktywnej ChLC wiąże się z wyższymi wskaźnikami osiągnięcia długoterminowej remisji klinicznej i długoterminowego wygojenia błony śluzowej, a także z tendencją do zmniejszonego wskaźnika operacji związanych z ChLC w porównaniu z osobami z aktywną ChLC, które nie osiągnęły wygojenia błony śluzowej [Shah 2015].</p>		
Odpowiedź endoskopowa	<p>Odpowiedź endoskopowa oceniana w 12 tyg. stanowiła <u>równorzędny pierwszorzędowy</u> punkt końcowy badań. Odpowiedź endoskopową definiowano jako zmniejszenie wyniku SES-CD o $>50\%$ względem wartości początkowej badania indukcyjnego (lub w przypadku chorych z SES-CD równym 4 na początku badań, co najmniej 2-punktowa redukcja wyniku), zgodnie z oceną centralnego oceniającego.</p>		<p>Odpowiedź endoskopowa oceniana w 52 tyg. stanowiła <u>równorzędny pierwszorzędowy</u> punkt końcowy badania. Odpowiedź endoskopową definiowano jako zmniejszenie wyniku SES-CD o $>50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej w badaniu leczenia indukcyjnego (lub w przypadku chorych z wyjściową punktacją 4 w skali SES-CD w badaniu leczenia indukcyjnego zmniejszenie wyniku o co najmniej 2 punkty).</p>
	<p>Kierunek zmian: im wyższa częstość występowania odpowiedzi endoskopowej tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Istotność kliniczna: W przypadku ChLC, zmniejszenie SES-CD o $>50\%$ uznano za osiągnięcie odpowiedzi endoskopowej, opierając się na wynikach analizy <i>post-hoc</i> badania, w którym odnotowano, że zmniejszenie o $>50\%$ punktacji SES-CD w 26 tygodniu było istotnym predyktorem remisji klinicznej bez kortykosteroidów w 50 tygodniu obserwacji [Kim 2022].</p>		
Odpowiedź kliniczna CDAI	<p>Odpowiedź kliniczna CDAI (CR-100) oceniana w 12 tyg. była <u>kluczowym drugorzędowym</u> punktem końcowym badań. Odpowiedź kliniczną definiowano jako zmniejszenie wyniku o co najmniej 100 punktów w CDAI w stosunku do wartości początkowej.</p> <p>Odpowiedź kliniczną CR-100 oceniano również w 2 tyg. obserwacji.</p>		<p>Odpowiedź kliniczna CDAI (CR-100) oceniana w 52 tyg. była <u>kluczowym drugorzędowym</u> punktem końcowym badania. Odpowiedź kliniczną definiowano jako zmniejszenie wyniku o co najmniej 100 punktów w CDAI w stosunku do wartości początkowej.</p>
	<p>Kierunek zmian: im wyższa częstość występowania odpowiedzi klinicznej na podstawie CDAI tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Istotność kliniczna: Obniżenie wyniku według skali CDAI o ≥ 100 punktów stanowi zmianę istotną klinicznie [Sandborn 2002]. Pomimo ograniczeń, CDAI pozostaje najczęściej stosowanym wskaźnikiem ciężkości ChLC [Kohut 2010].</p>		

Punkt końcowy	Definicja		
	Badanie <i>U-EXCEED</i>	Badanie <i>U-EXCEL</i>	Badanie <i>U-ENDURE</i>
Odpowiedź kliniczna	<p>Odpowiedź kliniczna oceniana w 12 tyg. była <u>kluczowym drugorzędowym punktem końcowym</u> badań definiowanym jako $\geq 30\%$ zmniejszenie średniej dziennej wartości bardzo miękkiego lub płynnego stolca i/lub $\geq 30\%$ zmniejszenie średniej dziennej wartości APS i obie wartości nie większe niż na początku badań.</p>		<p>Nie raportowano.</p>
	<p>Kierunek zmian: im wyższa częstość występowania odpowiedzi klinicznej tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Istotność kliniczna: w badaniach oceniającym korelację między samopoczuciem chorych a SF i APS wykazano że większa poprawa samopoczucia (definiowana jako ≥ 2-punktowa poprawa odpowiedzi w pozycji 10 IBDQ) korelowała z co najmniej 30% zmniejszeniem wyniku SF lub APS, wspierając tak przyjętą definicję odpowiedzi klinicznej [Sandborn 2022].</p>		
Zwiększona odpowiedź kliniczna SF/APS	<p>Zwiększona odpowiedź kliniczna oceniana w 12 tyg. była <u>kluczowym drugorzędowym punktem końcowym</u> badań, definiowanym jako $\geq 60\%$ zmniejszenie średniej dziennej wartości bardzo miękkiego lub płynnego stolca i/lub $\geq 35\%$ zmniejszenie średniej dziennej wartości APS i obie wartości nie większe niż wyjściowe, lub remisja kliniczna.</p>		<p>Nie raportowano.</p>
	<p>Kierunek zmian: im wyższa częstość występowania zwiększonej odpowiedzi klinicznej tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Istotność kliniczna: Nie odnaleziono informacji na temat istotności klinicznej dla zwiększonej odpowiedzi klinicznej. Należy jednak podkreślić, że w związku z tym, że osiągnięcie odpowiedzi na leczenie stanowi jednym z celów terapii, również zwiększoną odpowiedź kliniczną SF/APS należy uznać za punkt istotny klinicznie.</p>		
Głęboka remisja	<p>Nie raportowano.</p>		<p>Głęboka remisja oceniana w 52 tyg. była drugorzędowym punktem końcowym badania, definiowanym jako uzyskanie remisji klinicznej: średni dobowy wynik SF $\leq 2,8$ i APS $\leq 1,0$ oraz obie wartości poniżej wartości początkowej oraz remisji endoskopowej.</p>
	<p>Kierunek zmian: im wyższa częstość występowania głębokiej remisji tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Istotność kliniczna: zarówno remisja kliniczna jak i remisja endoskopowa będące składowymi głębokiej remisji są klinicznie istotnymi punktami końcowymi w ocenie skuteczności leczenia ChLC, dlatego też ten punkt końcowy należy również uznać za istotny klinicznie.</p>		
Remisja endoskopowa	<p>Remisja endoskopowa oceniana w 12 tyg. była <u>kluczowym drugorzędowym punktem końcowym</u> badań. Remisję endoskopową definiowano jako wynik SES-CD ≤ 4 i zmniejszenie wyniku o co najmniej 2 punkty w stosunku do wartości początkowej oraz brak wyniku >1 dla jakiegokolwiek indywidualnej zmiennej.</p>		<p>Remisja endoskopowa oceniana w 12 tyg. była <u>kluczowym drugorzędowym punktem końcowym</u> badań. Remisję endoskopową definiowano jako wynik SES-CD ≤ 4 i zmniejszenie wyniku o co najmniej 2 punkty w stosunku</p>

Punkt końcowy	Definicja		
	Badanie <i>U-EXCEED</i>	Badanie <i>U-EXCEL</i>	Badanie <i>U-ENDURE</i>
			do wartości początkowej oraz brak wyniku >1 dla jakiegokolwiek indywidualnej zmiennej.
	<p>Kierunek zmian: im wyższa częstość występowania remisji endoskopowej tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Istotność kliniczna: osiągnięcie remisji endoskopowej jest ważnym celem dla klinicystów, ponieważ wiąże się z lepszymi wynikami długoterminowymi, w tym długotrwałą remisją kliniczną i mniejszą potrzebą resekcji chirurgicznej. Remisja endoskopowa została zdefiniowana jako wynik SES-CD <3 [Wong 2021].</p>		
Hospitalizacje związane z ChLC	W badaniach <i>U-EXCEED</i> oraz <i>U-EXCEL</i> oceniano także częstość występowania hospitalizacji związanej z ChLC w 12. tyg. leczenia.		W badaniu <i>U-ENDURE</i> oceniano także częstość występowania hospitalizacji związanej z ChLC w 52. tyg. leczenia.
	<p>Kierunek zmian: im niższa częstość hospitalizacji związanych z chorobą tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Istotność kliniczna: W przypadku prawie połowy wszystkich osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna, które trafiają do szpitala, przyczyną jest zaostrzenie choroby. Opieka oferowana przez szpital może pomóc w leczeniu wszystkich poważnych objawów, w tym skrajnego stanu zapalnego, bólu, odwodnienia i niedożywienia [Davis 2022]. Wskazaniem do hospitalizacji z powodu ChLC jest ciężki rzut choroby. W związku z powyższym punkt ten należy uznać za istotny klinicznie.</p>		
Aktywność choroby	Stopień aktywności choroby mierzono za pomocą odsetka chorych, u których ustąpiły objawy pozajelitowe (EIMs, ang. <i>extra-intestinal manifestation</i>) w 12. tyg. leczenia.		Stopień aktywności choroby mierzono za pomocą odsetka chorych, u których ustąpiły objawy pozajelitowe (EIMs) w 52. tyg. leczenia.
	<p>Kierunek zmian: Im większa częstość występowania ustąpienia objawów pozajelitowych tym większa skuteczność leczenia.</p> <p>Istotność kliniczna: nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Aktywność choroby ma istotne znaczenie dla chorego, w tym dla jego jakości życia. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.</p>		
Kwestionariusz IBDQ	<p>Zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ względem wartości początkowych w 12 i 52 tyg. była <u>kluczowym drugorzędowym punktem</u> końcowym badań.</p> <p>IBDQ jest kwestionariuszem specyficznym dla choroby, składającym się z 32 pozycji ocenianych w skali Likerta. Całkowity wynik zawiera się w przedziale od 32 do 224 punktów, i wykorzystuje 7-punktowe opcje odpowiedzi. Kwestionariusz IBDQ zawiera 4 domeny składowe dotyczące: objawów jelitowych, objawów systemowych, funkcjonowania emocjonalnego i funkcjonowania społecznego. Wynik dla każdej z domen może być obliczany z całkowitą punktacją odpowiednio od 10 do 70, 5 do 35, 12 do 84 i 5 do 35.</p>		
	<p>Kierunek zmian: wyższe wyniki wskazują na lepszą jakość życia związaną ze zdrowiem. Dodatnia zmiana wyniku świadczy o poprawie jakości życia chorych.</p>		

Punkt końcowy	Definicja		
	Badanie <i>U-EXCEED</i>	Badanie <i>U-EXCEL</i>	Badanie <i>U-ENDURE</i>
	<p>Istotność kliniczna: nie odnaleziono informacji na temat istotności klinicznej, jednakże kwestionariusz ten został zwalidowany w różnych środowiskach, krajach i językach. Kwestionariusz IBDQ charakteryzuje się wysoką rzetelnością <i>test-retest</i> we wszystkich czterech wymiarach punktacji. W sześciu badaniach oceniano IBDQ pod kątem wrażliwości na zmiany i we wszystkich stwierdzono, że zmiany wyników jakości życia korelują ze zmianami aktywności klinicznej u chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna [CADTH 2016].</p>		
Kwestionariusz FACIT-F	<p>Zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-F w 12 i 52 tyg. względem wartości początkowych była <u>kluczowym drugorzędowym</u> punktem końcowym badań. Kwestionariusz FACIT-F został opracowany do oceny zmęczenia związanego z niedokrwistością. Składa się on z 13 pytań związanych ze zmęczeniem. Odpowiedzi na 13 pozycji kwestionariusza FACIT-F są mierzone w każdej z nich w oparciu o 4- punktową skalę Likerta z następującymi możliwościami odpowiedzi: wcale: 0 punktów; trochę: 1 punkt; nieco, do pewnego stopnia: 2 punkty; dość, sporo: 3 punkty; bardzo dużo: 4 punkty. Całkowity wynik mieści się w przedziale od 0 do 52 punktów.</p>		
	<p>Kierunek zmian: wyższy całkowity wynik i dodatnia zmiana wyniku oznaczają mniejsze zmęczenie i skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Istotność kliniczna: skala FACIT-F została zwalidowana w populacji ogólnej, jak również w wielu chorobach, w tym w nowotworach, reumatoidalnym zapaleniu stawów, toczeniu rumieniowatym układowym, zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa, przewlekłej małopłytkowości immunologicznej, a ostatnio także w IBD. Autorzy skali FACIT-F zaproponowali punkt odciążenia ≤30 pkt [Cohen 2014].</p>		
Profil bezpieczeństwa			
Bezpieczeństwo	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2022] 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 style="text-align: center;">Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; • związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; <ul style="list-style-type: none"> • możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p style="text-align: center;">Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); 		

Punkt końcowy	Definicja		
	Badanie <i>U-EXCEED</i>	Badanie <i>U-EXCEL</i>	Badanie <i>U-ENDURE</i>
	<p>3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); <ul style="list-style-type: none"> • 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza: ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone);</p> <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane; • łagodne. <p>Kierunek zmian:</p> <p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> <p>Istotność kliniczna:</p> <p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].</p>		

3.7.2.3. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 7.13.

W związku z zastosowaniem zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji, wykluczeniem oraz z raportowaniem w obu badaniach określono jako niskie.

W związku z brakiem przedstawienia sposobu utajnienia kodu randomizacji w badaniu *U-ENDURE* ryzyko w tej domenie określono jako niejasne. Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z selekcji oraz związanych z oceną punktów końcowych w badaniach określono jako niskie.

W ocenianych badaniach nie odnotowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników, przez co ryzyko błędu związanego z raportowaniem określono jako niskie. Nie odnotowano również innych źródeł błędów.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań *U-ENDURE*, *U-EXCEL* oraz *U-EXCEED* wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>U-ENDURE</i>		<i>U-EXCEL</i>		<i>U-EXCEED</i>	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)						
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Chorych przypisywano losowo do wybranego leczenia (UPA 30 mg lub 15 mg), z uwzględnieniem czynników stratyfikujących obejmujących liczbę przyjmowanych terapii biologicznych oraz czas leczenia kortykosteroidami.	Niskie ryzyko błędu	Chorzy zostali losowo przydzieleni do otrzymywania wybranego leczenia (UPA 45 mg doustnie raz dziennie, PLC) w stosunku 2:1 z uwzględnieniem czynników stratyfikujących obejmujących przyjmowanie kortykosteroidów, nasilenie choroby endoskopowej i liczba przyjmowanych terapii biologicznych.	Niskie ryzyko błędu	Chorzy zostali losowo przydzieleni do otrzymywania wybranego leczenia (UPA 45 mg doustnie raz dziennie, PLC) w stosunku 2:1 z uwzględnieniem czynników stratyfikujących obejmujących przyjmowanie kortykosteroidów, nasilenie choroby endoskopowej i liczba przyjmowanych terapii biologicznych.	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Nie przedstawiono sposobu utajenia kodu randomizacji.	Ryzyko niejasne	Chorych zrandomizowano z wykorzystaniem systemu <i>Interactive Response Technology</i> .	Niskie ryzyko błędu	Tabletki UPA i PLC dostarczone do badania miały identyczny wygląd	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)						
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub	Badanie podwójnie zaślepienie. Badacz, personel ośrodka badawczego oraz chory pozostawali zaślepieni przez cały czas trwania badania. Aby utrzymać zaślepienie, zapewniono	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Badacz, personel ośrodka badawczego oraz chory pozostawali zaślepieni przez cały czas trwania badania. Aby utrzymać zaślepienie, tabletki	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Badacz, personel ośrodka badawczego oraz chory pozostawali zaślepieni przez cały czas trwania badania. Aby utrzymać zaślepienie, tabletki	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>U-ENDURE</i>		<i>U-EXCEL</i>		<i>U-EXCEED</i>	
klasy punktów końcowych)	identyczny wygląd tabletek UPA/PLC stosowanych w badaniu.		UPA/PLC stosowane w badaniu miały identyczny wygląd.		UPA/PLC stosowane w badaniu miały identyczny wygląd.	
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)						
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Po wizycie ostatniego chorego w 24 tyg., przeprowadzono niezaślepioną analizę wyników. Ośrodk badawcze i chorzy pozostali zaślepieni, dopóki wszyscy chorzy nie ukończyli 56 tygodnia badania (koniec okresu 1). Niezależny zewnętrzny komitet monitorujący dane (DMC) monitorował niezaślepione dane dotyczące bezpieczeństwa w regularnych odstępach czasu podczas prowadzenia badań.	Niskie ryzyko błędu	Po wizycie ostatniego chorego w 24 tyg., przeprowadzono niezaślepioną analizę wyników. Ośrodki badawcze i chorzy pozostali zaślepieni, dopóki wszyscy chorzy nie ukończyli 56 tygodnia badania (koniec okresu 1). Niezależny komitet ds. monitorowania danych (DMC) złożony z osób spoza firmy AbbVie i posiadających odpowiednią wiedzę specjalistyczną w swojej dziedzinie dokonał przeglądu niezaślepionych danych dotyczących bezpieczeństwa z trwającego badania. Jeśli będzie to konieczne dla zapewnienia bezpieczeństwa uczestnikom, DMC otrzyma również dostęp do wybranych danych dotyczących skuteczności, które zostaną określone w karcie DMC.	Niskie ryzyko błędu	Pierwszorzędową analizę przeprowadzono po ukończeniu przez wszystkich włączonych chorych wszystkich części badania. Była to jedyna i ostateczna analiza skuteczności	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>U-ENDURE</i>		<i>U-EXCEL</i>		<i>U-EXCEED</i>	
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)						
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu.	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu.	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)						
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu.	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu.	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu.
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)						
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu

3.7.3. Badania pierwotne – metaanaliza sieciowa

3.7.3.1. Charakterystyka oraz ocena homogeniczności włączonych badań pierwotnych

W metaanalizie sieciowej dostarczonej przez Wnioskodawcę oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia UPA w porównaniu z innymi zaawansowanymi terapiami (INF, ADA, WED, UST i RIS). Na podstawie opublikowanych badań klinicznych wyniki zaprezentowano:

- w okresie leczenia indukcyjnego;
- w okresie leczenia podtrzymującego.

W NMA wykorzystano opublikowane dane z RCT, w których oceniano i opisywano skuteczność kliniczną odpowiednich terapii.

W niniejszym raporcie szczegółowe dane z analizy NMA Wnioskodawcy zostaną przedstawione tylko dla substancji wskazanych jako komparatory dla UPA w ramach niniejszego wniosku, tj. dla INF, ADA, WED i UST.

Do metaanalizy sieciowej dla wskazanych powyżej opcji terapeutycznych włączono następujące badania:

- badanie *ACCENT 1*;
- badanie *CHARM*;
- badanie *Chen 2020*;
- badanie *CLASSIC 1*;
- badanie *GAIN*;
- badanie *GEMINI 2*;
- badanie *GEMINI 3*;
- badanie *IM-UNITI*;
- badanie *Targan 1997*;
- badanie *U-ENDURE*;
- badanie *U-EXCEED*;
- badanie *U-EXCEL*;
- badanie *UNITI 1*;

-
- badanie *UNITI 2*;
 - badanie *VISIBLE 2*;
 - badanie *Watanabe 2012*;
 - badanie *Watanabe 2020* [NMA 2022].

Należy zauważyć, że badanie *Chen 2020*, zgodnie z podejściem autorów NMA, nie zostało ostatecznie analizowane w ramach metaanalizy sieciowej, ponieważ analizowaną populację w ww. badaniu stanowili wyłącznie chorzy pochodzący z Chin [NMA 2022].

Tabela 5.
Badania uwzględnione w metaanalizie sieciowej

Badanie	Interwencja	Komparator	Metodyka	Niepowodzenie terapii biologicznej	Indukcja/leczenie podtrzymujące	Liczba chorych [N]	Czas trwania fazy z randomizacją [tygodnie]	Pierwszorzędowy punkt końcowy
Adalimumab								
<i>CHARM</i>	ADA s.c. 40 mg Q1W od 4. tygodnia ADA s.c. 40 mg EOW od 4. Tygodnia	PLC s.c.	Badanie fazy 3; Liczba ramion: 3; Liczba ośrodków: 92; Zaślepienie: Podwójne	47%	Leczenie podtrzymujące	499	56	Remisja kliniczna w 26. i 56. tygodniu
<i>Chen 2020</i>	ADA s.c 160 mg w 0. tygodniu i 80 mg w 2. tygodniu	PLC w 0. i 2. tygodniu	Badanie fazy 3; Liczba ramion: 2; Liczba ośrodków: 15; Zaślepienie: Podwójne	0%	Indukcja	205	4	Remisja kliniczna w 4. tygodniu
<i>CLASSIC 1</i>	ADA s.c 160 mg w 0. tygodniu i 80 mg w 2. tygodniu ADA s.c 80 mg w 0. tygodniu i 40 mg w 2. tygodniu	PLC w 0. i 2. tygodniu	Badanie fazy 2; Liczba ramion: 3; Liczba ośrodków: 55; Zaślepienie: Podwójne	0%	Indukcja	225	4	Remisja kliniczna w 4. tygodniu
<i>GAIN</i>	ADA s.c 160 mg w 0. tygodniu i 80 mg w 2. tygodniu	PLC w 0. i 2. tygodniu	Badanie fazy 3; Liczba ramion: 2; Liczba ośrodków: 52; Zaślepienie: Podwójne	100%	Indukcja	325	4	Remisja kliniczna w 4. tygodniu

Badanie	Interwencja	Komparator	Metodyka	Niepowodzenie terapii biologicznej	Indukcja/leczenie podtrzymujące	Liczba chorych [N]	Czas trwania fazy z randomizacją [tygodnie]	Pierwszorzędowy punkt końcowy
<i>Watanabe 2012</i>	ADA s.c. 160 mg w 0. tygodniu i 80 mg w 2. tygodniu; ADA s.c. 80 mg w 0. tygodniu i 40 mg w 2. tygodniu	PLC s.c. w 0. i 2. tygodniu	Badanie fazy 2/3; Liczba ramion: 3; Liczba ośrodków: b/d; Zaślepienie: Podwójne	58%*	Indukcja	90	4	Remisja kliniczna w 4. tygodniu
Wedolizumab								
<i>GEMINI 2</i>	Indukcja: WED i.v. 300 mg w 0. i 2. tygodniu; Leczenie podtrzymujące: WED i.v. 300 mg Q4W; WED i.v. 300 mg Q8W	Indukcja: PLC i.v. w 0. i 2. tygodniu; Leczenie podtrzymujące: PLC s.c.	Badanie fazy 3; Liczba ramion: Indukcja:2; Leczenie podtrzymujące: 3 Liczba ośrodków: 285; Zaślepienie: Podwójne	Indukcja: 48% Leczenie podtrzymujące : 52%	Indukcja i leczenie podtrzymujące	Indukcja: 368 Leczenie podtrzymujące : 308	Indukcja: 6 Leczenie podtrzymujące : 52	Indukcja: remisja i odpowiedź kliniczna w 6. tygodniu Leczenie podtrzymujące: remisja kliniczna w 52. tygodniu
<i>GEMINI 3</i>	WED i.v.300 mg w 0., 2. i 6. tygodniu	PLC i.v. w 0., 2. i 6. tygodniu	Badanie fazy 3; Liczba ramion: 2; Liczba ośrodków: 107; Zaślepienie: Podwójne	76%	Indukcja	416	10	Remisja kliniczna w 6. tygodniu
<i>VISIBLE 2</i>	WED s.c. 108 mg Q2W	PLC s.c.	Badanie fazy 3; Liczba ramion: 2; Liczba ośrodków: 197; Zaślepienie: Podwójne	58%	Leczenie podtrzymujące	410	52	Remisja kliniczna w 52. tygodniu

Badanie	Interwencja	Komparator	Metodyka	Niepowodzenie terapii biologicznej	Indukcja/leczenie podtrzymujące	Liczba chorych [N]	Czas trwania fazy z randomizacją [tygodnie]	Pierwszorzędowy punkt końcowy
<i>Watanabe 2020</i>	Indukcja: WED i.v. 300 mg w 0., 2., i 6. tygodniu; Leczenie podtrzymujące: WED i.v. 300 mg w 14. tygodniu następnie Q8W do 54. tygodnia	Indukcja: PLC i.v. w 0., 2. i 6. tygodniu; Leczenie podtrzymujące: PLC i.v. w 14. tygodniu, następnie Q8W do 54. tygodnia	Badanie fazy 3; Liczba ramion: Indukcja: 2; Leczenie podtrzymujące: 3 Liczba ośrodków: 77; Zaślepienie: Podwójne	Indukcja: 77%* Leczenie podtrzymujące: 63%	Indukcja i leczenie podtrzymujące	Indukcja: 157 Leczenie podtrzymujące: 24	Indukcja: 10 Leczenie podtrzymujące: 60	Indukcja: odpowiedź kliniczna (CDAI - 100) w 10. tygodniu Leczenie podtrzymujące: remisja kliniczna w 60. tygodniu
Ustekinumab								
<i>IM-UNITI</i>	UST s.c. 90 mg Q8W UST s.c. 90 mg Q12W	PLC s.c.	Badanie fazy 3; Liczba ramion: 3; Liczba ośrodków: 260; Zaślepienie: Podwójne	45%	Leczenie podtrzymujące	397	44	Remisja kliniczna w 44. tygodniu (52. tyg. od punktu wyjściowego)
<i>UNITI 1</i>	UST i.v. 6 mg/kg w 0. tygodniu	PLC i.v. w 0. tygodniu	Badanie fazy 3; Liczba ramion: 2; Liczba ośrodków: 178; Zaślepienie: Podwójne	100%	Indukcja	496	6	Odpowiedź kliniczna (CDAI-100) w 6. tygodniu
<i>UNITI 2</i>	UST i.v. 6 mg/kg w 0. tygodniu	PLC i.v. w 0. tygodniu	Badanie fazy 3; Liczba ramion: 2; Liczba ośrodków: 175; Zaślepienie: Podwójne	0%	Indukcja	419	6	Odpowiedź kliniczna (CDAI-100) w 6. tygodniu

Badanie	Interwencja	Komparator	Metodyka	Niepowodzenie terapii biologicznej	Indukcja/leczenie podtrzymujące	Liczba chorych [N]	Czas trwania fazy z randomizacją [tygodnie]	Pierwszorzędowy punkt końcowy
Infliksymab								
<i>ACCENT 1</i>	INF i.v. 5 mg/kg w 2. i 6. tygodniu, następnie Q8W INF i.v. 10 mg/kg w 2. i 6. tygodniu, następnie Q8W	PLC i.v. w 2. i 6. tyg., następnie Q8W do 46 tyg.	Badanie 3 fazy; Liczba ramion: 3; Liczba ośrodków: 55; Zaślepienie: podwójne	0%	Leczenie podtrzymujące	335	30	Remisja kliniczna w 30. tygodniu i czas do utraty odpowiedzi do 54. tygodnia
<i>Targan 1997</i>	INF i.v. 5 mg/kg w 0. tygodniu	PLC i.v. w 0. tygodniu	Badanie fazy b/d; Liczba ramion: 2; Liczba ośrodków: 18; Zaślepienie: Podwójne	0%	Indukcja	52	4	Odpowiedź kliniczna (CDAI-70) w 4. tygodniu
Upadacytynib								
<i>U-ENDURE</i>	UPA doustnie 30 mg codziennie do 12. tygodnia UPA doustnie 15 mg codziennie do 12. tygodnia	PLC doustnie codziennie do 12. tygodnia	Badanie fazy 3; Liczba ramion 3; Liczba ośrodków: 466; Zaślepienie: Podwójne	75%	Leczenie podtrzymujące	407	52	Remisja kliniczna i odpowiedź endoskopowa w 52. tygodniu
<i>U-EXCEED</i>	UPA doustnie 45 mg codziennie do 12. tygodnia	PLC doustnie codziennie do 12. tygodnia	Badanie fazy 3; Liczba ramion: 2; Liczba ośrodków: 428 [^] ; Zaślepienie: Podwójne	100%	Indukcja	392	12	Remisja kliniczna i odpowiedź endoskopowa w 12. tygodniu
<i>U-EXCEL</i>	UPA doustnie 45 mg codziennie do 12. tygodnia	PLC doustnie codziennie do 12. tygodnia	Badanie fazy 3; Liczba ramion: 2; Liczba ośrodków: 432 [^] ; Zaślepienie: Podwójne	44%	Indukcja	416	12	Remisja kliniczna i odpowiedź endoskopowa w 12. tygodniu

[^] Liczba ośrodków zgłoszonych dla całej badanej populacji, a nie ograniczona do populacji *post-hoc* z wynikiem CDAI 220-450

^{*} Wyniki badań *Watanabe 2012* i *Watanabe 2020* przedstawiono w podziale na chorych nieleczonych lekiem biologicznym oraz stosujących taką terapię (a nie po niepowodzeniu leczenia biologicznego)

Źródło: na podstawie *NMA 2022*

Jedną z kluczowych kwestii decydujących o wiarygodności uzyskanych wyników NMA jest homogeniczność badań włączonych do tej analizy. Szczególnie istotna jest homogeniczność wybranych badań w zakresie metodyki oraz populacji. Równocześnie warto podkreślić, że samo zidentyfikowanie rozbieżności najczęściej nie jest jednoznaczne z koniecznością wykluczenia badania z analizy, bądź odstępniem od wykonania NMA.

W przypadku badań obejmujących chorych na ChLC wskazuje się 4 ogólne źródła potencjalnej niejednorodności [NICE 2017]:

- metodyka fazy leczenia podtrzymującego;
- różnice w czasie trwania fazy indukcji badania;
- różnice w charakterystyce badanej populacji;
- uwzględnienie w poszczególnych badaniach różnych punktów końcowych [NMA 2022].

Ponadto w rekomendacji CADTH zwrócono uwagę na wątpliwości związane z wiarygodnością wyników dla etapu leczenia podtrzymującego [CADTH 2017].

Metodyka fazy leczenia podtrzymującego

Głównym czynnikiem wpływającym na obniżenie wiarygodności w metodyce fazy leczenia podtrzymującego jest metodologia badania polegająca na wyborze chorych do tej fazy na podstawie odpowiedzi na leczenie w fazie indukcji. Dodatkowo istnieje ryzyko znacznej heterogeniczności w wynikach fazy indukcji, decydujących o włączaniu chorych do leczenia podtrzymującego w badaniach [NMA 2022].

W fazie leczenia podtrzymującego chorzy odpowiadający na leczenie w fazie indukcji zostali ponownie przydzieleni do grupy kontynuującej leczenie lub grupy przyjmującej PLC. W związku z czym chorzy w ramieniu PLC otrzymujący wcześniej leczenie indukcyjne wykazywali wyższy wskaźnik remisji niż chorzy wcześniej nieleczeni. Naruszono zatem kluczowy warunek NMA, a mianowicie, aby wspólny komparator (w tym przypadku PLC) był porównywalny we wszystkich badaniach [NMA 2022].

Należy podkreślić, że heterogeniczność w ramionach PLC w fazie leczenia podtrzymującego nie jest całkowicie możliwa do wyeliminowania biorąc pod uwagę różną metodykę badań. Stanowi to w swojej istocie nierozwiązywalny problem w interpretacji wyników fazy leczenia podtrzymującego w NMA, w związku z czym wyniki te należy interpretować z ostrożnością [NMA 2022].

Różnice w czasie trwania fazy indukcji badania

Różnica w czasie trwania fazy indukcji wynika z różnic w czasie wystąpienia pierwszorzędowych punktów końcowych stosowanych terapii. ADA i INF mają 4-tygodniowy okres indukcji, WED charakteryzuje się 6-tygodniowym okresem indukcji. UST ma 8 – tygodniowy okres indukcji (choć pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany jest w 6 tygodniu), natomiast UPA i RIS charakteryzują się 12-tygodniowym okresem indukcji [NMA 2022].

Skuteczność terapii należy oceniać na końcu okresu indukcji, ze względu na wystąpienie głównego punktu końcowego, analizowanego na podstawie zgodnych z ChPL odpowiednich badań i ram czasowych, w których możliwe jest osiągnięcie pełnej skuteczności leczenia. W związku z tym w ramach niniejszego NMA porównywano wyniki pierwszorzędowych punktów końcowych z badań na koniec okresów indukcji o różnym czasie trwania poszczególnych terapii [NMA 2022].

Różnice w charakterystyce badanej populacji

Istnieją potencjalne różnice w charakterystyce chorych mogące wpłynąć na efekt leczenia, w tym: czas trwania choroby, wynik CDAI na początku badania, stężenie białka C-reaktywnego (CRP), istnienie przetoki na początku leczenia oraz przyjmowanie terapii wspomagających/możliwych do stosowania wraz z badanym lekiem [NMA 2022].

Ponadto występują różnice w zakresie wcześniejszego leczenia terapiami zaawansowanymi w poszczególnych badaniach. Starsze badania nie obejmują chorych leczonych zaawansowanymi terapiami (np. *Targan 1997*) lub obejmują jedynie chorych z niepowodzeniem leczenia INF (np. *GAIN*), natomiast nowsze badania obejmują bardziej zróżnicowaną populację chorych, w tym chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorem TNF-alfa, leczeniem antyintegrynowym lub niepowodzeniem leczenia więcej niż 1 terapią zaawansowaną [NMA 2022].

Różnice w wynikach punktów końcowych

W ramach porównania pośredniego w fazie indukcji występują różnice w definicji punktów końcowych, tj. we wszystkich badaniach z wyjątkiem badania *Targan 1997* i *Chen 2020*⁸

⁸ badanie *Chen 2020*, zgodnie z podejściem autorów NMA, nie uwzględniono w metaanalizie sieciowej, co zostało szczegółowo opisane w analizie statystycznej. Powodem wykluczenia niniejszego badania był fakt, iż w ramach jego kryteriów analizowano wyłącznie chorych azjatyckich

raportowano osiągnięcie wyniku CR-100. W NMA odpowiedź na leczenie definiowano jako osiągnięcie wyniku CR-100. Natomiast ze względu na przedstawienie w badaniach *Targan 1997* i *Chen 2020* jedynie wyniku CR-70. Wynik CR-100 dla tych badań imputowano na podstawie wyniku CR-70 [NMA 2022].

Istnieją również niespójne pomiary wyników endoskopowych w różnych badaniach. W ramach NMA definicja wyników endoskopowych dla badań UPA i RIS została dostosowana przy wykorzystaniu indywidualnych danych dla poszczególnych chorych, aby odpowiadała programom badań dot. UST, tj.: *UNITI-1*, *UNITI-2* i *IM-UNITI* [NMA 2022].

Ponadto, istnieją rozbieżności w przedstawieniu wyników bezpieczeństwa. Na przykład w badaniu *Targan 1997* nie raportowano zdarzeń niepożądanych w podziale na interwencje badaną i kontrolną. Natomiast w badaniach *CHARM* i *ACCENT I* w fazie leczenia podtrzymującego zdarzenia niepożądane raportowano łącznie dla chorych odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie w fazie indukcji, mimo iż w skuteczność oceniano tylko dla chorych odpowiadających na leczenie indukcyjne. Ten potencjalnie niespójny pomiar zdarzeń związanych z bezpieczeństwem jest znaczącym ograniczeniem [NMA 2022].

Biorąc pod uwagę powyższe, zaobserwowane rozbieżności należy traktować wyłącznie jako ograniczenie. Zidentyfikowane źródła heterogeniczności nie wykluczają możliwości przeprowadzenia NMA. Co więcej, wydaje się być zasadne wskazanie, że z dużym prawdopodobieństwem rozbieżności te nie mają wpływu wnioskuje – warto podkreślić, że takie same ograniczenia występują w przypadku wszystkich analiz pośrednich dotyczących choroby Leśniowskiego-Crohna, co związane jest ze specyfiką badań przeprowadzonych w tej populacji.

3.7.3.2. Charakterystyka populacji

Indukcja

W fazie indukcji zazwyczaj początkową charakterystykę opisywano osobno dla chorych z niepowodzeniem terapii konwencjonalnej i chorych z niepowodzeniem terapii biologicznej.

Wiek

Średnia wieku chorych na początku badania wynosiła 36,1 (zakres: 30,4; 40,6) w grupie chorych po niepowodzeniu terapii konwencjonalnej i 36,5 (zakres: 30,4; 40,7) u chorych z niepowodzeniem terapii biologicznej.

Płeć

Średni odsetek mężczyzn na początku badania wśród chorych z niepowodzeniem terapii konwencjonalnej wynosił 54,1% (zakres: 33,3; 70,9) i 50,7% (zakres: 31,4; 69,6) wśród chorych z niepowodzeniem terapii biologicznej.

Masa ciała

Średnia wyjściowa masa ciała wśród chorych z niepowodzeniem terapii konwencjonalnej wynosiła 67,2 kg (zakres: 53,0; 78,0), natomiast wśród chorych z niepowodzeniem terapii biologicznej 68,2 kg (zakres: 54,1; 72,8).

Czas trwania choroby

Średni początkowy czas trwania choroby wśród chorych z niepowodzeniem terapii konwencjonalnej wynosił 7,8 lat (zakres: 2,3; 12,5), natomiast wśród chorych z niepowodzeniem terapii biologicznej 10,3 lat (zakres: 7,9; 12,7).

Wynik CDAI

Średni początkowy wynik CDAI wśród chorych z niepowodzeniem terapii konwencjonalnej wynosił 302 (zakres: 272; 327), natomiast wśród chorych z niepowodzeniem terapii biologicznej i 313 (zakres 295; 328).

Leczenie podtrzymujące

W badaniach obejmujących leczenie podtrzymujące charakterystykę demograficzną chorych przedstawiano zazwyczaj w populacji ogółem, bez podziału na podgrupy z niepowodzeniem terapii konwencjonalnej (CCF) i niepowodzeniem terapii biologicznej (BF)⁹.

Wiek

Średni początkowy wiek chorych wynosił 37,1 lat (zakres: 34,9; 39,5) w badaniach RCT włączonych do analizy.

⁹ w badaniach *ACCENT-1* i *CHARM* charakterystyka obejmuje wszystkich zrandomizowanych chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w fazie indukcji, niezależnie od przydziału do grupy w fazie leczenia podtrzymującego

Płeć

Średni początkowy odsetek mężczyzn wynosił 51,0% (zakres: 37,7; 75,0).

Masa ciała

Średnia początkowa masa ciała chorych wynosiła 70,7 kg (zakres: 68,5; 74,1).

Czas trwania choroby

Średni czas trwania choroby na początku badań wynosił 9,2 lat (zakres: 7,5; 10,7)

Wynik CDAI

Średni wyjściowy wynik CDAI wynosił 315 (zakres: 299; 326)

Szczegółowa charakterystyka chorych została przedstawiona w poniższych tabelach.

Tabela 6.
Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do NMA – indukcja cz.1

Badanie	Interwencja	N	Wiek, średnia (SE) [lata]	Masa ciała, średnia (SE) [kg]	Czas trwania choroby, średnia (SE) [lata]	Wynik CDAI, średnia (SE)	Wynik IBDQ, średnia (SE)	Stężenie CRP, średnia (SE) [mg/l]	Stężenie kalprotektyny w stolcu, mg/kg – średnia (SE)
<i>Chen 2020</i> (Wyłącznie CCF) ¹⁰	PLC	103	32,60 (0,94)	53,00 (0,98)	2,30 (0,27)	274,70 (4,84)	b/d	27,10 (3,1)	1 435,00 (76,46)
	ADA 160/ADA 80 mg	102	33,20 (1,01)	53,30 (0,9)	3,10 (0,32)	272,10 (4,76)	b/d	23,90 (2,44)	1 482,00 (80,1)
<i>CLASSIC-1</i> (Wyłącznie CCF)	PLC	74	37,00 (1,51)	74,00 (2,21)	b/d	296,00 (6,97)	131,00 (5,8)	18,00 (3,02)	b/d
	ADA 160/80 mg	76	39,00 (1,26)	78,00 (2,06)	b/d	295,00 (5,96)	127,00 (5,8)	14,00 (2,18)	b/d
	ADA 80/40 mg	75	38,00 (1,39)	74,00 (2,31)	b/d	301,00 (7,04)	128,00 (5,8)	20,00 (3,23)	b/d
<i>GEMINI 2</i> (Ogółem)	PLC	148	38,60 (1,09)	68,70 (1,55)	8,20 (0,64)	325,00 (6,41)	b/d	13,70 (7,22)	653,00 (472,91)
	WED 300 mg	220	36,30 (0,78)	67,10 (1,29)	9,20 (0,55)	327,00 (4,79)	b/d	15,30 (7,22)	852,00 (472,91)
<i>GEMINI 3</i> (Wyłącznie CCF)	PLC	50	30,60 (4,85)	71,70 (3,41)	4,40 (2,10)	286,10 (7,23)	b/d	17,70 (2,28)	1 321,00 (276,34)
	WED 300 mg	51	35,70 (4,85)	67,10 (3,41)	4,70 (2,10)	307,30 (7,67)	b/d	13,90 (2,35)	836,90 (146,16)

¹⁰ badania *Chen 2020*, zgodnie z podejściem autorów NMA, nie uwzględniono w metaanalizie sieciowej, co zostało szczegółowo opisane w analizie statystycznej. Powodem wykluczenia niniejszego badania był fakt, iż w ramach jego kryteriów analizowano wyłącznie chorych azjatyckich

Badanie	Interwencja	N	Wiek, średnia (SE) [lata]	Masa ciała, średnia (SE) [kg]	Czas trwania choroby, średnia (SE) [lata]	Wynik CDAI, średnia (SE)	Wynik IBDQ, średnia (SE)	Stężenie CRP, średnia (SE) [mg/l]	Stężenie kalprotektyny w stolcu, mg/kg – średnia (SE)
Rutgeerts 2018 (Ogółem)	PLC	97	40,20 (1,38)	b/d	10,70 (0,91)	306,70 (6,23)	b/d	7,50 (7,22)	b/d
	UST	155	40,30 (1,04)	b/d	11,40 (0,79)	318,80 (4,99)	b/d	9,30 (7,22)	b/d
Targan 1997 (Wyłącznie CCF)	PLC	25	38,50 (2,20)	71,40 (2,88)	10,40 (1,54)	288,00 (10,80)	128,00 (5,80)	12,80 (2,78)	b/d
	INF 5 mg/kg	27	37,00 (2,27)	68,10 (3,41)	12,50 (1,98)	312,00 (10,78)	122,00 (5,58)	22,10 (4,54)	b/d
U-EXCEL (M14-433) (CCF ograniczony do CDAI 220-450)	PLC	79	39,46 (1,58)	74,52 (2,45)	6,27 (0,88)	307,76 (6,35)	112,17 (3,40)	15,78 (2,34)	1 798,38 (351,40)
	UPA 45 mg	154	40,56 (1,13)	70,63 (1,49)	6,84 (0,68)	296,58 (4,36)	119,32 (2,75)	14,64 (1,62)	1 389,19 (135,32)
U-EXCEL (M14-433) (Cała subpopulacja CCF)	PLC	98	38,51 (1,41)	75,10 (2,24)	6,10 (0,80)	289,64 (7,55)	116,04 (3,26)	16,02 (2,25)	1 667,37 (291,24)
	UPA 45 mg	189	40,70 (1,04)	70,69 (1,37)	7,14 (0,64)	284,15 (5,61)	123,03 (2,60)	13,80 (1,39)	1 472,17 (185,90)
UNITI-2 (Wyłącznie CCF)	PLC	210	40,20 (0,90)	74,00 (1,37)	10,40 (0,68)	302,20 (4,26)	b/d	8,50 (7,22)	415,50 (472,91)
	UST 6 mg/kg	209	38,40 (0,91)	71,90 (1,30)	8,70 (0,58)	302,30 (4,07)	b/d	7,80 (7,22)	523,20 (472,91)
Watanabe 2012 (Ogółem)	PLC	23	30,40 (1,44)	56,50 (1,75)	7,90 (0,98)	308,10 (13,3)	139,40 (5,59)	25,00 (4,17)	b/d
	ADA 160/80 mg	33	32,00 (1,67)	54,10 (1,83)	11,00 (1,24)	300,50 (11,58)	145,90 (4,39)	22,00 (3,48)	b/d
	ADA 80/40 mg	34	30,60 (1,59)	55,30 (1,78)	9,20 (1,13)	302,70 (11,42)	148,60 (4,78)	30,00 (4,80)	b/d

Badanie	Interwencja	N	Wiek, średnia (SE) [lata]	Masa ciała, średnia (SE) [kg]	Czas trwania choroby, średnia (SE) [lata]	Wynik CDAI, średnia (SE)	Wynik IBDQ, średnia (SE)	Stężenie CRP, średnia (SE) [mg/l]	Stężenie kalprotektyny w stolcu, mg/kg – średnia (SE)
<i>Watanabe 2020</i> (Ogółem)	PLC	78	32,60 (1,23)	b/d	9,10 (0,74)	295,00 (7,34)	b/d	29,00 (3,62)	b/d
	WED 300 mg	79	33,90 (1,38)	b/d	9,00 (0,7)	303,90 (7,11)	b/d	22,00 (2,48)	b/d
<i>U-EXCEED</i> (M14-431) (BF ograniczony do CDAI 220-450)	PLC	136	37,00 (1,00)	68,77 (1,68)	11,02 (0,69)	318,33 (4,99)	114,15 (2,61)	19,84 (2,16)	2 189,84 (261,93)
	UPA 45 mg	256	38,04 (0,84)	69,36 (1,19)	11,98 (0,56)	315,30 (3,67)	118,23 (1,90)	22,00 (1,66)	2 227,00 (243,01)
<i>U-EXCEED</i> (M14-431) (Cała subpopulacja BF)	PLC	171	37,50 (0,93)	69,83 (1,48)	10,94 (0,61)	308,08 (6,44)	117,20 (2,41)	18,98 (1,84)	2 184,07 (240,76)
	UPA 45 mg	324	38,40 (0,76)	69,62 (1,04)	12,05 (0,53)	306,64 (4,97)	120,50 (1,88)	20,86 (1,44)	2 286,60 (215,58)
<i>U-EXCEL</i> (M14-433) (BF ograniczony do CDAI 220-450)	PLC	55	40,73 (1,84)	72,45 (2,66)	10,69 (1,03)	313,00 (8,41)	117,06 (4,51)	19,03 (3,30)	2 038,78 (389,62)
	UPA 45 mg	128	39,26 (1,20)	70,40 (1,76)	12,27 (0,88)	317,24 (5,13)	117,06 (2,69)	19,24 (1,87)	2 808,43 (431,10)
<i>U-EXCEL</i> (M14-433) (Cała subpopulacja BF)	PLC	78	40,18 (1,50)	72,44 (2,21)	10,61 (0,83)	299,15 (11,02)	120,37 (4,04)	16,41 (2,48)	1 950,27 (298,98)
	UPA 45 mg	161	38,57 (1,02)	70,63 (1,62)	11,83 (0,75)	302,07 (6,71)	120,78 (2,56)	18,55 (1,72)	3007,81 (402,20)
<i>GAIN</i> (Wyłącznie BF)	PLC	166	37,00 (0,93)	72,00 (1,47)	b/d	313,00 (5,12)	124,00 (2,17)	20,00 (2,87)	b/d
	ADA 160/80 mg	159	39,00 (0,95)	72,00 (1,51)	b/d	313,00 (4,6)	120,00 (2,14)	19,00 (1,98)	b/d
<i>GEMINI 3</i> (BF)	PLC	157	36,60 (4,85)	71,20 (3,41)	9,60 (2,10)	306,10 (4,42)	b/d	18,80 (1,88)	1 459,50 (197,53)

Badanie	Interwencja	N	Wiek, średnia (SE) [lata]	Masa ciała, średnia (SE) [kg]	Czas trwania choroby, średnia (SE) [lata]	Wynik CDAI, średnia (SE)	Wynik IBDQ, średnia (SE)	Stężenie CRP, średnia (SE) [mg/l]	Stężenie kalprotektyny w stolcu, mg/kg – średnia (SE)
	WED 300 mg	158	37,50 (4,85)	70,30 (3,41)	9,40 (2,10)	316,10 (4,18)	b/d	20,70 (1,97)	1 249,20 (164,81)
UNITI-1 (Wyłącznie BF)	PLC	247	37,30 (0,75)	71,50 (1,13)	12,10 (0,53)	319,00 (3,80)	b/d	8,50 (7,22)	515,80 (472,91)
	UST 6 mg/kg	249	37,30 (0,79)	69,50 (1,24)	12,70 (0,58)	327,60 (3,93)	b/d	9,90 (7,22)	530,20 (472,91)

Tabela 7.
Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do NMA – indukcja cz.2

Badanie	Interwencja	N	Mężczyźni, n (%)	Umiejscowienie zmian chorobowych – jelito kręte, n (%)	Umiejscowienie zmian chorobowych – okrężnica, n (%)	Umiejscowienie zmian chorobowych – jelito kręte i okrężnica, n (%)	Przetoki drenujące, n (%)
Chen 2020 (Wyłącznie CCF)	PLC	103	73 (70,9)	19 (18,4)	24 (23,3)	60 (58,3)	b/d
	ADA 160/80 mg	102	67 (65,7)	22 (21,6)	19 (18,6)	60 (58,8)	b/d
CLASSIC-I (Wyłącznie CCF)	PLC	74	37 (50,0)	50 (67,6)	14 (18,9)	7 (9,5)	6 (8,1)
	ADA 160/80 mg	76	36 (47,4)	40 (52,6)	22 (28,9)	8 (10,5)	12 (15,8)
	ADA 80/40 mg	75	25 (33,3)	47 (62,7)	17 (22,7)	7 (9,3)	10 (13,3)
	PLC	148	69 (46,6)	21 (14,2)	43 (29,1)	84 (56,8)	23 (15,5)

Badanie	Interwencja	N	Mężczyźni, n (%)	Umiejscowienie zmian chorobowych – jelito kręte, n (%)	Umiejscowienie zmian chorobowych – okrężnica, n (%)	Umiejscowienie zmian chorobowych – jelito kręte i okrężnica, n (%)	Przetoki drenujące, n (%)
<i>GEMINI 2</i> (Ogółem)	WED 300 mg	220	105 (47,7)	37 (16,8)	62 (28,2)	121 (55,0)	38 (17,3)
<i>GEMINI 3</i> (Wyłącznie CCF)	PLC	50	27 (54,0)	9 (18,0)	12 (24,0)	29 (58,0)	b/d
	WED 300 mg	51	23 (45,1)	12 (23,5)	8 (15,7)	31 (60,8)	b/d
Rutgeerts 2018 (Ogółem)	PLC	97	51 (52,6)	19 (19,6)	21 (21,6)	57 (58,8)	b/d
	UST	155	68 (43,9)	29 (18,7)	24 (15,5)	101 (65,2)	b/d
<i>Targan 1997</i> (Wyłącznie CCF)	PLC	25	15 (60,0)	8 (32,0)	7 (28,0)	10 (40,0)	b/d
	INF 5 mg/kg	27	14 (51,9)	3 (11,1)	9 (33,3)	15 (55,6)	b/d
<i>U-EXCEL</i> (M14-433) (CCF ograniczony do CDAI 220-450)	PLC	79	41 (51,9)	15 (19,0)	25 (31,6)	39 (49,4)	2 (2,5)
	UPA 45 mg	154	86 (55,8)	32 (20,8)	48 (31,2)	74 (48,1)	5 (3,2)
<i>U-EXCEL</i> (M14-433) (Cała subpopulacja CCF)	PLC	98	53 (54,1)	17 (17,3)	34 (34,7)	47 (48,0)	3 (3,1)
	UPA 45 mg	189	99 (52,4)	41 (21,7)	58 (30,7)	90 (47,6)	6 (3,2)
<i>UNITI-2</i> (Wyłącznie CCF)	PLC	210	99 (47,1)	44 (21,0)	37 (17,6)	129 (61,4)	b/d
	UST 6 mg/kg	209	90 (43,1)	49 (23,4)	43 (20,6)	117 (56,0)	b/d
<i>Watanabe 2012</i> (Ogółem)	PLC	23	16 (69,6)	b/d	b/d	b/d	b/d
	ADA 160/80 mg	33	20 (60,6)	b/d	b/d	b/d	b/d
	ADA 80/40 mg	34	16 (47,1)	b/d	b/d	b/d	b/d
	PLC	78	52 (66,7)	9 (11,5)	19 (24,4)	50 (64,1)	b/d

Badanie	Interwencja	N	Mężczyźni, n (%)	Umiejscowienie zmian chorobowych – jelito kręte, n (%)	Umiejscowienie zmian chorobowych – okrężnica, n (%)	Umiejscowienie zmian chorobowych – jelito kręte i okrężnica, n (%)	Przetoki drenujące, n (%)
<i>Watanabe 2020</i> (Ogółem)	WED 300 mg	79	51 (64,6)	13 (16,5)	11 (13,9)	55 (69,6)	b/d
<i>GAIN</i> (Wyłącznie BF)	PLC	166	65 (39,2)	124 (74,7)	113 (68,1)	b/d	25 (15,1)
	ADA 160/80 mg	159	50 (31,4)	112 (70,4)	105 (66,0)	b/d	20 (12,6)
<i>GEMINI 3</i> (BF)	PLC	157	62 (39,5)	20 (12,7)	40 (25,5)	97 (61,8)	b/d
	WED 300 mg	158	68 (43,0)	21 (13,3)	40 (25,3)	97 (61,4)	b/d
<i>U-EXCEED</i> (M14-431) (BF ograniczony do CDAI 220-450)	PLC	136	75 (55,1)	20 (14,7)	55 (40,4)	61 (44,9)	14 (10,3)
	UPA 45 mg	256	134 (52,3)	40 (15,6)	88 (34,4)	128 (50,0)	20 (7,8)
<i>U-EXCEED</i> (M14-431) (Cała subpopulacja BF)	PLC	171	96 (56,1)	23 (13,5)	68 (39,8)	80 (46,8)	16 (9,4)
	UPA 45 mg	324	169 (52,2)	48 (14,8)	112 (34,6)	164 (50,6)	27 (8,3)
<i>U-EXCEL</i> (M14-433) (BF ograniczony do CDAI 220-450)	PLC	55	29 (52,7)	8 (14,5)	16 (29,1)	31 (56,4)	2 (3,6)
	UPA 45 mg	128	70 (54,7)	13 (10,2)	53 (41,4)	62 (48,4)	6 (4,7)
<i>U-EXCEL</i> (M14-433) (Cała subpopulacja BF)	PLC	78	41 (52,6)	10 (12,8)	23 (29,5)	45 (57,7)	3 (3,8)
	UPA 45 mg	161	90 (55,9)	17 (10,6)	63 (39,1)	81 (50,3)	11 (6,8)
<i>UNITI-1</i> (Wyłącznie BF)	PLC	247	118 (47,8)	28 (11,3)	48 (19,4)	166 (67,2)	b/d
	UST 6 mg/kg	249	101 (40,6)	37 (14,9)	40 (16,1)	171 (68,7)	b/d

Tabela 8.
Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do NMA – indukcja cz.3

Badanie	Interwencja	N	Przyjmowanie glikokortykosteroidów, n (%)	Przyjmowanie leków immunosupresyjnych, n (%)	Przyjmowanie azatiopryny, n (%)	Przyjmowanie merkaptopu ryny, n (%)	Przyjmowanie MTX, n (%)	Przyjmowanie aminosalicylanu, n (%)	Niepowodzenie 1 inhibitorem TNF-alfa, n (%)	Niepowodzenie ≥ 2 inhibitorami TNF-alfa, n (%)	Niepowodzenie ≥ 3 inhibitorami TNF-alfa, n (%)
<i>Chen 2020</i> (Wyłączni e CCF)	PLC	103	32 (31,1)	65 (63,1)	59 (57,3)	2 (1,9)	4 (3,9)	b/d	b/d	b/d	b/d
	ADA 160/80 mg	102	b/d	61 (59,8)	60 (58,8)	0 (0,0)	1 (1,0)	b/d	b/d	b/d	b/d
<i>CLASSIC-1</i> (Wyłączni e CCF)	PLC	74	25 (33,8)	22 (29,7)	13 (17,6)	8 (10,8)	1 (1,4)	37 (50,0)	b/d	b/d	b/d
	ADA 160/80 mg	76	24 (31,6)	22 (28,9)	11 (14,5)	10 (13,2)	1 (1,3)	39 (51,3)	b/d	b/d	b/d
	ADA 80/40 mg	75	32 (42,7)	21 (28,0)	9 (12,0)	10 (13,3)	3 (4,0)	40 (53,3)	b/d	b/d	b/d
<i>GEMINI 2</i> (Ogółem)	PLC	148	71 (48,0)	51 (34,5)	b/d	b/d	b/d	b/d	70 (47,3)	42 (28,4)	b/d
	WED 300 mg	220	105 (47,7)	75 (34,1)	b/d	b/d	b/d	b/d	105 (47,7)	56 (25,5)	b/d
<i>GEMINI 3</i> (Wyłączni e CCF)	PLC	50	23 (46,0)	27 (54,0)	b/d	b/d	b/d	32 (64,0)	b/d	b/d	b/d
	WED 300 mg	51	24 (47,1)	28 (54,9)	b/d	b/d	b/d	31 (60,8)	b/d	b/d	b/d
<i>Rutgeerts 2018</i> (Ogółem)	PLC	97	40 (41,2)	31 (32,0)	25 (25,8)	b/d	6 (6,2)	33 (34,0)	b/d	b/d	b/d
	UST	155	63 (40,6)	45 (29,0)	36 (23,2)	b/d	9 (5,8)	45 (29,0)	b/d	b/d	b/d
<i>Targan 1997</i> (Wyłączni e CCF)	PLC	25	16 (64,0)	11 (44,0)	7 (28,0)	4 (16,0)	0 (0,0)	17 (68,0)	b/d	b/d	b/d
	INF 5 mg/kg	27	15 (55,6)	9 (33,3)	5 (18,5)	4 (14,8)	0 (0,0)	16 (59,3)	b/d	b/d	b/d

Badanie	Interwencja	N	Przyjmowanie glikokortykosteroidów, n (%)	Przyjmowanie leków immunosupresyjnych, n (%)	Przyjmowanie azatiopryny, n (%)	Przyjmowanie merkaptopu ryny, n (%)	Przyjmowanie MTX, n (%)	Przyjmowanie aminosalicylanu, n (%)	Niepowodzenie 1 inhibitorem TNF-alfa, n (%)	Niepowodzenie ≥2 inhibitorami TNF-alfa, n (%)	Niepowodzenie ≥3 inhibitorami TNF-alfa, n (%)
<i>U-EXCEL (M14-433) (CCF ograniczony do CDAI 220-450)</i>	PLC	79	23 (29,1)	3 (3,8)	0 (0,0)	1 (1,3)	2 (2,5)	35 (44,3)	b/d	b/d	b/d
	UPA 45 mg	154	44 (28,6)	5 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (3,2)	50 (32,5)	b/d	b/d	b/d
<i>U-EXCEL (M14-433) (Cała subpopulacja CCF)</i>	PLC	98	28 (28,6)	3 (3,1)	0 (0,0)	1 (1,0)	2 (2,0)	42 (42,9)	b/d	b/d	b/d
	UPA 45 mg	189	56 (29,6)	6 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (3,2)	61 (32,3)	b/d	b/d	b/d
<i>UNITI-2 (Wyłącznik CCF)</i>	PLC	210	75 (35,7)	73 (34,8)	b/d	b/d	b/d	89 (42,4)	b/d	b/d	b/d
	UST 6 mg/kg	209	92 (44,0)	72 (34,4)	b/d	b/d	b/d	93 (44,5)	b/d	b/d	b/d
<i>Watanabe 2012 (Ogółem)</i>	PLC	23	5 (21,7)	8 (34,8)	b/d	b/d	b/d	23 (100,0)	b/d	b/d	b/d
	ADA 160/80 mg	33	8 (24,2)	10 (30,3)	b/d	b/d	b/d	32 (97,0)	b/d	b/d	b/d
	ADA 80/40 mg	34	6 (17,6)	11 (32,4)	b/d	b/d	b/d	27 (79,4)	b/d	b/d	b/d
<i>Watanabe 2020 (Ogółem)</i>	PLC	78	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	59 (75,6)	29 (37,2)	32 (41,0)	b/d
	WED 300 mg	79	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	64 (81,0)	29 (36,7)	31 (39,2)	b/d
	PLC	166	73 (44,0)	85 (51,2)	b/d	b/d	b/d	60 (36,1)	166 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Badanie	Interwencja	N	Przyjmowanie glikokortykosteroidów, n (%)	Przyjmowanie leków immunosupresyjnych, n (%)	Przyjmowanie azatiopryny, n (%)	Przyjmowanie merkaptopu ryny, n (%)	Przyjmowanie MTX, n (%)	Przyjmowanie aminosalicylanu, n (%)	Niepowodzenie 1 inhibitorem TNF-alfa, n (%)	Niepowodzenie ≥2 inhibitorami TNF-alfa, n (%)	Niepowodzenie ≥3 inhibitorami TNF-alfa, n (%)
<i>GAIN</i> (Wyłączni e BF)	ADA 160/80 mg	159	55 (34,6)	73 (45,9)	b/d	b/d	b/d	45 (28,3)	159 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>GEMINI 3</i> (BF)	PLC	157	85 (54,1)	42 (26,8)	b/d	b/d	b/d	29 (18,5)	43 (27,4)	111 (70,7)	21 (13,4)
	WED 300 mg	158	86 (54,4)	43 (27,2)	b/d	b/d	b/d	37 (23,4)	59 (37,3)	96 (60,8)	14 (8,9)
<i>U-EXCEED</i> (M14-431) (BF ograniczony do CDAI 220-450)	PLC	136	49 (36,0)	13 (9,6)	3 (2,2)	0 (0,0)	10 (7,4)	23 (16,9)	70 (51,5)	59 (43,4)	15 (11,0)
	UPA 45 mg	256	94 (36,7)	18 (7,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	16 (6,3)	38 (14,8)	133 (52,0)	108 (42,2)	16 (6,3)
<i>U-EXCEED</i> (M14-431) (Cała grupa BF)	PLC	171	60 (35,1)	13 (7,6)	3 (1,8)	0 (0,0)	10 (5,8)	29 (17,0)	95 (55,6)	69 (40,4)	15 (8,8)
	UPA 45 mg	324	108 (33,3)	24 (7,4)	2 (0,6)	0 (0,0)	22 (6,8)	47 (14,5)	170 (52,5)	138 (42,6)	21 (6,5)
<i>U-EXCEL</i> (M14-433) (CDAI 220-450 ograniczony do BF)	PLC	55	28 (50,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (9,1)	28 (50,9)	24 (43,6)	2 (3,6)
	UPA 45 mg	128	57 (44,5)	7 (5,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (5,5)	18 (14,1)	75 (58,6)	51 (39,8)	6 (4,7)
	PLC	78	36 (46,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (10,3)	45 (57,7)	30 (38,5)	3 (3,8)

Badanie	Interwencja	N	Przyjmowanie glikokortykosteroidów, n (%)	Przyjmowanie leków immunosupresyjnych, n (%)	Przyjmowanie azatiopryny, n (%)	Przyjmowanie merkaptopu ryny, n (%)	Przyjmowanie MTX, n (%)	Przyjmowanie aminosalicylanu, n (%)	Niepowodzenie 1 inhibitorem TNF-alfa, n (%)	Niepowodzenie ≥ 2 inhibitorami TNF-alfa, n (%)	Niepowodzenie ≥ 3 inhibitorami TNF-alfa, n (%)
<i>U-EXCEL</i> (M14-433) (Cała subpopulacja BF)	UPA 45 mg	161	70 (43,5)	7 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (4,3)	22 (13,7)	93 (57,8)	64 (39,8)	7 (4,3)
<i>UNITI-1</i> (Wyłączni e BF)	PLC	247	111 (44,9)	81 (32,8)	b/d	b/d	b/d	54 (21,9)	112 (45,3)	134 (54,3)	b/d
	UST 6 mg/kg	249	108 (43,4)	78 (31,3)	b/d	b/d	b/d	50 (20,1)	120 (48,2)	126 (50,6)	b/d

Tabela 9.
Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do NMA – leczenie podtrzymujące cz.1

Badanie	Interwencja	N	Wiek, średnia (SE) [lata]	Masa ciała, średnia (SE) [kg]	Czas trwania choroby, średnia (SE) [lata]	Wynik CDAI, średnia (SE)	Wynik IBDQ, średnia (SE)	Stężenie CRP, średnia (SE) [mg/L]	Stężenie kalprotektyny w stolcu, mg/kg – średnia (SE)
<i>ACCENT 1</i> (Wyłącznie CCF)	INF (randomizowani chorzy odpowiadający na leczenie)	335	36 (4,85)	b/d	7,5 (2,1)	299 (23,58)	129 (5,8)	11 (7,22)	b/d
<i>CHARM</i> (Ogółem)	ADA (randomizowani chorzy odpowiadający na leczenie)	499	36,7 (0,52)	70,2 (0,8)	b/d	316,6 (2,8)	125 (5,8)	24 (1,66)	b/d
<i>GEMINI 2</i> (Ogółem)	PLC	153	37,3 (0,97)	69 (1,47)	9,6 (0,72)	325 (5,34)	b/d	9,8 (7,22)	684 (472,91)
	WED 300 mg Q4W	154	34,9 (0,98)	71,5 (1,48)	7,7 (0,55)	317 (5,32)	b/d	9,8 (7,22)	776 (472,91)
	WED 300 mg Q8W	154	35,1 (0,98)	68,5 (1,5)	8,4 (0,59)	326 (5,56)	b/d	8,6 (7,22)	584 (472,91)
<i>IM-UNITI</i> (Ogółem)	PLC	133	39,5 (1,1)	72,3 (1,5)	10,6 (0,82)	319,1 (5,27)	b/d	9,6 (7,22)	587,4 (472,91)
	UST 90 mg Q12W	132	37,9 (1,15)	70,6 (1,47)	10,3 (0,76)	320,4 (5,81)	b/d	8,8 (7,22)	536,5 (472,91)
	UST 90 mg Q8W	132	38,6 (1,19)	70 (1,71)	9,5 (0,76)	313,1 (5,05)	b/d	9,1 (7,22)	567,5 (472,91)
<i>U-ENDURE</i> (M14-430) (Ogółem ograniczony)	PLC	130	38,07 (1,13)	71,47 (1,78)	10,67 (0,78)	320,38 (4,93)	113,60 (2,80)	19,41 (2,16)	1 718,23 (205,14)
	UPA 15 mg QD	131	37,66 (1,17)	70,84 (1,84)	10,32 (0,77)	312,10 (5,38)	119,78 (2,80)	20,90 (2,07)	3 125,58 (448,73)

Badanie	Interwencja	N	Wiek, średnia (SE) [lata]	Masa ciała, średnia (SE) [kg]	Czas trwania choroby, średnia (SE) [lata]	Wynik CDAI, średnia (SE)	Wynik IBDQ, średnia (SE)	Stężenie CRP, średnia (SE) [mg/L]	Stężenie kalprotektyny w stolcu, mg/kg – średnia (SE)
do CDAI 220-450)	UPA 30 mg QD	146	37,53 (1,11)	69,78 (1,68)	9,41 (0,73)	313,98 (4,65)	118,90 (2,40)	21,04 (2,16)	2 493,82 (343,74)
<i>U-ENDURE</i> (M14-430) (Cała grupa Ogółem)	PLC	165	38,1 (1,01)	71,05 (1,63)	10,34 (0,70)	308,42 (6,41)	117,3 (2,71)	19,25 (1,91)	1 866,8 (206,75)
	UPA 15 mg QD	169	38,1 (1,04)	71,11 (1,58)	10,59 (0,69)	300,78 (6,98)	121,8 (2,61)	19,53 (1,77)	3 200,5 (408,88)
	UPA 30 mg QD	168	37 (1,02)	69,69 (1,58)	9,30 (0,65)	312,13 (5,82)	120,1 (2,38)	20,63 (2,01)	2 663,3 (333,37)
<i>VISIBLE 2</i> (Ogółem)	PLC	135	36,1 (1,11)	69,79 (1,56)	8,2 (0,72)	b/d	109 (5,8)	b/d	871 (472,91)
	WED 108 mg Q2W	275	38,2 (0,84)	74,08 (1,15)	9,5 (0,5)	b/d	107,7 (5,8)	b/d	736 (472,91)
<i>Watanabe 2020</i> (Ogółem)	PLC	12	35,2 (3,75)	b/d	7,5 (1,91)	303,3 (23,58)	b/d	24 (7,22)	b/d
	WED 300 mg Q8W	12	36,7 (4,85)	b/d	9 (1,41)	319,8 (22,89)	b/d	20 (4,62)	b/d

Tabela 10.
Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do NMA – leczenie podtrzymujące cz.2

Badanie	Interwencja	N	Mężczyźni, n (%)	Umiejscowienie zmian chorobowych – jelito kręte, n (%)	Umiejscowienie zmian chorobowych – okrężnica, n (%)	Umiejscowienie zmian chorobowych – jelito kręte i okrężnica, n (%)	Przetoki drenujące, n (%)
<i>ACCENT 1</i> (Wyłącznie CCF)	INF (randomizowani chorzy odpowiadający na leczenie)	335	130 (38,8)	b/d	b/d	b/d	b/d
<i>CHARM</i> (Ogółem)	ADA (randomizowani chorzy odpowiadający na leczenie)	499	188 (37,7)	357 (71,5)	375 (75,2)	b/d	b/d
<i>GEMINI 2</i> (Ogółem)	PLC	153	72 (47,1)	19 (12,4)	43 (28,1)	91 (59,5)	18 (11,8)
	WED 300 mg Q4W	154	82 (53,2)	34 (22,1)	47 (30,5)	73 (47,4)	22 (14,3)
	WED 300 mg Q8W	154	68 (44,2)	29 (18,8)	27 (17,5)	98 (63,6)	17 (11,0)
<i>IM-UNITI</i> (Ogółem)	PLC	133	59 (44,4)	19 (14,3)	28 (21,1)	86 (64,7)	b/d
	UST 90 mg Q12W	132	56 (42,4)	26 (19,7)	23 (17,4)	83 (62,9)	b/d
	UST 90 mg Q8W	132	58 (43,9)	19 (14,4)	29 (22,0)	84 (63,6)	b/d
<i>U-ENDURE</i> (M14-430) (Ogółem ograniczony do CDAI 220-450)	PLC	130	69 (53,1)	18 (13,8)	55 (42,3)	57 (43,8)	4 (3,1)
	UPA 15 mg QD	131	79 (60,3)	17 (13,0)	49 (37,4)	65 (49,6)	15 (11,5)
	UPA 30 mg QD	146	85 (58,2)	19 (13,0)	58 (39,7)	69 (47,3)	9 (6,2)
<i>U-ENDURE</i> (M14-430) (Cała grupa Ogółem)	PLC	165	88 (53,3)	24 (14,5)	67 (40,6)	74 (44,8)	8 (4,8)
	UPA 15 mg QD	169	102 (60,4)	22 (13,0)	62 (36,7)	85 (50,3)	17 (10,1)
	UPA 30 mg QD	168	93 (55,4)	20 (11,9)	70 (41,7)	78 (46,4)	11 (6,5)

Badanie	Interwencja	N	Mężczyźni, n (%)	Umiejscowienie zmian chorobowych – jelito kręte, n (%)	Umiejscowienie zmian chorobowych – okrężnica, n (%)	Umiejscowienie zmian chorobowych – jelito kręte i okrężnica, n (%)	Przetoki drenujące, n (%)
<i>VISIBLE 2</i> (Ogółem)	PLC	135	66 (48,9)	21 (15,6)	26 (19,3)	74 (54,8)	12 (8,9)
	WED 108 mg Q2W	275	157 (57,1)	66 (24,0)	55 (20,0)	122 (44,4)	14 (5,1)
<i>Watanabe 2020</i> (Ogółem)	PLC	12	9 (75,0)	2 (16,7)	1 (8,3)	9 (75,0)	b/d
	WED 300 mg Q8W	12	6 (50,0)	2 (16,7)	5 (41,7)	5 (41,7)	b/d

Tabela 11.
Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do NMA – leczenie podtrzymujące cz.3

Badanie	Interwencja	N	Przyjmowani e glikokortykos- teroidów, n (%)	Przyjmowani e leków immunosupr- esyjnych, n (%)	Przyjmowani e azatiopryny, n (%)	Przyjmowani e merkaptopur- yny, n (%)	Przyjmowani e MTX, n (%)	Przyjmowani e aminosalicyla- nu, n (%)	Przyjmowani e inhibitorów TNF-alfa, n (%)
<i>ACCENT I</i> (Wyłącznie CCF)	INF (randomizowa- ni chorzy odpowiadają- cy na leczenie)	335	175 (52,2)	91 (27,2)	81 (24,2)	81 (24,2)	10 (3,0)	159 (47,5)	0 (0,0)
<i>CHARM</i> (Ogółem)	ADA (randomizowa- ni chorzy odpowiadają- cy na leczenie)	499	210 (42,1)	240 (48,1)	165 (33,1)	38 (7,6)	49 (9,8)	206 (41,3)	238 (47,7)
<i>GEMINI 2</i> (Ogółem)	PLC	153	82 (53,6)	49 (32,0)	b/d	b/d	b/d	b/d	82 (53,6)
	WED 300 mg Q4W	154	80 (51,9)	53 (34,4)	b/d	b/d	b/d	b/d	83 (53,9)
	WED 300 mg Q8W	154	82 (53,2)	50 (32,5)	b/d	b/d	b/d	b/d	88 (57,1)
<i>IM-UNITI</i> (Ogółem)	PLC	133	59 (44,4)	47 (35,3)	b/d	b/d	b/d	46 (34,6)	81 (60,9)
	UST 90 mg Q12W	132	58 (43,9)	52 (39,4)	b/d	b/d	b/d	47 (35,6)	79 (59,8)
	UST 90 mg Q8W	132	64 (48,5)	44 (33,3)	b/d	b/d	b/d	49 (37,1)	80 (60,6)
<i>U-ENDURE</i> (M14-430) (Ogółem)	PLC	130	52 (40,0)	9 (6,9)	2 (1,5)	0 (0,0)	7 (5,4)	26 (20,0)	94 (72,3)
	UPA 15 mg QD	131	48 (36,6)	4 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,1)	28 (21,4)	92 (70,2)

Badanie	Interwencja	N	Przyjmowani e glikokortykos teroidów, n (%)	Przyjmowani e leków immunosupr esyjnych, n (%)	Przyjmowani e azatiopryny, n (%)	Przyjmowani e merkaptopur yny, n (%)	Przyjmowani e MTX, n (%)	Przyjmowani e aminosalicyla nu, n (%)	Przyjmowani e inhibitorów TNF-alfa, n (%)
ograniczony do CDAI 220- 450)	UPA 30 mg QD	146	56 (38,4)	9 (6,2)	1 (0,7)	0 (0,0)	8 (5,5)	24 (16,4)	112 (76,7)
<i>U-ENDURE</i> (M14-430) (Cała grupa Ogółem)	PLC	165	61 (37,0)	11 (6,7)	2 (1,2)	0 (0,0)	9 (5,5)	33 (20,0)	121 (73,3)
	UPA 15 mg QD	169	63 (37,3)	5 (3,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (3,0)	36 (21,3)	121 (71,6)
	UPA 30 mg QD	168	63 (37,5)	9 (5,4)	9 (5,4)	0 (0,0)	8 (4,8)	26 (15,5)	129 (76,8)
<i>VISIBLE 2</i> (Ogółem)	PLC	135	22 (16,3)	34 (25,2)	b/d	b/d	b/d	b/d	0 (0,0)
	WED 108 mg Q2W	275	39 (14,2)	51 (18,5)	b/d	b/d	b/d	b/d	0 (0,0)
<i>Watanabe</i> <i>2020</i> (Ogółem)	PLC	12	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	11 (91,7)	7 (58,3)
	WED 300 mg Q8W	12	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	8 (66,7)	8 (66,7)

3.7.3.3. Charakterystyka badań włączonych

Tabela 12.
Charakterystyka badań włączonych do NMA cz.1

Parametr	Badanie		
	ACCENT 1	CHARM	Chen 2020 ¹¹
Metodyka			
Rodzaj badania	RCT, wieloośrodkowe	RCT, wieloośrodkowe	RCT, wieloośrodkowe
Metodyka badania	<i>treat-trough</i>	<i>treat-trough</i>	<i>treat-trough</i>
Opis metody randomizacji	Randomizacja ze stratyfikacją przy pomocy systemu IVRS. Czynniki stratyfikujące stanowiły ośrodek oraz długość ciągłej ekspozycji na kortykosteroidy (<1 rok; >1 rok; brak stosowania kortykosteroidów i innych leków; brak stosowania kortykosteroidów i stosowanie innych leków na ChLC). Ze względu na dużą liczbę ośrodków uczestniczących w badaniu zastosowano procedurę dostosowania randomizacji w celu centralnego przydzielenia chorych i wyrównania ich liczby w poszczególnych grupach ze względu na czynnik stratyfikacyjny.	Randomizacja centralna przy pomocy systemu umożliwiającego interaktywną obsługę osoby dzwoniącej (IVRS), ze stratyfikacją przeprowadzoną ze względu na odpowiedź chorego uzyskaną po indukcji remisji w 4. tyg. badania (redukcja wyniku wg skali CDAI o ≥ 70 pkt) oraz w zależności od wcześniejszego stosowania inhibitorów TNF-alfa. Randomizacja została przeprowadzona w 4. tyg. badania po podaniu wszystkim chorym ADA w dawce 80 mg w 0. tygodniu badania oraz 40 mg w 2. tyg.	Randomizacja centralna za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi (IRT). Chorych przypisano do wybranego leczenia (ADA, PLC) w stosunku 1: 1, z uwzględnieniem czynników stratyfikujących obejmujących wynik w skali CDAI (≤ 300 / >300) oraz przyjmowanie kortykosteroidów w wywiadzie.
Zaślepienie	Tak, podwójne. Chorzy i badacze byli zaślepieni w stosunku do przypisanego leczenia.	Tak, podwójne. W badaniu podano jedynie informację, że chorzy, personel koordynujący badanie	Tak, podwójne. Chorzy, badacze i personel ośrodka byli zaślepieni w stosunku do przypisanego

¹¹ badania *Chen 2020*, zgodnie z podejściem autorów NMA, nie uwzględniono w metaanalizie sieciowej, co zostało szczegółowo opisane w analizie statystycznej. Powodem wykluczenia niniejszego badania był fakt, iż w ramach jego kryteriów analizowano wyłącznie chorych azjatyckich pochodzących z Chin

Parametr	Badanie		
	ACCENT 1	CHARM	Chen 2020 ¹¹
	Badany lek i placebo nie różniły się wyglądem.	i badacze zostali zaślepieni od momentu randomizacji przez cały okres trwania fazy zaślepionej (do 56 tygodni).	leczenia podczas części badania z zaślepieniem. Aby utrzymać zaślepienie, wstępnie zapakowane zestawy leków do badania zostały przydzielone za pomocą IRT zgodnie z randomizowanym harmonogramem leczenia chorego.
Utrata chorych z badania	<p>Z badania utracono łącznie 124 (21,6%) z 573 chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> w grupie INF 5 mg utracono 49 (25,5%) z 192 chorych; w grupie INF 5/10 mg utracono 37 (19,2%) z 193 chorych; w grupie PLC utracono 38 (20,2%) z 188 chorych, w tym 23 (12,2%) chorych z powodu braku skuteczności. <p>Łącznie w grupie INF 5 mg i INF 5/10 mg z 385 chorych, 38 (9,9%) chorych utracono z powodu zdarzeń niepożądanych, a 31 (8,1%) chorych z powodu braku skuteczności;</p>	<p>W badaniu utracono 273 (35,1%) ze wszystkich 778 zrandomizowanych chorych (chorzy z odpowiedzią na leczenie ADA w 4. tygodniu lub z brakiem odpowiedzi na leczenie) w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> w grupie ADA co 2 tygodnie: 94 (36,2%) z 260 chorych; w grupie ADA co tydzień: 64 (24,9%) z 257 chorych; w grupie PLC: 115 (44,1%) z 261 chorych. <p>W podgrupie zrandomizowanych chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie ADA w 4. tygodniu badania, utracono 143 (28,7%) z 499 chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> w grupie ADA co 2 tygodnie: 57 (33,1%) z 172 chorych; w grupie ADA co tydzień: 27 (17,2%) z 157 chorych; w grupie PLC: 60 (35,3%) z 170 chorych. <p>We wszystkich grupach zrandomizowanych chorych, u których uzyskano odpowiedź, najczęstszy powód utraty chorych stanowiły zdarzenia niepożądane.</p>	<p>Z badania utracono łącznie 46 (22,4%) z 205 chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> Do 8. tyg. utracono łącznie 17 (8,3%) z 205 chorych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> 7 (6,8%) ze 103 chorych z grupy PLC; 10 (9,8%) ze 102 chorych z grupy ADA; W otwartej fazie badania utracono 29 (15,4%) ze 188 chorych

Parametr	Badanie		
	ACCENT 1	CHARM	Chen 2020 ¹¹
Skala Jadad	5/5	4/5 (brak opisu metody zaślepienia)	5/5
Klasyfikacja AOTMiT	IIA	IIA	IIA
Sponsor	Centocor, ACCENT Steering Committee	Abbott Laboratories (Abbott Park, IL)	AbbVie
Okres obserwacji ¹²	<u>Indukcja + leczenie podtrzymujące:</u> 54 tyg.	<u>Indukcja + leczenie podtrzymujące:</u> 56 tygodni	26 tyg. (8 tyg. fazy podwójnie zaślepionej + 18 tyg. fazy otwartego przedłużenia)
Liczba ośrodków	55	92	15
Podejście do testowanej hipotezy	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie ChLC ≥3 miesiące przed kwalifikacją do badania; choroba o aktywności umiarkowanej do ciężkiej (220-400 pkt w skali CDAI); chorzy stosujący leczenie: 5-aminosalicylanami lub antybiotykami (stała dawka przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania); kortykosteroidami (prednizon, prednizolon lub budezonid) w dawce odpowiadającej ≤40 mg/dobę ekwiwalentu prednizonu (stała dawka leku przez 3 tygodnie przed rozpoczęciem badania); azatiopryną i 6- 	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-75 lat; rozpoznanie endoskopowe/ radiologicznie ChLC ≥ 4 miesiące przed kwalifikacją do badania; choroba o aktywności od umiarkowanej do ciężkiej (220-450 pkt w skali CDAI); chorzy stosujący leczenie: azatiopryną, 6-merkaptopuryną, metotreksatem, 5-aminosalicylanami, sulfasalazyną, mesalaminą podawaną doustnie lub antybiotykami we wskazaniu związanym z przebiegiem ChLC (stosowanie stałej dawki leku co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem 	<ul style="list-style-type: none"> wiek w zakresie 18-70 lat; brak leczenia inhibitorami TNF-alfa w wywiadzie; ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (220-450 pkt w skali CDAI); podwyższone stężenie hsCRP¹³ (≥3 mg/l) pomimo leczenia doustnymi kortykosteroidami i/lub lekami immunosupresyjnymi; ujemny wynik testu QuantiFERON-TB Gold oceniany przez centralne laboratorium oraz wyniki obrazowania klatki piersiowej podczas wizyty przesiewowej w celu wykluczenia gruźlicy czynnej i utajonej

¹² okres obserwacji dla którego opublikowano wyniki w publikacji

¹³ podwyższone stężenie hs-CRP zastosowano jako biomarker (zamiast wykonywania endoskopii) w celu upewnienia się, że chorzy mają aktywną zapalną postać choroby Crohna w momencie rejestracji

Parametr	Badanie		
	ACCENT 1	CHARM	Chen 2020 ¹¹
	<p>merkaptopuryną (stała dawka leku przez 8 tygodni przed rozpoczęciem badania); lub metotreksatem (stała dawka leku przez 6 tygodni przed rozpoczęciem badania);</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy niestosujący żadnego leczenia – konieczne było przerwanie terapii co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania. 	<p>badania), prednizonem (≤ 30 mg/dobę lub jego ekwiwalentem) lub budezonidem (≤ 9 mg/dobę, stała dawka leku 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania), ale chorzy nie mogli przyjmować jednocześnie prednizonu i budezonidu;</p> <ul style="list-style-type: none"> dozwolone było stosowanie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa (z wyjątkiem ADA) co najmniej 12 tygodni przed rozpoczęciem badania, w przypadku gdy nie stwierdzono braku odpowiedzi na terapię indukcyjną tymi lekami (tj. brak odpowiedzi na pierwszą dawkę leku, potwierdzony przez badacza); stosowanie przez kobiety w wieku rozrodczym skutecznych metod antykoncepcyjnych. 	
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> przyjmowanie infliksymabu lub innego inhibitora TNF-alfa w wywiadzie. 	<ul style="list-style-type: none"> wrzodzące zapalenie jelita grubego, zwężenie jelita, resekcja jelita w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, stomia, rozległa resekcja jelita cienkiego (w ocenie badacza), zespół krótkiego jelita; <ul style="list-style-type: none"> żywienie parenteralne; choroba nowotworowa, listerioza, zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV, ang. <i>human immunodeficiency virus</i>), choroby demielinizacyjne centralnego układu nerwowego lub nieleczone gruźlica w wywiadzie; leczenie adalimumabem w czasie 30 dni przed włączeniem do badania; 	<ul style="list-style-type: none"> chirurgiczna resekcja jelita w czasie 6 miesięcy od badania przesiewowego lub planowanie resekcji jelita; objawowe zwężenia obturacyjne w wywiadzie; przetoka zewnętrzna lub wewnętrzna (z wyjątkiem przetoki odbytu bez dysplazji, stomii lub operacji worka krętniczno-odbytniczego)

Parametr	Badanie		
	ACCENT 1	CHARM	Chen 2020 ¹¹
		<ul style="list-style-type: none"> leczenie innym badanym lekiem biologicznym w czasie 3 miesięcy przed włączeniem do badania; stosowanie antybiotyków w leczeniu infekcji niezwiązanych z ChLC w czasie 3 tygodni przed włączeniem do badania; <ul style="list-style-type: none"> laktacja lub ciąża; nadużywanie narkotyków lub alkoholu w ciągu roku przed włączeniem do badania; niestabilne lub niekontrolowane zaburzenia stanu zdrowia; stosowanie adalimumabu lub uczestniczenie w badaniu klinicznym tego leku; terapia w formie wlewów w czasie 2 tygodni przed włączeniem do badania; <ul style="list-style-type: none"> stosowanie cyklosporyny, mykofenolanu mofetylu lub takrolimusu w okresie 8 tygodni przed włączeniem do badania; obecność <i>Clostridium difficile</i> w stolcu; istotne klinicznie zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych. 	
Interwencja			
Interwencja badana	<p><u>Indukcja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> INF w dawce 5 mg/kg i.v. w 0. tyg. badania (ocena odpowiedzi po 2 tyg.) <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> INF 5 mg/kg i.v. w 2. i 6. tyg., następnie Q8W (do 46. tyg.); 	<p><u>Indukcja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ADA 80 mg s.c. w 0. tyg., ADA 40 mg w 2. tyg. – ocena po 2 tyg. <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ADA 40 mg Q2W. (do 56. tyg.); ADA 40 mg Q1W. (do 56. tyg.) 	<p><u>Indukcja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ADA 160 mg s.c. w 0 tyg., ADA 80 mg w 2. tyg., ADA 40 mg w 4. i 6. tyg.

Parametr	Badanie		
	ACCENT 1	CHARM	Chen 2020 ¹¹
			<u>Leczenie podtrzymujące:</u> <ul style="list-style-type: none"> ADA 40 mg Q2W.¹⁴
Interwencja kontrolna	<u>Leczenie podtrzymujące:</u> <ul style="list-style-type: none"> PLC i.v. w 2. i 6. tyg., a następnie Q8W (do 46. tyg.) 	<u>Leczenie podtrzymujące:</u> <ul style="list-style-type: none"> PLC s.c. Q2W 	<u>Indukcja:</u> <ul style="list-style-type: none"> PLC s.c. w 0. i 2. tyg., a następnie ADA 160 mg w 4. tyg. i ADA 80 mg w 6. tyg.
Leczenie wspomagające	<p>Dozwolone było stosowanie 5-aminosalicylanów lub antybiotyków, kortykosteroidów (prednizon, prednizolon, budezonid), azatiopryny i 6-merkaptopuryny, metotreksatu.</p>	<p>Wszyscy chorzy mogli przyjmować terapię kortykosteroidami przez cały czas trwania badania.</p>	<p>Wszyscy chorzy mogli przyjmować terapię kortykosteroidami (prednizon, budezonid) oraz leki immunosupresyjne, aminosalicylany i antybiotyki związane z ChLC.</p> <p>W 4. tygodniu u chorych otrzymujących doustne kortykosteroidy obowiązkowo zmniejszono dawkę o 5 mg/dobę/tydzień lub 2,5 mg/dobę/tydzień w przypadku chorych otrzymujących odpowiednio >10 mg/dobę lub ≤10 mg/dobę prednizonu (lub odpowiednik), oraz w dawce 3 mg/dzień/tydzień dla chorych otrzymujących ≤9 mg/dzień budezonidu. Dawki innych leków związanych z ChLC (np. leki immunosupresyjne, aminosalicylany i antybiotyki) miały pozostać stabilne podczas badania, chyba że wystąpiła od umiarkowanej do ciężkiej toksyczność związana z leczeniem w opinii badacza</p>

¹⁴ w 12. tyg. lub później chorzy, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na ADA, mogli zwiększyć dawkę do 80 mg Q2W. Nieadekwatną odpowiedź zdefiniowano jako CDAI ≥200 i co najmniej jedno z następujących kryteriów: wzrost stężenia hsCRP o ≥ 1mg/l od wartości wyjściowej lub stężenie hsCRP ≥5mg/l. Jeśli chory nadal wykazywał niewystarczającą odpowiedź po zwiększeniu dawki, przerywano leczenie

Parametr	Badanie		
	ACCENT 1	CHARM	Chen 2020 ¹¹
Punkty końcowe			
Uwzględnione w analizie ¹⁵	<ul style="list-style-type: none"> remisja kliniczna; profil bezpieczeństwa (SAE, ciężkie zakażenia, AE prowadzące do przerwania leczenia). 	<ul style="list-style-type: none"> remisja kliniczna; profil bezpieczeństwa (AE, SAE, ciężkie zakażenia, AE prowadzące do przerwania leczenia). 	nie uwzględniono punktów końcowych z badania w analizie NMA
Nieuwzględnione w analizie	<ul style="list-style-type: none"> nie uwzględniono punktów końcowych innych niż remisja kliniczna, odpowiedź kliniczna, remisja endoskopowa, odpowiedź endoskopowa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe zbieżne między badaniami, które mogły zostać poddane metaanalizie. Zasady analizy statystycznej przedstawiono w rozdziale 3.9.2. 	<ul style="list-style-type: none"> nie uwzględniono punktów końcowych innych niż remisja kliniczna, odpowiedź kliniczna, remisja endoskopowa, odpowiedź endoskopowa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe zbieżne między badaniami, które mogły zostać poddane metaanalizie. Zasady analizy statystycznej przedstawiono w rozdziale 3.9.2. 	<ul style="list-style-type: none"> nie uwzględniono punktów końcowych z badania w analizie NMA

Tabela 13.
Charakterystyka badań włączonych do NMA cz.2

Parametr	Badanie		
	CLASSIC 1	GAIN	GEMINI 2
Metodyka			
Rodzaj badania	RCT, wielośrodkowe	RCT, wielośrodkowe	RCT, wielośrodkowe

¹⁵ w analizie NMA uwzględniano punkty końcowe: odpowiedź kliniczną, remisję kliniczną oraz poprawę endoskopową i profil bezpieczeństwa, jedynie jeśli były dostępne dane dla tych punktów końcowych oraz gdy definicje tych punktów końcowych były zbieżne z przyjętymi definicjami w badaniu głównym

Parametr	Badanie		
	CLASSIC 1	GAIN	GEMINI 2
Metodyka badania	<i>treat-trough</i>	<i>treat-trough</i>	<i>re-randomized</i>
Opis metody randomizacji	<p>Randomizacja blokowa względem ośrodka. Chorych przydzielono do grup PLC, ADA 40/20 mg, ADA 80/40 mg oraz ADA 160/80 mg w stosunku 1:1:1:1, przy pomocy systemu interaktywnych odpowiedzi głosowych (IVRS, ang. <i>Interactive Voice Response System</i>). Czynnikiem stratyfikującym stanowił rodzaj leczenia immunosupresyjnego stosowanego jako leczenie wspomagające (AZA, 6-MP, MTX).</p>	<p>Randomizacja centralna za pomocą IVRS. Chorych przypisywano do wybranego leczenia (ADA, PLC) za pomocą wygenerowanych komputerowo schematów randomizacji o wielkości bloku równej 4 z uwzględnieniem czynników stratyfikujących obejmujących badany ośrodek.</p>	<p>Randomizacja komputerowa do fazy indukcji w stosunku 3: 2, ze stratyfikacją przeprowadzoną w zależności od towarzyszącego leczenia glikokortykosteroidami oraz w zależności od stosowania leków immunosupresyjnych i/lub wcześniejszego stosowania inhibitorów TNF-alfa. Możliwe było włączenie maksymalnie 50% chorych po poprzedniej terapii inhibitorami TNF-alfa. Chorzy z kohorty 1. lub 2., którzy uzyskali odpowiedź na leczenie wedolizumabem (obniżenie wyniku wg skali CDAI o co najmniej 70 punktów) w <u>6. tygodniu badania</u>, zostali zrandomizowani komputerowo w stosunku 1:1:1 i kontynuowali leczenie WED co 8 tygodni, co 4 tyg. lub otrzymywali placebo do 52. tygodnia. Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją w zależności od uczestnictwa w 1. lub 2. kohorcie, w zależności od towarzyszącego leczenia glikokortykosteroidami oraz w zależności od stosowania leków immunosupresyjnych i/lub wcześniejszego stosowania inhibitorów TNF-alfa. Randomizację przeprowadzono w głównym ośrodku. Dodatkowo chorzy, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie WED w 6. tygodniu leczenia kontynuowali terapię (dawka co 4 tyg.).</p>
Zaślepienie	Tak, podwójne. Zaślepieni byli wszyscy chorzy oraz personel badania (badacze, koordynatorzy)	Tak, podwójne. Chorzy, badacze, personel ośrodka badawczego i laboratoriów byli zaślepieni	Tak, podwójne. Zaślepieni byli wszyscy chorzy oraz personel ośrodka (oprócz osób

Parametr	Badanie		
	CLASSIC 1	GAIN	GEMINI 2
	badania) przez cały okres badania. Za przygotowanie roztworu do iniekcji odpowiadał zaślepiiony farmakolog, PLC i ADA przygotowane do wstrzyknięcia miały identyczny wygląd.	w stosunku do otrzymywanego leczenia. System zapewniał dostęp do informacji o leczeniu chorych zaślepiionych tylko w nagłych wypadkach medycznych.	bezpośrednio zaangażowanych w przygotowanie leku) przez cały okres badania. WED i PLC podawano w zasłoniętych opakowaniach.
Utrata chorych z badania	<p>Z badania utracono łącznie 15 (5,0%) z 299 chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> w grupie ADA 80/40 mg utracono 5 (6,7%) z 75 chorych, 3 (4,0%) chorych w wyniku naruszenia protokołu badania, 1 (1,3%) chorego z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 1 (1,3%) chorego z powodu braku skuteczności; w grupie ADA 160/80 mg utracono 2 (2,6%) z 76 chorych, w tym 1 (1,3%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 1 (1,3%) chorego z powodu braku skuteczności; w grupie ADA 40/20 mg utracono 2 (2,7%) z 74 chorych, 1 (1,4%) chorego z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 1 (1,4%) chorego w wyniku naruszenia protokołu badania; w grupie PLC utracono 6 (8,1%) z 74 chorych, 2 (2,7%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (1,4%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 (1,4%) chorego z powodu naruszenia protokołu badania, 1 (1,4%) 	<p>Z badania utracono łącznie 14 (4,3%) z 325 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> 10 (6,0%) z 166 chorych z grupy PLC; 4 (2,5%) z 159 chorych z grupy ADA. 	<p><u>Indukcja:</u></p> <p>Kohorta 1:</p> <p>Grupa WED: utracono 21 (9,5%) z 220 chorych, w tym 9 (4,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 9 (4,1%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 3 (1,4%) z powodu braku skuteczności leczenia.</p> <p>Grupa PLC: utracono 11 (7,4%) z 148 chorych, w tym 7 (4,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (2,0%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 1 (0,7%) z powodu braku skuteczności leczenia.</p> <p>Kohorta 2:</p> <p>Grupa WED: utracono 73 (9,8%) z 747 chorych, w tym 28 (3,7%) z powodu braku skuteczności leczenia, 24 (3,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 15 (2,0%) chorych w wyniku wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (0,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (0,1%) w wyniku naruszenia protokołu oraz 2 (0,3%) chorych z innych powodów.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p> <p>Grupa WED co 8 tyg.: utracono 81 (52,6%) ze 154 chorych, w tym 58 (37,7%) z powodu braku skuteczności, 12 (7,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 6</p>

Parametr	Badanie		
	CLASSIC 1	GAIN	GEMINI 2
	<p>chorego z powodu braku skuteczności oraz 1 (1,4%) chorego z innych powodów;</p>		<p>(3,9%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (1,9%) z powodu utraty z okresu obserwacji oraz 2 (1,3%) z powodu naruszenia protokołu badania.</p> <p>Grupa WED co 4 tyg.: utracono 72 (46,8%) ze 154 chorych, w tym 48 (31,2%) z powodu braku skuteczności, 9 (5,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 9 (5,8%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (1,9%) z powodu naruszenia protokołu badania, 2 (1,3%) z powodu utraty z okresu obserwacji oraz 1 (0,6%) z innych przyczyn.</p> <p>Grupa PLC: utracono 106 (71,6%) z 148 chorych, w tym 80 (54,1%) z powodu braku skuteczności leczenia, 14 (9,5%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 10 (6,8%) w wyniku wycofania zgody na udział w badaniu oraz 2 (1,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji.</p> <p>Grupa WED co 4 tyg. (chorzy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 6. tyg.): utracono 94 (18,6%) z 506 chorych przed 6. tygodniem lub w 6. tygodniu leczenia. Pozostałych 412 chorych kontynuowało leczenie, przy czym spośród nich utracono łącznie 343 chorych (83,3%), w tym 208 (50,5%) z powodu braku skuteczności, 71 (17,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 48 (11,7%) w wyniku wycofania zgody na udział w badaniu, 5 (1,2%) z powodu naruszenia protokołu badania, 8 (1,9%) w wyniku utraty z okresu obserwacji oraz 3 (0,7%) z innych przyczyn.</p>

Parametr	Badanie		
	CLASSIC 1	GAIN	GEMINI 2
Skala Jadad	5/5	5/5	5/5
Klasyfikacja AOTMiT	IIA	IIA	IIA
Sponsor	Abbott Laboratories (Parsippany, New Jersey)	Abbott Laboratories (grant)	Millennium Pharmaceuticals (spółka zależna Takeda Pharmaceuticals)
Okres obserwacji ¹⁶	4 tyg.	<u>Indukcja</u> : 4 tyg.	Rekrutacja trwała od grudnia 2008 do maja 2012; indukcja trwała 6 tygodni, leczenie podtrzymujące do 52 tygodni (w przypadku chorych, którzy nie zakwalifikowali się do kolejnego badania (C13008), w którym podawano WED w sposób niezaślepiony – ocena bezpieczeństwa do 16 tyg. od ostatniej dawki leku, maks. 66 tyg.).
Liczba ośrodków	55	52	285
Podejście do testowanej hipotezy	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-75 lat; rozpoznanie endoskopowe/ radiologicznie ChLC na co najmniej 4 miesiące przed kwalifikacją do badania; choroba o aktywności umiarkowanej do ciężkiej (220-450 pkt. w skali CDAI); stosowanie przez kobiety w wieku rozrodczym wysoce skutecznych metod antykoncepcyjnych; 	<ul style="list-style-type: none"> wiek w zakresie 18-75 lat; potwierdzona endoskopowo/ radiologicznie ChLC od co najmniej 4 miesięcy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (220-450 pkt. w skali CDAI); nietolerancja/ brak odpowiedzi/ niewystarczająca odpowiedź na leczenie INF 	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-80 lat; ChLC trwająca ≥3 miesiące przed włączeniem do badania; aktywność choroby według skali CDAI 220-450 pkt.; jeden z następujących: stężenie CRP w surowicy >2,87 mg/l, ≥3 niespełnione owrzodzenia (co najmniej >0,5 cm średnicy każde) lub co najmniej 10 owrzodzeń pleśniawkowych (zajmujących co najmniej 10-cm odcinek jelita)

¹⁶ okres obserwacji dla którego opublikowano wyniki w publikacji

Parametr	Badanie		
	CLASSIC 1	GAIN	GEMINI 2
	<ul style="list-style-type: none"> odpowiednio zachowane funkcjonowanie nerek, serca i wątroby (ocenione przez badacza); dozwolone było jednoczesne stosowanie stabilnych dawek leków, tj.: aminosalicylany, prednizon (≤ 20 mg/dobę), budesonid (≤ 9 mg/dobę), azatiopryna, 6-merkapotpuryna, metotreksat czy antybiotyki. 		<p>stwierdzone na podstawie badania kolonoskopowego w czasie 4 miesięcy przed randomizacją, stężenie kalprotektyny w stolcu powyżej 250 $\mu\text{g/g}$ stolca oraz obecność owrzodzeń (owrzodzenia pleśniawkowe nie były wymagane) w tomografii komputerowej lub enterografii rezonansu magnetycznego, radiografii jelita cienkiego lub endoskopii kapsułkowej w czasie 4 miesięcy przed kwalifikacją do badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> brak odpowiedzi, nietolerancja leczenia lub nieakceptowalne zdarzenia niepożądane ≥ 1 z następujących: glukokortykoidy, środki immunosupresyjne (tj. azatiopryna, merkaptopuryna lub metotreksat) lub inhibitory TNF-alfa. Kryterium dotyczy okresu 5 lat przed włączeniem do badania;
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> w wywiadzie: choroba nowotworowa, czynna gruźlica, listerioza, HIV; wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zwężenie jelita, resekcja jelita w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, stomia, rozległa resekcja okrężnicy (>100 cm), zespół krótkiego jelita; <ul style="list-style-type: none"> żywienie pozajelitowe; leczenie adalimumabem w czasie 30 dni przed włączeniem do badania; leczenie innym badanym lekiem biologicznym w czasie 4 miesięcy przed włączeniem do badania; 	<ul style="list-style-type: none"> pierwotny brak odpowiedzi na leczenie INF (zgodnie z definicją badacza); przyjmowanie INF lub innego inhibitora TNF-alfa w czasie ostatnich 8 tygodni; przyjmowanie ADA w wywiadzie (również w ramach badania klinicznego); odstawienie lub przerwanie leczenia azatiopryną, 6-merkapotpuryną lub metotreksatem w czasie 12 tygodni od badania przesiewowego lub 5-aminosalicylanami, mesalaminą lub 	<ul style="list-style-type: none"> leczenie wedolizumabem, natalizumabem, efalizumabem lub rytuksymabem w wywiadzie; leczenie ADA w czasie 30 dni przed włączeniem i INF lub certolizumabu pegol w czasie 60 dni przed włączeniem do badania; w wywiadzie: stomia, >3 resekcje jelita cienkiego, zespół krótkiego jelita, rozległa resekcja okrężnicy, zwężenie jelita, ropień w jamie brzusznej, aktywna lub utajona gruźlica, nowotwór złośliwy, trwałe zwężenie jelita, w tym jelita cienkiego,

Parametr	Badanie		
	CLASSIC 1	GAIN	GEMINI 2
	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie antybiotyków w leczeniu zakażeń niezwiązanych z ChLC w czasie 3 tygodni przed włączeniem do badania; <ul style="list-style-type: none"> • laktacja lub ciąża; • uzależnienie od leków lub alkoholu w czasie roku przed włączeniem do badania; • niestabilne lub niekontrolowane zaburzenia stanu zdrowia, w tym cukrzyca z nawracającymi zakażeniami, incydent sercowo-naczyniowy w czasie 3 miesięcy przed włączeniem do badania; <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze stosowanie infliksymabu lub innego inhibitora TNF-alfa; • terapia w formie wlewów w czasie 2 tygodni przed włączeniem do badania; <ul style="list-style-type: none"> • leczenie cyklosporyną lub takrolimusem w okresie 8 tygodni przed włączeniem do badania; • obecność <i>Clostridium difficile</i> w stolcu; • istotne klinicznie zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych. 	<p>sulfasalazyną w czasie 4 tygodni od badania przesiewowego;</p> <ul style="list-style-type: none"> • zespół krótkiego jelita, objawowe zwężenie lub resekcja jelita w czasie ostatnich 6 miesięcy, stomia lub worek krętnicz-odbytniczy oraz otrzymywanie całkowitego żywienia pozajelitowego; • przyjmowanie antybiotykoterapii z powodu infekcji niezwiązanych z ChLC w czasie 3 tygodni od badania przesiewowego, nieleczona gruźlica lub zaburzenia demielinizacyjne; 	<p>wraz z poszerzeniem prestenotycznym;</p> <ul style="list-style-type: none"> • zbyt ciężki stan chorobowy lub brak możliwości uzyskania korzyści z leczenia (np. chorzy z objawowymi zwężeniami, chorzy wymagający leczenia chirurgicznego, chorzy po rozległych zabiegach chirurgicznych); • ciężkie współistniejące choroby lub stan neurologiczny mogący zaburzyć ocenę potencjalnego wystąpienia PML.
Interwencja			
Interwencja badana	<ul style="list-style-type: none"> • ADA 80/40 mg: w dawce 80 mg s.c. w 0. tyg. oraz 40 mg w 2. tyg.; • ADA 40/20 mg: w dawce 40 mg s.c. w 0. tyg. oraz 20 mg w 2. tyg.; • ADA 160/80 mg: w dawce 160 mg s.c. w 0. tyg. oraz 80 mg w 2. tyg. 	<p style="text-align: center;"><u>Indukcja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ADA s.c. 160 mg w 0. tyg. oraz 80 mg w 2. tyg. 	<p style="text-align: center;"><u>Indukcja:</u></p> <p>WED 300 mg i.v. w tyg. 0. i 2. – ocena po 6 tyg.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kohorta 1. (faza zaślepienia); • kohorta 2. (faza niez zaślepienia). <p style="text-align: center;"><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p>

Parametr	Badanie		
	CLASSIC 1	GAIN	GEMINI 2
			<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na WED w 6. tyg.: WED co 4 tyg. lub co 8 tyg.¹⁷ do 52. tyg. (faza zaślepienia); • brak odpowiedzi na WED w 6. tyg.: WED co 4 tyg. do 52. tyg. (faza niez zaślepienia).
Interwencja kontrolna	<ul style="list-style-type: none"> • PLC s.c. w 0. i 2. tygodniu. 	<p><u>Indukcja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PLC s.c. w 0. i 2. tygodniu. 	<p><u>Indukcja (kohorta 1.):</u> PLC i.v. (250 ml 0,9% roztworu wodnego chlorku sodu) w 0. i 2. tyg. – ocena po 6 tygodniach.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u> PLC i.v. (250 ml 0,9% roztworu wodnego chlorku sodu) co 4 tyg., do 52. tyg.</p>
Leczenie wspomagające	<p>W czasie trwania badania chorzy mogli stosować kortykosteroidy (w tym prednizon (w dawce nie większej niż 20 mg/dzień), prednizolon, hydrokortyzon, metyloprednizolon, budesonid (w dawce nie większej niż 9 mg/dzień)), leki immunosupresyjne (w tym azatioprynę, 6-merkaptopurynę, metotreksat), aminosalicylany (w tym mesalazynę, sulfasalazynę lub olsalazynę) lub antybiotyki we wskazaniu związanym z przebiegiem ChLC (w tym metronidazol, lewofloksacynę lub cyprofloksacynę).</p>	<p>Dozwolone stosowanie stałych dawek 5-aminosalicylanów, prednizonu (≤40 mg/d), budesonidu (≤9 mg/d), azatiopryny, 6-merkaptopuryny, metotreksatu i antybiotyków.</p>	<p>Dozwolone były stałe dawki doustnego prednizonu (≤30 mg na dobę) lub budesonidu (≤9 mg na dobę), leków immunosupresyjnych, mesalaminy i antybiotyków. Dawkę glikokortykosteroidów zmniejszono, zgodnie z założonym schematem dawkowania, u chorych, którzy w 6. tygodniu uzyskali odpowiedź kliniczną. Chorzy, którzy nie uzyskali odpowiedzi w 6. tygodniu, rozpoczęli redukcję dawek kortykosteroidów od kolejnej wizyty (od momentu uzyskania odpowiedzi na</p>

¹⁷ kolejno w 4. tyg. leczenia PLC, a w 8. tyg. leczenia WED

Parametr	Badanie		
	CLASSIC 1	GAIN	GEMINI 2
			<p>leczenie). Redukcja dawek była następująca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prednizon >10 mg/dzień (lub ekwiwalent) – redukcja o 5 mg/tydzień do uzyskania 10 mg/dzień; • prednizon ≤10 mg/dzień (lub ekwiwalent) lub jeśli uzyskano dawkę 10 mg/dzień (lub ekwiwalent) – redukcja o 2,5 mg/tydzień aż do całkowitego odstawienia leczenia; • budesonid – redukcja o 3 mg co 3 tygodnie. <p>Jeśli chory nie tolerował redukcji dawki kortykosteroidów i występował u niego nawrót objawów klinicznych, dawka kortykosteroidów mogła zostać zwiększona do dawki początkowej stosowanej w czasie indukcji (nie przekraczano dawki początkowej). U takich chorych, w czasie 2 tygodni ponownie próbowano zmniejszyć dawkę.</p> <p>W ośrodkach znajdujących się w Stanach Zjednoczonych przerywano stosowanie leków immunosupresyjnych (azatiopryny, 6-merkaptopuryny i metotreksatu) po 6 tygodniach (kohorta 1) lub w czasie kwalifikacji (kohorta 2). Stosowanie innych leków towarzyszących nie ulegało zmianie.</p>
Punkty końcowe			
Uwzględnione w analizie ¹⁸	<ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna; • odpowiedź kliniczna; • profil bezpieczeństwa (AE, SAE, ciężkie zakażenia, AE) 	<ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna; • odpowiedź kliniczna; • profil bezpieczeństwa (AE, SAE, ciężkie zakażenia, AE) 	<ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna; • odpowiedź kliniczna; • profil bezpieczeństwa (AE, SAE, ciężkie zakażenia, AE)

Parametr	Badanie		
	<i>CLASSIC 1</i>	<i>GAIN</i>	<i>GEMINI 2</i>
	prowadzące do przerwania leczenia).	prowadzące do przerwania leczenia).	prowadzące do przerwania leczenia).
Nieuwzględnione w analizie	<ul style="list-style-type: none"> nie uwzględniono punktów końcowych innych niż remisja kliniczna, odpowiedź kliniczna, remisja endoskopowa, odpowiedź endoskopowa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe zbieżne między badaniami, które mogły zostać poddane metaanalizie. Zasady analizy statystycznej przedstawiono w rozdziale 3.9.2. 	<ul style="list-style-type: none"> nie uwzględniono punktów końcowych innych niż remisja kliniczna, odpowiedź kliniczna, remisja endoskopowa, odpowiedź endoskopowa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe zbieżne między badaniami, które mogły zostać poddane metaanalizie. Zasady analizy statystycznej przedstawiono w rozdziale 3.9.2. 	<ul style="list-style-type: none"> nie uwzględniono punktów końcowych innych niż remisja kliniczna, odpowiedź kliniczna, remisja endoskopowa, odpowiedź endoskopowa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe zbieżne między badaniami, które mogły zostać poddane metaanalizie. Zasady analizy statystycznej przedstawiono w rozdziale 3.9.2.

Tabela 14.
Charakterystyka badań włączonych do NMA cz.3

Parametr	Badanie		
	<i>GEMINI 3</i>	<i>IM-UNITI</i>	<i>Targan 1997</i>
Metodyka			
Rodzaj badania	RCT, wielośrodkowe	RCT, wielośrodkowe	RCT, wielośrodkowe
Metodyka badania	<i>treat-trough</i>	<i>re-randomized</i>	<i>treat-trough</i>
Opis metody randomizacji	Chorych przypisano losowo za pomocą schematu blokowej randomizacji	W 8. tygodniu indukcji (tj. w 0. tygodniu leczenia podtrzymującego) chorzy, którzy	Randomizacja centralna przeprowadzona przez niezależną organizację. Chorych

¹⁸ w analizie NMA uwzględniano punkty końcowe: odpowiedź kliniczną, remisję kliniczną oraz poprawę endoskopową i profil bezpieczeństwa, jedynie jeśli były dostępne dane dla tych punktów końcowych oraz gdy definicje tych punktów końcowych były zbieżne z przyjętymi definicjami w badaniu głównym

Parametr	Badanie		
	GEMINI 3	IM-UNITI	Targan 1997
	centralnej (liczba bloków – 16). Schemat randomizacji został opracowany przez Takeda Pharmaceuticals International Co, a każdy chory otrzymał unikalny numer umożliwiający przydzielenie leczenia. Chorych przydzielono do grupy badanej i grupy kontrolnej w stosunku 1:1 przy pomocy systemu umożliwiającego interaktywną obsługę osoby dzwoniącej (IVRS). Chorych stratyfikowano w oparciu o zastosowanie terapii inhibitorem TNF-alfa w wywiadzie (brak / niepowodzenie leczenia), stosowanie doustnych kortykosteroidów jako leczenia wspomagającego (tak/nie) oraz stosowanie leków immunosupresyjnych jako leczenia wspomagającego (tak/nie)	ukończyli badania <i>UNIT11</i> i <i>UNIT12</i> zostali losowo przydzieleni do wybranego leczenia (PLC, UST 90 mg Q12W, UST 90 mg Q8W) w stosunku 1:1:1. Randomizacja była stratyfikowana według dawki UST otrzymywanej podczas leczenia indukcyjnego oraz według występowania remisji klinicznej na początku okresu leczenia podtrzymującego.	przydzielono losowo do wybranego leczenia (INF, PLC) z uwzględnieniem czynników stratyfikujących obejmujących badany ośrodek i stosowanie kortykosteroidów.
Zaślepienie	Tak, podwójne. Opakowania roztworu soli fizjologicznej i etykiety były zaślepienie. Tylko farmaceuta w danym ośrodku badawczym był świadomy przypisania chorych do grupy leczenia.	Tak, podwójne. Oceniający był zaślepiony co do grupy terapeutycznej i wizyty	Tak, podwójne Chorzy, badacze i personel byli zaślepieni w stosunku do przydzielonego leczenia.
Utrata chorych z badania	<u>Wszyscy chorzy zrandomizowani do badania chorych:</u> utracono łącznie 28 (6,7%) z 416 chorych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> w grupie WED utracono 13 (6,2%) z 209 chorych, w tym 4 (1,9%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (1,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (1,4%) chorych w wyniku utraty z okresu obserwacji oraz po 1 	Spośród 70 zrandomizowanych chorych utracono łącznie 8 (11,4%) chorych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> 1 (4,2%) z 24 chorych z grupy PLC; 7 (15,2%) z 46 chorych z grupy UST łącznie; Spośród 102 nierandomizowanych chorych z badania utracono łącznie 4 (3,9%) chorych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> 1 (2,7%) z 37 chorych z grupy PLC; 	Utracono łącznie 95 (46,8%) z 203 chorych.

Parametr	Badanie		
	GEMINI 3	IM-UNITI	Targan 1997
	<p>(0,5%) chorym w wyniku naruszenia protokołu badania oraz braku skuteczności;</p> <ul style="list-style-type: none"> w grupie PLC utracono 15 (7,2%) z 207 chorych, w tym 8 (3,9%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 (2,4%) chorych z powodu braku skuteczności oraz 2 (1,0%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu; <p><u>Chorzy zrandomizowani do badania, u których wykazano niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa:</u> utracono łącznie 19 (6,0%) z 315 chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> w grupie WED utracono 7 (4,4%) ze 158 chorych, w tym 3 (1,9%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (1,3%) z powodu zdarzeń niepożądanych, po 1 (0,6%) chorych w wyniku naruszenia protokołu badania oraz utraty z okresu obserwacji; w grupie PLC utracono 12 (7,6%) ze 157 chorych, w tym 6 (3,8%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 4 (2,5%) chorych z powodu braku skuteczności oraz 2 (1,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu; 	<ul style="list-style-type: none"> 3 (4,0%) z 75 chorych z grupy UST łącznie 	
Skala Jadad	5/5	5/5	4/5 (brak opisu utraty chorych z badania)
Klasyfikacja AOTMiT	IIA	IIA	IIA

Parametr	Badanie		
	GEMINI 3	IM-UNITI	Targan 1997
Sponsor	Millennium Pharmaceuticals, Inc. Takeda Pharmaceuticals International Co (Cambridge, Massachusetts)	Janssen Research & Development, LLC (Spring House, PA)	Centocor, Inc oraz Food and Drug Administration Orphan Products Development Division (grant).
Okres obserwacji ¹⁹	Indukcja: 10 tyg. (okres leczenia)	<u>Leczenie podtrzymujące:</u> 44 tyg. (całe badanie 52 tyg. z indukcją 8 tyg. w badaniach UNIT11 i UNIT12)	<u>Indukcja:</u> 12 tyg. (wyniki w 4. tygodniu)
Liczba ośrodków	107	260	18
Podejście do testowanej hipotezy	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-80 lat; rozpoznanie ChLC na podstawie danych klinicznych i endoskopowych (z potwierdzeniem wyniku badania histopatologicznego²⁰) z zajęciem jelita krętego i/lub okrężnicy trwająca ≥3 miesiące przed włączeniem do badania; choroba aktywna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (określonym na podstawie wyniku w skali CDAI 220-400 pkt. w czasie 7 dni przed kwalifikacją); stężenie CRP > 2,87 mg/l lub owrzodzenia stwierdzone na podstawie badania kolonoskopowego wykonanego do 	<ul style="list-style-type: none"> ukończenie badania UNIT11 lub UNIT12 (chyba że spełniono jakiegokolwiek kryteria wykluczenia podczas badania wprowadzającego) 	<ul style="list-style-type: none"> ChLC trwająca 6 miesięcy z wynikiem w skali CDAI 220-400 pkt.; przyjmowanie któregośkolwiek z produktów: mesalamina przez ≥8 tygodni, ze stabilną dawką przez 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym; max 40 mg kortykosteroidów dziennie przez ≥ 8 tygodni, ze stabilną dawką przez 2 tygodnie przed badaniem przesiewowym; i merkaptopuryna lub azatiopryna przez ≥6 miesięcy, ze stabilną dawką przez 8 tygodni przed badaniem przesiewowym

¹⁹ okres obserwacji dla którego opublikowano wyniki w publikacji

²⁰ rozpoznanie postawiono po ≥6 miesiącach przed rejestracją, jeśli raport histopatologiczny był niedostępny

Parametr	Badanie		
	GEMINI 3	IM-UNITI	Targan 1997
	<p>4 miesiące przed kwalifikacją do badania, lub wyjściowe stężenie kalprotektyny w stolcu >250 µg/g w momencie kwalifikacji do badania, w połączeniu z cechami aktywnej ChLC, potwierdzonymi wynikiem badania obrazowego jelita cienkiego;</p> <ul style="list-style-type: none"> nietolerancja, brak odpowiedzi lub niewystarczająca odpowiedź na leczenie inhibitorami TNF-alfa, lekami immunosupresyjnymi lub kortykosteroidami w czasie ostatnich 5 lat przed kwalifikacją do badania; 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie wedolizumabu, natalizumabu, efalizumabu lub rytuksymabu w wywiadzie; <ul style="list-style-type: none"> ciąża lub laktacja; niestabilne lub niekontrolowane zaburzenia stanu zdrowia, poważne zaburzenie neurologiczne, znieczulenie ogólne w czasie 30 dni przed kwalifikacją do badania lub planowany poważny zabieg chirurgiczny w czasie trwania badania; nowotwory złośliwe, z wyjątkiem niektórych nowotworów, w przypadku których ryzyko nawrotu po odpowiednim leczeniu zostało uznane za niskie (np. rak podstawnkomórkowy i płaskonabłonkowy rak skóry bez przerzutów, rak szyjki macicy <i>in situ</i>) w wywiadzie; 	<ul style="list-style-type: none"> brak 	<ul style="list-style-type: none"> przyjmowanie leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub środkami eksperymentalnymi w czasie 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym; w wywiadzie: objawowe zwężenie lub zwężenie jelita krętego, proktokolektomia lub kolektomia całkowita, stomia; alergia na białka mysie w wywiadzie; w wywiadzie leczenie mysimi, chimerycznymi lub humanizowanymi przeciwciałami monoklonalnymi lub leczenie pozajelitowymi kortykosteroidami lub kortykotropiną w czasie 4 tygodni przed badaniem przesiewowym

Parametr	Badanie		
	GEMINI 3	IM-UNITI	Targan 1997
	<ul style="list-style-type: none"> występujące obecnie uzależnienie od narkotyków lub alkoholu lub aktywna choroba psychiczna lub inne czynniki, które mogą skutkować niestosowaniem się chorego do wymagań określonych w protokole badania. 		
Interwencja			
Interwencja badana	<ul style="list-style-type: none"> WED 300 mg i.v. w tyg. 0., 2. i 6. tyg. WED podawano po uprzednim rozpuszczeniu w 250 ml 0,9% roztworu chlorku sodu. 	<p><u>Leczenie podtrzymujące:</u> Chorzy randomizowani:</p> <ul style="list-style-type: none"> UST s.c. 90 mg Q12W (ostatnia dawka w 36. tyg.); UST s.c. 90 mg Q8W (ostatnia dawka w 40. tyg.) <p>Chorzy nierandomizowani:</p> <ul style="list-style-type: none"> brak odpowiedzi na PLC i.v. podczas indukcji: UST i.v. 130 mg w 0. tyg. leczenie podtrzymującego, a następnie UST s.c. 90 mg w 0. tyg. i UST s.c. 90 mg Q12W (jeśli osiągnęli odpowiedź kliniczną w 8. tyg.); brak odpowiedzi na UST i.v. podczas indukcji: UST s.c. 90 mg w 0. tyg. leczenie podtrzymującego, a następnie UST s.c. 90 mg Q8W (jeśli osiągnęli odpowiedź kliniczną w 8. tyg.); <p>Chorzy z brakiem odpowiedzi na dożylne stosowanie UST lub PLC, którzy nie osiągnęli odpowiedzi klinicznej po przyjęciu leczenia UST w fazie leczenia podtrzymującego w 8. Tyg. zostali wycofani z badania</p>	<p><u>Indukcja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> INF i.v. 5 mg/kg w 0. tyg. INF i.v. 10 mg/kg w 0. tyg. INF i.v. 20 mg/kg w 0. tyg.

Parametr	Badanie		
	GEMINI 3	IM-UNITI	Targan 1997
Interwencja kontrolna	<ul style="list-style-type: none"> PLC i.v. w 0., 2. i 6. tyg., w formie 250 ml 0,9% roztworu chlorku sodu. 	<p><u>Leczenie podtrzymujące:</u> Chorzy randomizowani:</p> <ul style="list-style-type: none"> PLC s.c. 	<p><u>Indukcja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PLC i.v. w 0. tyg.
Leczenie wspomagające	Chorzy mogli stosować kortykosteroidy, leki immunosupresyjne i mesalazynę.	b/d	Chorzy, którzy otrzymywali mesalaminę, kortykosteroidy, azatioprynę lub merkaptopurynę przed badaniem nadal otrzymywali stabilną dawkę w okresie próbnym badania. Dawkę kortykosteroidów można było zmniejszać od 8. tygodnia od rozpoczęcia badania. Leczenie tymi lekami, metotreksatem lub cyklosporyną nie mogło zostać rozpoczęte podczas badania.
Punkty końcowe			
Uwzględnione w analizie ²¹	<ul style="list-style-type: none"> remisja kliniczna; odpowiedź kliniczna; profil bezpieczeństwa (AE, SAE, ciężkie zakażenia, AE prowadzące do przerwania leczenia). 	<ul style="list-style-type: none"> remisja kliniczna; profil bezpieczeństwa (AE, SAE, ciężkie zakażenia, AE prowadzące do przerwania leczenia). 	<ul style="list-style-type: none"> remisja kliniczna; odpowiedź kliniczna.
Nieuwzględnione w analizie	<ul style="list-style-type: none"> nie uwzględniono punktów końcowych innych niż remisja kliniczna, odpowiedź kliniczna, remisja endoskopowa, odpowiedź endoskopowa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe zbieżne między badaniami, które mogły zostać poddane metaanalizie. 	<ul style="list-style-type: none"> nie uwzględniono punktów końcowych innych niż remisja kliniczna, odpowiedź kliniczna, remisja endoskopowa, odpowiedź endoskopowa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe zbieżne między badaniami, które mogły zostać poddane metaanalizie. Zasady analizy 	<ul style="list-style-type: none"> nie uwzględniono punktów końcowych innych niż remisja kliniczna, odpowiedź kliniczna, remisja endoskopowa, odpowiedź endoskopowa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe zbieżne między badaniami, które mogły zostać poddane metaanalizie. Zasady analizy

²¹ w analizie NMA uwzględniano punkty końcowe: odpowiedź kliniczną, remisję kliniczną oraz poprawę endoskopową i profil bezpieczeństwa, jedynie jeśli były dostępne dane dla tych punktów końcowych oraz gdy definicje tych punktów końcowych były zbieżne z przyjętymi definicjami w badaniu głównym

Parametr	Badanie		
	GEMINI 3	IM-UNITI	Targan 1997
	Zasady analizy statystycznej przedstawiono w rozdziale 3.9.2.	statystycznej przedstawiono w rozdziale 3.9.2.	statystycznej przedstawiono w rozdziale 3.9.2.

Tabela 15.
Charakterystyka badań włączonych do NMA cz.4

Parametr	Badanie		
	U-ENDURE	U-EXCEED	U-EXCEL
Metodyka			
Rodzaj badania	RCT, wieloośrodkowe	RCT, wieloośrodkowe	RCT, wieloośrodkowe
Metodyka badania	<i>re-randomized</i>	<i>treat-trough</i>	<i>treat-trough</i>
Opis metody randomizacji	Chorzy, którzy przyjmowali leczenie indukcyjne UPA w dawce 45 mg przez 12 tygodni w badaniu U-EXCEED (z części 1. lub 2.) lub U-EXCEL (część 1.) oraz chorzy, którzy otrzymywali leczenie indukcyjne UPA w dawce 45 mg raz na dobę przez 12 tygodni podczas przedłużonego okresu leczenia w badaniu U-EXCEED (część 3.) lub badaniu U-EXCEL (część 2.) i osiągnęli odpowiedź kliniczną zostali ponownie zrandomizowani w stosunku 1:1:1 do otrzymywania UPA w dawce 15 mg, UPA w dawce 30 mg i PLC. Randomizację stratyfikowano według populacji z wcześniejszego badania indukcyjnego.	Chorzy zostali losowo przydzieleni do otrzymywania wybranego leczenia (UPA 45 mg doustnie raz dziennie, PLC) w stosunku 2:1 z uwzględnieniem czynników stratyfikujących obejmujących przyjmowanie kortykosteroidów, nasilenie choroby endoskopowej i liczba przyjmowanych terapii biologicznych.	Chorzy zostali losowo przydzieleni do otrzymywania wybranego leczenia (UPA 45 mg doustnie raz dziennie, PLC) w stosunku 2:1 z uwzględnieniem czynników stratyfikujących obejmujących przyjmowanie kortykosteroidów, nasilenie choroby endoskopowej i liczba przyjmowanych terapii biologicznych.
Zaślepienie	Tak, podwójne.	Tak, podwójne.	Tak, podwójne

Parametr	Badanie		
	U-ENDURE	U-EXCEED	U-EXCEL
	b/d	<p>Chorzy, badacze i personel ośrodka byli zaślepieni w stosunku do przydzielonego leczenia.</p> <p>W celu utrzymania zaślepienia tabletki UPA i PLC dostarczone do badania miały identyczny wygląd.</p>	<p>Chorzy, badacze i personel ośrodka byli zaślepieni w stosunku do przydzielonego leczenia.</p> <p>W celu utrzymania zaślepienia tabletki UPA i PLC dostarczone do badania miały identyczny wygląd.</p>
Utrata chorych z badania	<p>Spośród 502 chorych ponownie zrandomizowanych, włączonych do Kohorty 1. i ocenianych w pierwotnej analizie skuteczności utracono łącznie 121 (24,1%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> W grupie UPA 30 mg utracono 34 (20,2%) z 168 chorych; W grupie UPA 15 mg utracono 43 (25,4%) z 169 chorych; W grupie PLC utracono 44 (26,7%) z 165 chorych; 	<p>Część 1. badania: Spośród 495 zrandomizowanych chorych utracono łącznie 55 (11,1%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> W grupie UPA 45 mg utracono 33 (10,2%) z 324 chorych; W grupie PLC utracono 22 (12,9%) ze 171 chorych; <p>Część 2. badania (otwarta): Spośród 129 chorych przyjmujących UPA 45 mg utracono 6 (4,7%) chorych;</p> <p>Część 3. badania: Spośród 147 zrandomizowanych chorych utracono łącznie 29 (19,7%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> W grupie PLC/ UPA 45 mg utracono 11 (14,%) z 78 chorych; W grupie UPA 45 mg/ UPA 30 mg utracono 18 (26,1%) z 69 chorych; <p>Spośród 14 chorych przyjmujących UPA 45 mg/ UPA 30 mg w otwartej próbie utracono 6 (42,9%) chorych;</p>	<p>Część 1. badania: Spośród 526 zrandomizowanych chorych utracono łącznie 42 (8,0%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> W grupie UPA 45 mg utracono 20 (5,7%) z 350 chorych; W grupie PLC utracono 22 (12,5%) ze 176 chorych; <p>Część 2. badania (przedłużone leczenie): Spośród 116 chorych utracono łącznie 18 (15,5%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> W grupie PLC/UPA 45 mg utracono 8 (14,0%) z 57 chorych; W grupie UPA 45 mg/ UPA 30 mg utracono 10 (16,9%) z 59 chorych;
Skala Jadad	4/5 (brak opisu metody zaślepienia)	5/5	5/5
Klasyfikacja AOTMiT	IIA	IIA	IIA
Sponsor	AbbVie	AbbVie	AbbVie

Parametr	Badanie		
	U-ENDURE	U-EXCEED	U-EXCEL
Okres obserwacji ²²	Leczenie podtrzymujące: 52 tyg.	Indukcja: 12 tyg.	Indukcja: 12 tyg.
Liczba ośrodków	277	229	209
Podejście do testowanej hipotezy	Superiority	Superiority	Superiority
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-75 lat; uzyskanie odpowiedzi klinicznej lub ukończenie badania U-EXCEED lub U-EXCEL 	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-75 lat; rozpoznana, trwająca ≥ 3 miesiące ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (zdefiniowana jako: średnia dzienna częstość bardzo miękkich lub płynnych stolców ≥ 4 i/lub średnia dzienna ocena bólu brzucha ≥ 2 oraz dowody na zapalenie błony śluzowej, zdefiniowane jako SES-CD ≥ 6 (≥ 4 dla chorych z izolowaną chorobą jelita krętego), z wyłączeniem obecności elementu zwężającego); niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na ≥ 1 lek biologiczny (tj. ADA, CER, INF, UST i/lub WED); 	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-75 lat; rozpoznana, trwająca ≥ 3 miesiące ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (zdefiniowana jako: średnia dzienna częstość bardzo miękkich lub płynnych stolców ≥ 4 i/lub średnia dzienna ocena bólu brzucha ≥ 2 oraz dowody na zapalenie błony śluzowej, zdefiniowane jako SES-CD ≥ 6 (≥ 4 dla chorych z izolowaną chorobą jelita krętego), z wyłączeniem obecności elementu zwężającego); niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na ≥ 1 terapię konwencjonalną lub i/lek biologiczny;
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> uznanie chorego za nieodpowiedniego kandydata w opinii badacza; nadwrażliwość na UPA lub substancje pomocnicze lub wystąpienie zdarzenia niepożądanego podczas badań U-EXCEED i U-EXCEL lub 1 fazy 	<ul style="list-style-type: none"> WZJG, nieokreślone zapalenie jelita grubego; w przypadku chorych przyjmujących antybiotyki związane z ChLC: odstawienie w czasie 14 dni od rozpoczęcia badania lub nie przyjmowanie przez ≥ 14 dni przed punktem wyjściowym; 	<ul style="list-style-type: none"> WZJG, nieokreślone zapalenie jelita grubego; w przypadku chorych przyjmujących antybiotyki związane z ChLC: odstawienie w czasie 14 dni od rozpoczęcia badania lub nie przyjmowanie przez ≥ 14 dni przed punktem wyjściowym;

²² okres obserwacji dla którego opublikowano wyniki w publikacji

Parametr	Badanie		
	U-ENDURE	U-EXCEED	U-EXCEL
	<p>badania U-ENDURE, wykluczające z badania w ocenie badacza;</p> <ul style="list-style-type: none"> • aktywna lub przewlekła nawracająca infekcja, która w oparciu o ocenę badacza wyklucza chorego do udziału w badaniu²³; • dysplazja okrężnicy wysokiego stopnia lub nowotwór złośliwy zdiagnozowany podczas endoskopii przeprowadzonej podczas wizyty końcowej w badaniach U-EXCEED, U-EXCEL lub badaniu podrzędnym 1 badania U-ENDURE (tydzień 52). 	<ul style="list-style-type: none"> • w przypadku chorych przyjmujących aminosalicylany: odstawienie w czasie 14 dni od rozpoczęcia badania lub nie przyjmowanie przez ≥14 dni przed punktem wyjściowym; • w przypadku chorych przyjmujących kortykosteroidy: przyjmowanie prednizonu lub dawki równoważnej >30 mg/dobę, budezonidu 9 mg/dobę lub nie przyjmowanie kortykosteroidów przez ≥14 dni przed punktem wyjściowym i nie przyjmowanie stabilnej dawki przez ≥7 dni przed punktem wyjściowym; • w przypadku chorych przyjmujących MTX: nie przyjmowanie MTX przez ≥42 dni przed punktem wyjściowym i nie przyjmowanie stabilnej dawki przez ≥28 dni przed punktem wyjściowym; • powikłania ChLC: ropień (brzuszny, okołoodbytniczy), objawowe zwężenia jelit, >2 całe brakujące segmenty następujących 5 segmentów: końcowego jelita krętego, prawej okrężnicy, poprzecznicy, esicy i lewej okrężnicy oraz odbytnicy, piorunujące zapalenie jelita grubego, toksyczne rozszerzenie okrężnicy, lub jakiegokolwiek inne objawy, które mogą wymagać operacji podczas badania; 	<ul style="list-style-type: none"> • w przypadku chorych przyjmujących aminosalicylany: odstawienie w czasie 14 dni od rozpoczęcia badania lub nie przyjmowanie przez ≥14 dni przed punktem wyjściowym; • w przypadku chorych przyjmujących kortykosteroidy: przyjmowanie prednizonu lub dawki równoważnej >30 mg/dobę, budezonidu 9 mg/dobę lub nie przyjmowanie kortykosteroidów przez ≥14 dni przed punktem wyjściowym i nie przyjmowanie stabilnej dawki przez ≥7 dni przed punktem wyjściowym; • w przypadku chorych przyjmujących MTX: nie przyjmowanie MTX przez ≥42 dni przed punktem wyjściowym i nie przyjmowanie stabilnej dawki przez ≥28 dni przed punktem wyjściowym; • powikłania ChLC: ropień (brzuszny, okołoodbytniczy), objawowe zwężenia jelit, >2 całe brakujące segmenty następujących 5 segmentów: końcowego jelita krętego, prawej okrężnicy, poprzecznicy, esicy i lewej okrężnicy oraz odbytnicy, piorunujące zapalenie jelita grubego, toksyczne rozszerzenie okrężnicy, lub jakiegokolwiek inne objawy, które mogą wymagać operacji podczas badania;

²³ chorzy z poważnymi infekcjami poddawani leczeniu mogli zostać włączeni do badania, ale nie mogli otrzymać dawki do czasu zakończenia leczenia infekcji i ustąpienia infekcji, na podstawie oceny badacza

Parametr	Badanie		
	U-ENDURE	U-EXCEED	U-EXCEL
		<ul style="list-style-type: none"> • stomia lub torebka krętniczno-odbytnicza; • stany, mogące zakłócać wchłanianie leku, w tym między innymi zespół krótkiego jelita; • chirurgiczna resekcja jelita w czasie ostatnich 3 miesięcy przed punktem wyjściowym lub >3 resekcje jelita w wywiadzie; 	<ul style="list-style-type: none"> • stomia lub torebka krętniczno-odbytnicza; • stany, mogące zakłócać wchłanianie leku, w tym między innymi zespół krótkiego jelita; • chirurgiczna resekcja jelita w czasie ostatnich 3 miesięcy przed punktem wyjściowym lub >3 resekcje jelita w wywiadzie;
Interwencja			
Interwencja badana	<p>Leczenie podtrzymujące²⁴:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UPA doustnie 30 mg codziennie do 52. tygodnia • UPA doustnie 15 mg codziennie do 52. tygodnia 	<p><u>Indukcja²⁵</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UPA doustnie 45 mg raz dziennie do 12.tyg. 	<p><u>Indukcja²⁶</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UPA doustnie 45 mg raz dziennie do 12.tyg.
Interwencja kontrolna	<p><u>Leczenie podtrzymujące²⁷</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PLC doustnie codziennie do 52. tygodnia 	<p><u>Indukcja²⁸</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PLC doustnie raz dziennie do 12.tyg 	<p><u>Indukcja²⁹</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PLC doustnie raz dziennie do 12.tyg
Leczenie wspomagające	b/d	Chorzy mogli przyjmować stabilne dawki antybiotyków związanych z ChLC,	Chorzy mogli przyjmować stabilne dawki antybiotyków związanych z ChLC,

²⁴ przedstawiono ramiona uwzględnione w NMA. Szczegółowy opis kohort wyodrębnionych w badaniu przedstawiono w rozdziale 7.11.3.

²⁵ przedstawiono opis interwencji dotyczący fazy podwójnie zaślepionej, tj. uwzględnionej w NMA. Szczegółowy opis metodologii badania, obejmującej także jej otwartą fazę, przedstawiono w rozdziale 7.11.1.

²⁶ przedstawiono ramiona uwzględnione w NMA. Szczegółowy opis kohort wyodrębnionych w badaniu przedstawiono w rozdziale 7.11.2.

²⁷ przedstawiono ramiona uwzględnione w NMA. Szczegółowy opis kohort wyodrębnionych w badaniu przedstawiono w rozdziale 7.11.3.

²⁸ przedstawiono opis interwencji dotyczący fazy podwójnie zaślepionej, tj. uwzględnionej w NMA. Szczegółowy opis metodologii badania, obejmującej także jej otwartą fazę, przedstawiono w rozdziale 7.11.1.

²⁹ przedstawiono ramiona uwzględnione w NMA. Szczegółowy opis kohort wyodrębnionych w badaniu przedstawiono w rozdziale 7.11.2.

Parametr	Badanie		
	U-ENDURE	U-EXCEED	U-EXCEL
		<p>aminosalicylanów lub MTX oraz kortykosteroidy.</p> <p>W przypadku kortykosteroidów dawkę można było zmniejszyć po 4 tygodniach od rozpoczęcia badania w przypadku umiarkowanej do ciężkiej toksyczności związanej z leczeniem.</p>	<p>aminosalicylanów lub MTX oraz kortykosteroidy.</p> <p>W przypadku kortykosteroidów dawkę można było zmniejszyć po 4 tygodniach od rozpoczęcia badania w przypadku umiarkowanej do ciężkiej toksyczności związanej z leczeniem.</p>
Punkty końcowe			
Uwzględnione w analizie ³⁰	<ul style="list-style-type: none"> remisja kliniczna; profil bezpieczeństwa (AE, SAE, ciężkie zakażenia, AE prowadzące do przerwania leczenia). 	<ul style="list-style-type: none"> remisja kliniczna; odpowiedź kliniczna; remisja endoskopowa; odpowiedź endoskopowa; profil bezpieczeństwa (AE, SAE, ciężkie zakażenia, AE prowadzące do przerwania leczenia). 	<ul style="list-style-type: none"> remisja kliniczna; odpowiedź kliniczna; remisja endoskopowa; odpowiedź endoskopowa; profil bezpieczeństwa (AE, SAE, ciężkie zakażenia, AE prowadzące do przerwania leczenia).
Nieuwzględnione w analizie	<ul style="list-style-type: none"> nie uwzględniono punktów końcowych innych niż remisja kliniczna, odpowiedź kliniczna, remisja endoskopowa, odpowiedź endoskopowa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe zbieżne między badaniami, które mogły zostać poddane metaanalizie. Zasady analizy statystycznej przedstawiono w rozdziale 3.9.2. 	<ul style="list-style-type: none"> nie uwzględniono punktów końcowych innych niż remisja kliniczna, odpowiedź kliniczna, remisja endoskopowa, odpowiedź endoskopowa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe zbieżne między badaniami, które mogły zostać poddane metaanalizie. Zasady analizy statystycznej przedstawiono w rozdziale 3.9.2. 	<ul style="list-style-type: none"> nie uwzględniono punktów końcowych innych niż remisja kliniczna, odpowiedź kliniczna, remisja endoskopowa, odpowiedź endoskopowa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe zbieżne między badaniami, które mogły zostać poddane metaanalizie. Zasady analizy statystycznej przedstawiono w rozdziale 3.9.2.

³⁰ w analizie NMA uwzględniano punkty końcowe: odpowiedź kliniczną, remisję kliniczną oraz poprawę endoskopową i profil bezpieczeństwa, jedynie jeśli były dostępne dane dla tych punktów końcowych oraz gdy definicje tych punktów końcowych były zbieżne z przyjętymi definicjami w badaniu głównym

Tabela 16.
Charakterystyka badań włączonych do NMA cz.5

Parametr	Badanie		
	UNITI 1	UNITI 2	VISIBLE 2
Metodyka			
Rodzaj badania	RCT, wieloośrodkowe	RCT, wieloośrodkowe	RCT, wieloośrodkowe
Metodyka badania	<i>treat-trough</i>	<i>treat-trough</i>	<i>treat-trough</i>
Opis metody randomizacji	<p>Chorzy zostali losowo przydzieleni do otrzymywania leczenia (PLC, UST 130 mg jednorazowo, UST 6 mg/kg mc) w stosunku 1:1:1</p> <p>Randomizacja nie była stratyfikowana według początkowej ciężkości choroby endoskopowej (tj. punktacji nasilenia uproszczonej choroby endoskopowej dla ChLC [SES-CD])</p>	<p>Chorzy zostali losowo przydzieleni do otrzymywania leczenia (PLC, UST 130 mg jednorazowo, UST 6 mg/kg mc) w stosunku 1:1:1</p> <p>Randomizacja nie była stratyfikowana według początkowej ciężkości choroby endoskopowej (tj. punktacji nasilenia uproszczonej choroby endoskopowej dla ChLC [SES-CD])</p>	<p>W 6. tygodniu chorym z odpowiedzią kliniczną przydzielono losowo leczenie podtrzymujące wedolizumabem podawanym podskórnie w dawce 108 mg co 2 tygodnie lub placebo. Randomizację przeprowadzono w stosunku 2:1, ze stratyfikacją ze względu na jednoczesne stosowanie doustnych kortykosteroidów, stan remisji klinicznej w 6. tygodniu i wcześniejsze niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa lub jednoczesne stosowanie immunomodulatora. Leczenie zostało przypisane przez interaktywny system odpowiedzi sieciowej (IWRS, ang. <i>interactive web response system</i>).</p> <p>Personel sponsora lub osoba wyznaczona zajmująca się randomizacją odpowiadała za wygenerowanie harmonogramu randomizacji przed rozpoczęciem badania. Badacz lub osoba wyznaczona przez badacza uzyskiwała dostęp do IWRS podczas badania przesiewowego w celu zarejestrowania chorego i uzyskania numeru identyfikacyjnego w celu jego identyfikacji w trakcie badania. Wszystkie informacje dotyczące randomizacji były przechowywane w zabezpieczonym</p>

Parametr	Badanie		
	UNITI 1	UNITI 2	VISIBLE 2
			obszarze, dostępnym tylko dla upoważnionego personelu.
Zaślepienie	Tak, podwójne. Oceniający był zaślepiony co do grupy terapeutycznej i wizyty	Tak, podwójne. Oceniający był zaślepiony co do grupy terapeutycznej i wizyty.	Tak, podwójne Ośrodki badawcze zaopatrywano w sposób zaślepiony w następujące leki: wedolizumab s.c. (108 mg/0,68 ml) lub placebo (roztwór w objętości 0,68 ml w ampułko-strzykawkach do wstrzyknięć podskórnych). Badany lek w formie płynnej dostarczano w ampułko-strzykawce z połączonymi ze sobą blokadą i tłokiem, zapakowanej w składane pudełko lub pudełko tekturowe. Zaślepienie utrzymano za pomocą IWRS.
Utrata chorych z badania	W badaniu UNITI 1 i UNITI 2 utracono łącznie 82 (24,6%) z 334 chorych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> w grupie UST utracono łącznie 55 (26,2%) z 210 chorych; w grupie PLC utracono łącznie 27 (21,8%) ze 124 chorych 		W otwartej fazie indukcji utracono łącznie 50 (7,8%) chorych spośród 644 ³¹ , w tym: 16 (2,5%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 9 (1,4%) z powodu dobrowolnego wycofania zgody na udział w badaniu, 8 (1,2%) z powodu braku skuteczności terapii, 5 (0,8%) z powodu naruszenia protokołu badania, 2 (0,3%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (0,2%) z powodu ciąży oraz 9 (1,4%) z powodów innych niż wymienione; W randomizowanej fazie podtrzymania utracono łącznie 169 (41,2%) chorych spośród 410, w tym: <ul style="list-style-type: none"> w grupie WED s.c. utracono 107 (38,9%) chorych spośród 275,

³¹ do części randomizowanej włączono 410 chorych, u których w tygodniu 6. wystąpiła odpowiedź kliniczna na leczenie WED i.v.

Parametr	Badanie		
	UNITI 1	UNITI 2	VISIBLE 2
			<p>w tym: 78 (28,4%) z powodu braku skuteczności terapii, 14 (5,1%) z powodu dobrowolnego wycofania zgody na udział w badaniu, 11 (4,0%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, po 1 (0,4%) z powodu ciąży i z powodu znaczącego naruszenia protokołu badania oraz 2 (0,7%) z powodów innych niż wymienione;</p> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie PLC utracono 62 (46,3%) chorych spośród 134, w tym: 43 (32,1%) z powodu braku skuteczności terapii, 12 (9,0%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 5 (3,7%) z powodu dobrowolnego wycofania zgody na udział w badaniu i po 1 (0,7%) z powodu nie otrzymania przydzielonego leczenia oraz z powodu innego niż wymienione.
Skala Jadad	5/5	5/5	5/5
Klasyfikacja AOTMiT	IIA	IIA	IIA
Sponsor	Janssen Research & Development, LLC (Spring House, PA)	Janssen Research & Development, LLC (Spring House, PA)	Takeda

Parametr	Badanie		
	UNITI 1	UNITI 2	VISIBLE 2
Okres obserwacji ³²	Indukcja: 8 tyg.	Indukcja: 8 tyg.	52 tygodnie ³³
Liczba ośrodków	178	260	194
Podejście do testowanej hipotezy	Superiority	Superiority	Superiority
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; ChLC trwająca ≥ 3 miesiące z wynikiem w skali CDAI 220-450 pkt.; wtórny lub pierwotny brak odpowiedzi lub niedopuszczalne skutki uboczne po stosowaniu ≥ 2 inhibitorów TNF-alfa; 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; ChLC trwająca ≥ 3 miesiące z wynikiem w skali CDAI 220-450 pkt.; niepowodzenie lub niedopuszczalne skutki uboczne po stosowaniu leków immunosupresyjnych (tj. azatiopryna, merkaptopryna lub metotreksat) lub glikokortykosteroidów; możliwość przyjmowania inhibitorów TNF-alfa w wywiadzie pod warunkiem braku niedopuszczalnych skutków ubocznych i pierwotnego lub wtórnego braku odpowiedzi na leczenie; obecność obiektywnych dowodów na aktywną ChLC, tj. stężenie hsCRP w surowicy $>3,0$ mg/l, stężenie kalprotektyny w kale >250 mg/kg m.c. lub owrzodzenia endoskopowe w jelicie krętym, okrężnicy lub obu; 	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-80 r.ż.; rozpoznane aktywnego ChLC o nasileniu o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rozpoznana co najmniej 3 miesiące przed kwalifikacją do badania, na podstawie dowodów klinicznych i endoskopowych oraz potwierdzone raportem histopatologicznym (przypadki ChLC stwierdzone co najmniej 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym, dla których nie jest dostępny raport histopatologiczny, będą rozpatrywane na podstawie wagi dowodów potwierdzających diagnozę i wykluczających inne potencjalne diagnozy, i muszą być omówione ze sponsorem indywidualnie dla każdego przypadku przed włączeniem do badania);

³² okres obserwacji dla którego opublikowano wyniki w publikacji

³³ w badaniu wyszczególniono fazę badań przesiewowych (4 tygodnie), otwartą fazę indukcji (6 tygodni, wszyscy chorzy otrzymywali wedolizumab i.v.), fazę leczenia podtrzymującego (46 tygodni, do tygodnia 52.)

Parametr	Badanie		
	UNITI 1	UNITI 2	VISIBLE 2
			<ul style="list-style-type: none"> wynik w skali CDAI 220-450 punktów w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką badanego leku oraz spełnienie 1 z poniższych warunków: <ul style="list-style-type: none"> poziom CRP >2,87 mg/l; ileokolonoskopia z dokumentacją fotograficzną minimum 3 owrzodzeń poza miejscem zespolenia (każde >0,5 cm średnicy) lub 10 owrzodzeń aftowych (sąsiednio, obejmujących co najmniej 10 cm jelita) wskazujących na ChLC, w czasie 4 miesięcy przed badaniem przesiewowym; kalprotektyna w kale >250 mcg/g stolca w okresie badania przesiewowego w połączeniu z enterografią tomografii komputerowej, enterografią rezonansu magnetycznego, radiografią jelita cienkiego ze wzmocnieniem kontrastowym lub bezprzewodową endoskopią kapsułkową ujawniającą owrzodzenia ChLC w czasie 4 miesięcy przed badaniem przesiewowym; zajęcie jelita krętego i / lub okrężnicy; niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na co najmniej 1 inny lek, należący do grupy kortykosteroidów³⁴,

³⁴ w tym stwierdzone 1) objawy przedmiotowe i podmiotowe uporczywie aktywnej choroby pomimo historii co najmniej jednego 4-tygodniowego schematu indukcji, który obejmował dawkę równoważną prednizonowi ≥ 30 mg dziennie doustnie przez 2 tygodnie lub dożylnie przez 1 tydzień w wywiadzie lub 2) dwie

Parametr	Badanie		
	UNITI 1	UNITI 2	VISIBLE 2
			immunomodulatorów ³⁵ lub inhibitorami TNF-alfa ³⁶ : <ul style="list-style-type: none"> • zgoda na stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji przez cały czas trwania badania i przez 18 tygodni po ostatniej dawce przez mężczyzn, którzy nie przeszli zabiegu sterylizacji i są aktywni seksualnie z partnerką w wieku rozrodczym oraz przez kobiety w wieku rozrodczym, które są aktywne seksualnie; • w przypadku trwającego >8 lat rozległego zapalenia jelita grubego lub zajęcia całej okrężnicy, lub trwającego >12 lat lewostronnego zapalenia jelita grubego należy

nieudane próby zmniejszenia dawki kortykosteroidów poniżej dawki odpowiadającej 10 mg prednizonu doustnie dziennie w 2 różnych przypadkach (w Japonii przynajmniej jedna nieudana próba zmniejszenia dawki kortykosteroidów poniżej dawki odpowiadającej 10 mg prednizonu dziennie doustnie lub dożylnie) lub 3) nietolerancja kortykosteroidów (w tym między innymi zespół Cushinga, osteopenia / osteoporoza, hiperglikemia, bezsenność i infekcja) w wywiadzie lub 4) nawrót w ciągu 3 miesięcy od zaprzestania stosowania sterydów

³⁵ w tym stwierdzone 1) objawy przedmiotowe i podmiotowe uporczywie aktywnej choroby pomimo historii co najmniej jednego 12-tygodniowego schematu doustnego podawania azatiopryny ($\geq 1,5$ mg/kg) lub 6-merkaptopuryny ($\geq 0,75$ mg/kg) (USA, UE) lub co najmniej jeden 8-tygodniowy schemat doustnej azatiopryny (≥ 50 mg) lub 6-merkaptopuryny (≥ 30 mg) (tylko Japonia) w wywiadzie lub 2) objawy przedmiotowe i podmiotowe uporczywie aktywnej choroby pomimo historii co najmniej jednego 16-to tygodniowego schematu leczenia metotreksatem (25 mg/tydzień) lub 3) nietolerancja co najmniej jednego immunomodulatora (w tym między innymi nudności / wymioty, ból brzucha, zapalenie trzustki, nieprawidłowości w testach czynności wątroby, limfopenia, mutacja genetyczna S-metylotransferazy tiopuryny, zakażenie) w wywiadzie

³⁶ w tym stwierdzone 1) objawy przedmiotowe i podmiotowe uporczywie aktywnej choroby pomimo historii co najmniej jednej indukcji z zastosowaniem infliksymabu (co najmniej 4-tygodniowy schemat 5 mg/kg, 2 dawki w odstępie 2 tygodni), adalimumabu (co najmniej 80 mg w dniu 1 i 40 mg w dniu 15), lub certolizumabu pegol (co najmniej 400 mg s.c. w tygodniu 0., 2. i 4.) w wywiadzie lub 2) nawrót objawów podczas planowanego dawkowania podtrzymującego po wcześniejszej korzyści klinicznej (przerwanie leczenia pomimo korzyści klinicznej nie kwalifikuje się) lub 3) nietolerancja na co najmniej 1 inhibitorem TNF-alfa (w tym, ale nie wyłącznie, reakcja związana z wlewem, demielinizacja, zastoinowa niewydolność serca, zakażenie) w wywiadzie

Parametr	Badanie		
	UNITI 1	UNITI 2	VISIBLE 2
			<p>udokumentować, że kolonoskopia kontrolna została wykonana w ciągu 12 miesięcy od pierwszej wizyty przesiewowej (jeśli nie przeprowadzono w ciągu ostatnich 12 miesięcy, musi zostać przeprowadzone podczas badania przesiewowego);</p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku chorych z rakiem jelita grubego w wywiadzie rodzinnym, zwiększonym ryzykiem raka jelita grubego w wywiadzie, w wieku >50 r.ż. lub obarczonych innymi znanymi czynnikami ryzyka wymagane jest ciągłego monitorowanie chorego pod kątem wystąpienia raka jelita grubego;
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> b/d 	<ul style="list-style-type: none"> b/d 	<ul style="list-style-type: none"> ropień w jamie brzusznej, rozległa resekcja okrężnicy, częściowa lub całkowita kolektomia, ileostomia, kolostomia lub znane stałe objawowe zwężenie jelita, polipy gruczolakowate okrężnicy, które nie zostały usunięte, dysplazja błony śluzowej okrężnicy; rozpoznany zespół krótkiego jelita lub >3 resekcje jelita cienkiego w wywiadzie; karmienie przez zgłębnik, diety o zdefiniowanym składzie lub żywienie pozajelitowe w czasie 28 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; obecnie wymagana lub przewidywana interwencja chirurgiczna w przypadku ChLC w trakcie badania;

Parametr	Badanie		
	UNITI 1	UNITI 2	VISIBLE 2
			<ul style="list-style-type: none"> • podejrzewane lub potwierdzone rozpoznanie WZJG, nieokreślonego zapalenia okrężnicy, niedokrwiennego zapalenia okrężnicy, popromiennego zapalenia okrężnicy, choroby uchyłkowej związanej z zapaleniem okrężnicy lub mikroskopowego zapalenia okrężnicy; • stosowanie jakichkolwiek terapii antyintegrynowych (np. wedolizumab, natalizumab, efalizumab, etrolizumab i AMG 181), przeciwciał przeciwko MAdCAM-1 lub rytuksymabu w wywiadzie; • stosowanie jakichkolwiek leków biologicznych lub biopodobnych w czasie 60 dni lub 5 okresów półtrwania badania przesiewowego (w zależności od tego, który okres trwał dłużej) w wywiadzie; • stosowanie jakichkolwiek leków niebiologicznych, takich jak cyklosporyna, takrolimus, talidomid, metotreksat lub tofacytytib, w czasie 30 dni lub 5 okresów półtrwania badania przesiewowego (w zależności od tego, który okres trwał dłużej) w wywiadzie z wyjątkiem tych wyszczególnionych w protokole badania; • stosowanie miejscowego (doodbytniczego) leczenia lewatywami / czopkami z kwasem 5-aminosalicylowym (5-ASA) lub kortykosteroidami w ciągu 2 tygodni od podania pierwszej dawki badanego leku;

Parametr	Badanie		
	UNITI 1	UNITI 2	VISIBLE 2
			<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość lub uczulenie na którąkolwiek substancję pomocniczą stosowanego produktu leczniczego zawierającego WED; • aktywne zakażenie rozpoznane w okresie badań przesiewowych lub klinicznie znaczące zakażenie (np. zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek) w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym lub trwające przewlekłe zakażenie; • zakażenie <i>C. difficile</i> lub innym patogenem jelitowym 28 dni przed pierwszą dawką badanego leku; • przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C³⁷; • wrodzony lub nabyty niedobór odporności (np. zwykły zmienny niedobór odporności, zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), przeszczep narządu); • przyjęcie żywej szczepionki w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym; • aktywna lub utajona gruźlica rozpoznana na podstawie RTG klatki piersiowej w ciągu 3 miesięcy przed tygodniem 0 i/lub pozytywnego wyniku testu diagnostycznego (pozytywny wynik lub 2 kolejne

³⁷można uwzględnić osoby odporne na HBV (tj. z ujemnym wynikiem badania antygeny powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B [HBsAg] i dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B)

Parametr	Badanie		
	UNITI 1	UNITI 2	VISIBLE 2
			<p>nieokreślone wyniki testu QuantiFERON lub skórna reakcja tuberkulinowa ≥ 5 mm)³⁸;</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek niestabilne lub niekontrolowane zaburzenia sercowo-naczyniowe, płucne, wątrobowe, nerkowe, żołądkowo-jelitowe, moczowo-płciowe, hematologiczne, koagulacyjne, immunologiczne, endokrynologiczne / metaboliczne lub inne schorzenia, które w opinii badacza mogłyby wpływać na wyniki badania lub zagrażać bezpieczeństwu chorego; • jakiegokolwiek zabieg chirurgiczny wymagający znieczulenia ogólnego w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym lub planowany poważny zabieg operacyjny w okresie badania; • wszelkie poważne zaburzenia neurologiczne, w tym udar, stwardnienie rozsiane, guz mózgu, choroba demielinizacyjna lub neurodegeneracyjna w wywiadzie; • klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych; • nowotwory złośliwe w wywiadzie (z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnokomórkowego skóry bez przerzutów, płaskonabłonkowego raka skóry, który był odpowiednio

³⁸do badania można włączyć osoby z udokumentowaną, uprzednio leczoną gruźlicą z ujemnym wynikiem testu QuantiFERON

Parametr	Badanie		
	UNITI 1	UNITI 2	VISIBLE 2
			<p>leczone i który nie nawrócił przez co najmniej 1 rok przed badaniem przesiewowym i raka szyjki macicy <i>in situ</i>, który był odpowiednio leczony i który nie nawrócił przez co najmniej 3 lata przed badaniem przesiewowym);</p> <ul style="list-style-type: none"> pozytywny wynik wg listy kontrolnej subiektywnych objawów postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii podczas badania przesiewowego (lub przed podaniem pierwszej dawki badanego leku w tygodniu 0.); nadużywanie narkotyków (definiowane jako jakiegokolwiek nielegalne używanie narkotyków) lub historia nadużywania alkoholu w ciągu 1 roku przed badaniem przesiewowym.
Interwencja			
Interwencja badana	<p><u>Indukcja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> UST 130 mg jednorazowo; UST 6 mg/kg m.c. jednorazowo np. 260 mg (masa ciała ≤55 kg), 390 mg (masa ciała 55-85 kg), 520 mg (masa ciała >85 kg) 	<p><u>Indukcja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> UST 130 mg jednorazowo; UST 6 mg/kg m.c. jednorazowo np. 260 mg (masa ciała ≤55 kg), 390 mg (masa ciała 55-85 kg), 520 mg (masa ciała >85 kg) 	<p><u>Indukcja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> WED w dawce 300 mg i.v. w 0. i 2. tyg.; <p><u>Leczenie podtrzymujące</u> (od 6. do 50. tyg.):</p> <ul style="list-style-type: none"> WED s.c. ciekły roztwór 108 mg wedolizumabu dostarczany w objętości 0,68 ml w ampułko-strzykawkach co 2 tyg. (Q2W)
Interwencja kontrolna	<p><u>Indukcja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PLC i.v. jednorazowo 	<p><u>Indukcja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PLC i.v. jednorazowo 	<p><u>Indukcja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> WED w dawce 300 mg i.v. w 0. i 2. tyg.; <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u> (od 6. do 50. tyg.):</p>

Parametr	Badanie		
	UNITI 1	UNITI 2	VISIBLE 2
			<ul style="list-style-type: none"> PLC s.c. w formie ciekłego roztworu dostarczanego w objętości 0,68 ml w ampułko-strzykawkach co 2 tyg.
Leczenie wspomagające	Dozwolone były stałe dawki określonych w protokole leków towarzyszących w leczeniu ChLC.	Dozwolone były stałe dawki określonych w protokole leków towarzyszących w leczeniu ChLC.	<p>Dozwolone było jednoczesne leczenie doustnym 5-ASA pod warunkiem, że dawka była stabilna przez 2 tygodnie bezpośrednio przed pierwszą dawką badanego leku, doustne leczenie kortykosteroidami (prednizon w stałej dawce ≤30 mg/dobę, budezonid w stałej dawce ≤9 mg/dobę lub równoważny steroid) pod warunkiem, że dawka była stabilna przez 4 tygodnie bezpośrednio przed pierwszą dawką badanego leku jeśli terapia kortykosteroidami została właśnie rozpoczęta lub przez 2 tygodnie bezpośrednio przed pierwszą dawką badanego leku, jeśli dawki kortykosteroidów są zmniejszane (dawki kortykosteroidów powinny pozostać stabilne do czasu spełnienia przez uczestnika kryteriów rozpoczęcia schematu stopniowego zmniejszania dawki kortykosteroidów). Dozwolone było stosowanie probiotyków pod warunkiem, że dawka była stabilna przez 2 tygodnie bezpośrednio przed pierwszą dawką badanego leku, leków przeciwbiegunkowych (np. loperamid, difenoksylat z atropiną) w leczeniu przewlekłej biegunki. Dozwolone było leczenie azatiopryną, 6-merkaptopuryną lub metotreksatem pod warunkiem, że dawka była stabilna przez 8 tygodni bezpośrednio przed pierwszą dawką badanego leku (dawki powinny pozostać</p>

Parametr	Badanie		
	UNITI 1	UNITI 2	VISIBLE 2
			stabilne, chyba że leczenie zostanie przerwane z powodu toksyczności związanej z lekiem, przy czym po ustąpieniu toksyczności nie można wznowić leczenia). Dopuszczono użycie antybiotyków stosowanych w leczeniu ChLC (np. cyprofloksacyna, metronidazol) pod warunkiem, że dawka była stabilna przez 2 tygodnie bezpośrednio przed pierwszą dawką badanego leku. Dawka tych leków powinna pozostać stabilna przez cały czas trwania badania.
Punkty końcowe			
Uwzględnione w analizie ³⁹	<ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna; • odpowiedź kliniczna; • remisja endoskopowa; • odpowiedź endoskopowa; • profil bezpieczeństwa (AE, SAE, ciężkie zakażenia, AE prowadzące do przerwania leczenia). 	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna; • remisja endoskopowa; • odpowiedź endoskopowa; • profil bezpieczeństwa (AE, SAE, ciężkie zakażenia, AE prowadzące do przerwania leczenia). 	<ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna; • profil bezpieczeństwa (AE, SAE, ciężkie zakażenia, AE prowadzące do przerwania leczenia).
Nieuwzględnione w analizie	<ul style="list-style-type: none"> • nie uwzględniono punktów końcowych innych niż remisja kliniczna, odpowiedź kliniczna, remisja endoskopowa, odpowiedź endoskopowa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe zbieżne między badaniami, które mogły zostać poddane metaanalizie. 	<ul style="list-style-type: none"> • nie uwzględniono punktów końcowych innych niż remisja kliniczna, odpowiedź kliniczna, remisja endoskopowa, odpowiedź endoskopowa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe zbieżne między badaniami, które mogły zostać poddane metaanalizie. 	<ul style="list-style-type: none"> • nie uwzględniono punktów końcowych innych niż remisja kliniczna, odpowiedź kliniczna, remisja endoskopowa, odpowiedź endoskopowa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe zbieżne między badaniami, które mogły zostać poddane metaanalizie. Zasady analizy

³⁹ w analizie NMA uwzględniano punkty końcowe: odpowiedź kliniczną, remisję kliniczną oraz poprawę endoskopową i profil bezpieczeństwa, jedynie jeśli były dostępne dane dla tych punktów końcowych oraz gdy definicje tych punktów końcowych były zbieżne z przyjętymi definicjami w badaniu głównym

Parametr	Badanie		
	<i>UNITI 1</i>	<i>UNITI 2</i>	<i>VISIBLE 2</i>
	Zasady analizy statystycznej przedstawiono w rozdziale 3.9.2.	Zasady analizy statystycznej przedstawiono w rozdziale 3.9.2.	statystycznej przedstawiono w rozdziale 3.9.2.

Tabela 17.
Charakterystyka badań włączonych do NMA cz.6

Parametr	Badanie	
	Watanabe 2012	Watanabe 2020
Metodyka		
Rodzaj badania	RCT, wieloośrodkowe	RCT, wieloośrodkowe
Metodyka badania	<i>re-randomized</i>	<i>re-randomized</i>
Opis metody randomizacji	<p style="text-align: center;"><u>Indukcja:</u></p> <p>Chorych przydzielono losowo do otrzymywania wybranego leczenia (ADA 160/80 mg, ADA 80/40 mg, PLC w 0. i 2. tyg.) w stosunku 3:3:2.</p> <p style="text-align: center;"><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p> <p>Chorych, którzy podczas indukcji osiągnęli odpowiedź kliniczną (obniżenie wyniku CDAI o ≥ 70 pkt. względem wartości wyjściowej) przydzielono losowo do wybranego leczenia (ADA 40 mg Q2W, PLC) w stosunku 1:1.</p> <p>Dodatkowo w badaniu oceniano grupę chorych, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po 4 tygodniach – w tej grupie chorych kontynuowano przez okres kolejnych 4 tygodni przypisaną na początku badania terapię ADA w formie zaślepionej (zgodnie z przypisanym dawkowaniem), a chorym przypisanym do placebo podano również w sposób zaślepiony 2 dawki ADA 160 mg oraz 80 mg w odstępie co 2 tygodnie. Następnie wszystkich chorych, z grupy bez stwierdzonej odpowiedzi w 4 tygodniu badania podawano leczenie podtrzymujące ADA w ramach otwartego ramienia badania.</p>	<p>Randomizacja dynamiczna do fazy indukcji w stosunku 1: 1, ze stratyfikacją przeprowadzoną w zależności od wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF-alfa, glikokortykosteroidami, lekami immunosupresyjnymi oraz ze względu na ośrodek badawczy. Do badania włączono ok. 25% chorych wcześniej niestosujących inhibitorów TNF-alfa. Chorzy, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie wedolizumabem w 10. tygodniu badania, zostali zrandomizowani komputerowo w stosunku 1:1 i kontynuowali leczenie wedolizumabem co 8 tygodni lub otrzymywali placebo do 60. tygodnia. Przeprowadzono dynamiczną randomizację ze stratyfikacją biorąc pod uwagę te same czynniki uwzględnione w fazie indukcji (wcześniejsze stosowanie glikokortykosteroidów, leków immunosupresyjnych i inhibitorów TNF-alfa) oraz obecność/brak remisji klinicznej w 10 tyg. badania, przy czym remisję kliniczną zdefiniowano jako obniżenie wyniku w skali CDAI ≤ 150. Do fazy otwartej badania kwalifikowali się chorzy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 10 tyg., chorzy u których nastąpiło nasilenie choroby (wzrost wartości CDAI ≥ 100 pkt. w stosunku do wartości w 10 tyg. i wynik CDAI ≥ 220 podczas dwóch kolejnych wizyt w fazie podtrzymującej), chorzy, którzy otrzymywali leczenie ratunkowe w czasie fazy leczenia podtrzymującego lub chorzy, którzy ukończyli 60 tyg. badania.</p> <p>Do badania w ramach leczenia indukcyjnego włączono 157 chorych, których randomizowano w proporcji 1:1 do grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> • WED w dawce co 8 tyg.;

Parametr	Badanie	
	Watanabe 2012	Watanabe 2020
		<ul style="list-style-type: none"> • PLC. <p>W ramach trwającego do 60. tygodnia leczenia podtrzymującego (<u>czas liczony łącznie z leczeniem indukcyjnym</u>) chorych z grupy WED, u których odnotowano obniżenie wyniku wg skali CDAI o co najmniej 70 punktów w 10. tyg., randomizowano w stosunku 1:1 do grup (rozważanych w ramach niniejszego raportu):</p> <ul style="list-style-type: none"> • WED w dawce co 8 tyg. (grupa WED/WED); • PLC (grupa WED/PLC). <p>Chorzy z grupy PLC, którzy odpowiedzieli na leczenie w 10. tyg. nadal stosowali PLC (grupa PLC/PLC), natomiast chorzy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w fazie indukcji otrzymywali WED w dawce co 8 tyg. do 94 tyg. badania (czas liczony łącznie z leczeniem indukcyjnym).</p>
Zaślepienie	Tak, podwójne. b/d	Tak, podwójne. Harmonogram randomizacji został utworzony przez powołany przez sponsora personel, alokacja chorych do grup była utajniona.
Utrata chorych z badania	<p><u>Indukcja:</u></p> <p>Utracono łącznie 6 (6,7%) spośród 90 chorych;</p> <ul style="list-style-type: none"> • w trakcie podstawowych 4 tygodni utracono 3 (3,3%) z 90 chorych, którzy przegrali leczenie; • u chorych z brakiem stwierdzonej odpowiedzi w 4 tygodniu badania, po zakończeniu 4 tygodni utracono 3 (8,1%) z 37 chorych; <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p> <p>Utracono łącznie 28 (34,1%) z 82⁴⁰ chorych, w tym:</p>	<p><u>Indukcja:</u></p> <p>Utracono łącznie 18 (11,5%) ze 157 chorych, w tym:</p> <p>Grupa WED: utracono 6 (7,6%) z 79 chorych, w tym 3 (3,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych (łącznie ze zdarzeniami, które wystąpiły przed podaniem leku), 2 (2,5%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 1 (1,3%) z powodu braku skuteczności leczenia.</p> <p>Grupa PLC: utracono 12 (15,4%) z 78 chorych, w tym 11 (14,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych (łącznie ze zdarzeniami, które wystąpiły przed podaniem leku) oraz 1 (1,3%) z powodu braku skuteczności leczenia.</p>

⁴⁰ 1 chory z grupy otrzymującej ADA 160/80 mg + 40 mg Q2W w badaniu indukcyjnym został włączony do badania podtrzymującego, ale nie otrzymał dawki

Parametr	Badanie	
	Watanabe 2012	Watanabe 2020
	<ul style="list-style-type: none"> w grupie ADA utracono 1 (4,0%) z 25 chorych z powodu zdarzeń niepożądanych; w grupie PLC utracono 3 (12,0%) z 25 chorych, w tym 2 (8,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych i 1 (4,0%) chorego z innych powodów; w grupie chorych, którzy zmienili terapię z zaślepionego ADA i PLC na otwartą, utracono 13 (38,2%) z 34 chorych, w tym 11 (32,4%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 2 (5,9%) chorych z innych powodów; w grupie leczonej ADA w sposób otwarty utracono 11 (34,4%) z 32 chorych, w tym 7 (21,9%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (6,3%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 2 (6,3%) chorych z innych powodów; 	<p><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p> <p>Grupa WED/WED (chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie): utracono 5 (41,7%) z 12 chorych, w tym 2 (16,7%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych (łącznie ze zdarzeniami, które wystąpiły przed podaniem leku), 2 (16,7%) chorych z powodu braku skuteczności oraz 1 (8,3%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji.</p> <p>Grupa WED/PLC (chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie): utracono 8 (66,7%) z 12 chorych, w tym po 4 (33,3%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych (łącznie ze zdarzeniami, które wystąpiły przed podaniem leku) oraz z powodu braku skuteczności.</p> <p>Grupa PLC/PLC (chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie): utracono 12 (70,6%) z 17 chorych, w tym 10 (58,8%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia oraz 2 (11,8%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych (łącznie ze zdarzeniami, które wystąpiły przed podaniem leku).</p>
Skala Jadad	4/5 (brak opisu metody zaślepienia)	5/5
Klasyfikacja AOTMiT	IIA	IIA
Sponsor	Abbott Japan Co, Ltd. (Tokyo, Japan), Eisai Co, Ltd. (Tokyo, Japan).	Takeda Pharmaceutical Company.
Okres obserwacji ⁴¹	<u>Indukcja:</u> 4 tyg. (8 tyg. w przypadku braku odpowiedzi w 4. tyg.) <u>Indukcja + leczenie podtrzymujące</u> ⁴² : 52 tyg.	<u>Indukcja:</u> 14 tyg. <u>Indukcja + leczenie podtrzymujące</u> : 60 tyg.

⁴¹ okres obserwacji dla którego opublikowano wyniki w publikacji

⁴² pełny cykl leczenia oceniany w publikacji określono jako 2 powiązane ze sobą randomizowane badania kliniczne: badanie oceniające indukcję oraz badanie oceniające leczenie podtrzymujące. W analizie wyników uwzględniono wyłącznie dane dotyczące oceny indukcji w ramach grup zrandomizowanych – tj. okres obserwacji wynoszący 4 tygodnie dla chorych ogółem oraz chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa (w niniejszej analizie nie poddano ocenie danych z drugiej części badania (indukcja + leczenie podtrzymujące) ponieważ większość chorych włączanych do leczenia podtrzymującego (60%) stanowili chorzy stosujący PLC lub ADA w indukcji w dawkach innych niż zalecane jako podstawowe w ChLC

Parametr	Badanie	
	Watanabe 2012	Watanabe 2020
		Końcową ocenę przeprowadzono u każdego chorego 16 tygodni po ostatniej dawce badanego leku, maks. 76 tyg.
Liczba ośrodków	b/d (Japonia)	77
Podejście do testowanej hipotezy	Superiority	Superiority
Populacja		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek 15-75 lat; rozpoznanie ChLC co najmniej 4 miesiące przed kwalifikacją do badania (rozpoznanie potwierdzone na podstawie wyników badania radiologicznego lub endoskopowego); choroba o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, definiowanej jako uzyskanie wyniku wg skali CDAI od 220 do 450 punktów; stosowanie przez kobiety w wieku rozrodczym skutecznych metod antykoncepcyjnych w czasie trwania badania i 150 dni po przyjęciu ostatniej dawki terapii; dozwolone było wcześniejsze stosowanie terapii inhibitorami TNF-alfa (z wyjątkiem ADA). 	<ul style="list-style-type: none"> wiek 15-80 lat; choroba Leśniowskiego-Crohna z zajęciem jelita krętego, okrężnicy lub jelita grubego zgodnie z kryteriami RDC (ang. <i>Revised Diagnostic Criteria</i>) zdiagnozowana ≥ 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania; wynik CDAI w zakresie 220–450 w momencie rozpoczęcia leczenia i stężenie białka C-reaktywnego (CRP) $\geq 0,30$ mg/dl podczas badania przesiewowego lub owrzodzenia o nieregularnym kształcie, ≥ 10 aftowych zmian, owrzodzenia podłużne lub pojawienie się „brukowanej” śluzówki w jelicie krętym lub okrężnicy zdiagnozowane za pomocą konwencjonalnej ileokolonoskopii lub metody obrazowania przeprowadzonej w czasie 4 miesięcy od rozpoczęcia badania; niepowodzenie leczenia lub nietolerancja na kortykosteroidy, leki immunosupresyjne (azatioprynę, 6-merkaptopurynę lub metotreksat) lub inhibitory TNF-alfa w czasie 5 lat przed podpisaniem świadomej zgody.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> brak odpowiedzi na leczenie inhibitorem TNF-alfa; rak, chłoniak, białaczka lub choroba limfoproliferacyjna w wywiadzie; czynna gruźlica, wyniki obrazowania RTG sugerujące przebyte lub obecne zakażenie gruźlicą; silnie pozytywny wynik próby tuberkulinowej, z odczynem tuberkulinowym ≥ 10 mm, z pęcherzem, martwicą lub podwójnym zaczerwienieniem; 	<ul style="list-style-type: none"> podejrzanie lub historia ropnia w wywiadzie; częściowa lub całkowita kolektomia w wywiadzie; leczenie wedolizumabem, natalizumabem, efalizumabem lub rytuksymabem w wywiadzie; leczenie adalimumabem w czasie 30 dni przed włączeniem do badania; leczenie infliksymabem lub certolizumabem pegol w czasie 60 dni przed włączeniem do badania;

Parametr	Badanie	
	Watanabe 2012	Watanabe 2020
	<ul style="list-style-type: none"> wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita grubego bez dokładnej diagnozy, resekcja jelita w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; <ul style="list-style-type: none"> zakażenie wirusem HIV; chroniczne lub niedawno przebyte zakażenia niezwiązane z ChLC, wymagające hospitalizacji lub terapii lekami przeciwwirusowymi (leki podawane dożylnie na 28 dni przed badaniem, podawane doustnie na 14 dni przed badaniem); objawy neurologiczne wskazujące na chorobę demielinizacyjną w wywiadzie; <ul style="list-style-type: none"> obecność lub podejrzenie ropnia; <ul style="list-style-type: none"> masa ciała <30 kg; żywienie pozajelitowe w trakcie 14 dni przed rozpoczęciem badania; <ul style="list-style-type: none"> żywienie enteralne >1200 kcal/dzień; leczenie infliksymabem lub innym lekiem biologicznym w czasie 8 tygodni przed włączeniem do badania; leczenie adalimumabem lub udział w innym badaniu klinicznym dla adalimumabu; przyjmowanie jakiegokolwiek środka będącego w fazie badań klinicznych w ciągu 28 dni lub w czasie 5 półtrań przed rozpoczęciem badania; niestabilne lub niekontrolowane zaburzenie stanu zdrowia lub jakiegokolwiek zaburzenie stanu zdrowia, które w opinii badacza mogłoby narażać chorego na ryzyko w przypadku uczestnictwa w badaniu; <ul style="list-style-type: none"> obecność <i>Clostridium difficile</i> w stolcu; istotne klinicznie zaburzenia w wynikach elektrokardiogramu lub w wynikach badań laboratoryjnych. 	<ul style="list-style-type: none"> resekcje jelita cienkiego w co najmniej 3 lokalizacjach lub w przeszłości występujący zespół jelita krótkiego; ileostomia, kolostomią, przetoką wewnętrzną lub ciężkie zwężenie jelit w wywiadzie; <ul style="list-style-type: none"> rozpoczęcie stosowania 5-ASA, probiotyków, antybiotyków w ChLC, doustnych glikokortykosteroidów (w dawce ≤30 mg/dzień) w czasie 15 dni do przyjęcia pierwszej dawki badanego leku; stomia, więcej niż 3 resekcje jelita cienkiego, zespół krótkiego jelita, rozległa resekcja okrężnicy, zwężenie jelita; <ul style="list-style-type: none"> aktywna lub utajona gruźlica; nowotwór złośliwy; trwałe zwężenie jelita, w tym jelita cienkiego, wraz z poszerzeniem prestenotycznym; zbyt ciężki stan chorobowy lub brak możliwości uzyskania korzyści z leczenia (np. chorzy z objawowymi zwężeniami, chorzy wymagający leczenia chirurgicznego, chorzy po rozległych zabiegach chirurgicznych); ciężkie współistniejące choroby lub stan neurologiczny mogący zaburzyć ocenę potencjalnego wystąpienia PML.
Interwencja		
Interwencja badana	<p style="text-align: center;"><u>Indukcja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ADA 80 mg w 0. tyg. oraz 40 mg 2. w tyg.; ADA 160 mg w 0. tyg. oraz 80 mg w 2.tyg. 	<p style="text-align: center;"><u>Indukcja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> WED i.v. 300 mg w 0., 2. i 6. tyg. – ocena w 10. tyg.; <p style="text-align: center;"><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p>

Parametr	Badanie	
	Watanabe 2012	Watanabe 2020
	<p>Chorzy, którzy w 4. tyg. nie wykazali odpowiedzi (obniżenie wyniku CDAI ≥ 70 punktów względem wartości początkowej) kontynuowali leczenie w ramach indukcji przez kolejne 4 tyg., przyjmując ADA w dawce zależnej od pierwotnie przypisanej interwencji. Chorych pierwotnie przypisanych do PLC leczono schematem ADA 160 mg w 4. tyg. i 80 mg w 6. tyg., chorzy pierwotnie przypisani do grupy ADA otrzymali ADA w dawce 40 mg w 4. i 6. tyg. Następnie chorzy rozpoczęli otwarty etap leczenia podtrzymującego.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ADA 40 mg Q2W <p>Chorzy w otwartej części leczenia podtrzymującego otrzymywali ADA w dawce 40 mg podawany co 2 tygodnie, z możliwością zwiększenia dawki do 80 mg co 2 tygodnie w przypadku zaostrzenia choroby lub braku odpowiedzi na leczenie. Od 4. tygodnia chorzy zaślepieni mogli zmienić terapię na otwartą w przypadku zaostrzenia choroby.</p>	<p>Jeśli chory uzyskał odpowiedź na leczenie WED (obniżenie skali CDAI ≥ 70 punktów): WED co 8 tygodni do 60. tygodnia (faza zaślepienia); jeśli chory nie uzyskał odpowiedzi w 10. tyg. również otrzymywał WED co 8 tygodni. Kohorta chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie mogła stosować WED do 94 tyg. badania.</p>
Interwencja kontrolna	<p><u>Indukcja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PLC w 0. i 2.tyg.; <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PLC Q2W 	<p><u>Indukcja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PLC i.v. w 0., 2. i 6. tyg. – ocena w 10. tyg.; <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PLC i.v. Q8W do 60. tygodnia;
Leczenie wspomagające	<p>W czasie trwania badania chorzy mogli stosować kortykosteroidy (≤ 40 mg/dzień prednizolonu lub ekwiwalentu), a także leki immunosupresyjne (azatiopryna, 6-merkaptopuryna), aminosalicylany lub antybiotyki we wskazaniu związanym z przebiegiem ChLC, pod warunkiem utrzymywania stałej dawki. Dozwolone było stabilne żywienie enteralne ≤ 1200 kcal/dzień. Zmiany w przyjmowaniu leczenia wspomagającego w przebiegu ChLC były niedozwolone w fazie indukcji.</p> <p>Od 4. tyg. leczenia podtrzymującego chorzy ze znaczącą poprawą (obniżenie wyniku CDAI o ≥ 70 w porównaniu z początkiem badania) mogli zmniejszyć żywienie enteralne i dawki kortykosteroidów (z możliwością ponownego zwiększenia do dawek początkowych w przypadku pogorszenia choroby). W części otwartej leczenia podtrzymującego chorzy mogli zredukować dawki lub przerwać</p>	<p>Dozwolone było stosowanie doustnego kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA), probiotyków, antybiotyków w leczeniu ChLC, doustnych glikokortykosteroidów, leków immunosupresyjnych, żywienia dojelitowego (900kcal/dobę). Niedozwolone było stosowanie ww. leków, jeśli ich przyjmowanie rozpoczęto 13 dni przed podaniem pierwszej dawki interwencji lub jeśli chory stosował ww. wymienione leki ponad 14 dni przed rozpoczęciem badania, ale zmienił ich dawkę lub zaprzestał ich stosowania w czasie 13 tygodni przed podaniem pierwszej dawki interwencji.</p>

Parametr	Badanie	
	Watanabe 2012	Watanabe 2020
	<p>leczenie wspomagające kortykosteroidami po 12 tygodniach ekspozycji na ADA (z możliwością ponownego zwiększenia do dawek początkowych w przypadku utraty odpowiedzi klinicznej na leczenie).</p> <p>Zarówno w czasie indukcji, jak i leczenia podtrzymującego, chorzy z odczynem tuberkulinowym ≥ 5 mm w śródskórnym teście porównawczym przy użyciu oczyszczonej pochodnej białka bydłęcego mogli stosować izoniazyd, bez względu na to, czy byli szczepieni na gruźlicę.</p>	
Punkty końcowe		
Uwzględnione w analizie ⁴³	<ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna; • odpowiedź kliniczna; • profil bezpieczeństwa (AE, SAE, ciężkie zakażenia, AE prowadzące do przerwania leczenia). 	<ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna; • odpowiedź kliniczna; • profil bezpieczeństwa (AE, SAE, AE prowadzące do przerwania leczenia).
Nieuwzględnione w analizie	<ul style="list-style-type: none"> • nie uwzględniono punktów końcowych innych niż remisja kliniczna, odpowiedź kliniczna, remisja endoskopowa, odpowiedź endoskopowa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe zbieżne między badaniami, które mogły zostać poddane metaanalizie. Zasady analizy statystycznej przedstawiono w rozdziale 3.9.2. 	<ul style="list-style-type: none"> • nie uwzględniono punktów końcowych innych niż remisja kliniczna, odpowiedź kliniczna, remisja endoskopowa, odpowiedź endoskopowa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe zbieżne między badaniami, które mogły zostać poddane metaanalizie. Zasady analizy statystycznej przedstawiono w rozdziale 3.9.2.

⁴³ w analizie NMA uwzględniano punkty końcowe: odpowiedź kliniczną, remisję kliniczną oraz poprawę endoskopową i profil bezpieczeństwa, jedynie jeśli były dostępne dane dla tych punktów końcowych oraz gdy definicje tych punktów końcowych były zbieżne z przyjętymi definicjami w badaniu głównym

3.7.3.4. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie punkty końcowe brane pod uwagę w metaanalizie sieciowej dostarczonej przez Wnioskodawcę.

Punkty końcowe związane z wynikiem CDAI

Wyniki skuteczności związane z CDAI oceniano po fazie indukcji trwającej od 4 do 12 tygodni oraz po fazie leczenia podtrzymującego trwającej od 44 do 60 tygodni [NMA 2022].

Wyniki skuteczności oceniane na podstawie CDAI obejmują remisję kliniczną i odpowiedź kliniczną (CR-100) [NMA 2022].

W przeszłości wyniki oparte na CDAI były głównym systemem punktacji do oceny skuteczności leczenia ChLC w oparciu o ocenę objawów [Feagan 2016, Hanauer 2006, Sandborn 2007, Sands 2017, Targan 1997]. CDAI może być w różnym stopniu skorelowany z obiektywnymi pomiarami stanu zapalnego i może wiązać się z wysokim poziomem zmienności między wynikami [Williet 2014].

Endoskopowe punkty końcowe

Wyniki skuteczności związane z wynikami w endoskopii obejmowały odpowiedź endoskopową i remisję endoskopową [NMA 2022].

Wygojenie endoskopowe/błony śluzowej jest obecnie uznawane za istotny cel leczenia w wytycznych STRIDE II Międzynarodowej Organizacji Badań nad Nieswoistymi Zapaleniami Jelita (IOIBD) [Klenske 2019, Turner 2021].

Jedynie w badaniach UPA i UST opisano wyniki badań endoskopowych. W celu dopasowania definicji endoskopowych punktów końcowych zastosowanych w badaniach dot. UPA z badaniami analizującymi UST, do analizy wyników wykorzystano indywidualne dane chorych uczestniczących w badaniach dla UPA. We wszystkich badaniach zastosowano scentralizowaną metodę odczytu endoskopowego [NMA 2022].

Bezpieczeństwo

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa obejmują: zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia oraz ciężkie zakażenia [NMA 2022].

Ze względu na ograniczenia i rozbieżności powstałe przez niejednorodny sposób zgłaszania zdarzeń, punkty końcowe analizowano zgodnie z podziałem występującym w badaniach RCT, tj. w populacji ogółem, bez podziału na grupy CCF i BF [NMA 2022].

Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.8.

W poniżej tabeli przedstawiono zestawione definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach

Tabela 18.
Definicje punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie NMA od Wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Remisja kliniczna na podstawie wyniku CDAI	<p><i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013 i Sands 2017)</p> <p><i>GEMINI III</i> (Sands 2014 i Sands 2017)</p>	<p>Remisja kliniczna na podstawie spadku wyniku CDAI stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>GEMINI II</i> i <i>GEMINI III</i>.</p> <p>Remisja została zdefiniowana jako wynik CDAI ≤ 150 punktów w 6. tygodniu (<i>GEMINI II</i>) i 6. oraz 52. tygodniu badania (<i>GEMINI III</i>).</p> <p>Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>GEMINI III</i> stanowiła:</p> <ul style="list-style-type: none"> remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów, oceniana u chorych, którzy zaprzestali stosowania kortykosteroidów i znajdowali się w stanie remisji klinicznej w 52 tyg.; <ul style="list-style-type: none"> trwała remisja kliniczna (definiowana jako remisja kliniczna na $\geq 80\%$ wizyt, w tym na wizycie końcowej) w 52. tygodniu. <p>Wskaźnik CDAI służy do oceny aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna. Wskaźnik CDAI oblicza się na podstawie tygodniowej oceny 8 zmiennych: częstości występowania płynnego lub bardzo miękkiego stolca, ból brzucha, powikłania ChLC (np. zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie stawów, przetoka i ropień), masa jamy brzusznej, hematokryt,</p>	<p>Im wyższy wynik w skali CDAI tym cięższy przebieg choroby. Wyniki CDAI poniżej 150 oznaczają remisję, a wyniki powyżej 450 oznaczają bardzo ciężką postać ChLC [Łodyga 2021].</p> <p>Im większa częstość występowania remisji klinicznej tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Uzyskanie wyniku według skali CDAI ≤ 150 punktów stanowi zmianę istotną klinicznie [Sandborn 2002].</p> <p>Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu ChLC celem leczenia choroby jest uzyskanie i utrzymanie remisji zarówno o charakterze objawowym, jak i remisji endoskopowej [EMA 2018].</p> <p>W związku z tym należy uznać, że remisja kliniczna jest punktem istotnym klinicznie.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		masa ciała, stosowanie leków przeciwbiegunkowych i stan ogólny chorego. Całkowita punktacja waha się od 0 do około 600 [Łodyga 2021].		
	<i>VISIBLE II</i> (Vermeire 2022 i Vermeire 2020)	<p>Remisja kliniczna na podstawie spadku wyniku CDAI stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu.</p> <p>Remisja została zdefiniowana jako wynik CDAI \leq 150 punktów w 52. tygodniu badania.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe w badaniu <i>VISIBLE II</i> stanowiły:</p> <ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów, oceniana u chorych, którzy zaprzestali stosowania kortykosteroidów i znajdowali się w stanie remisji klinicznej w 52. tygodniu badania; • remisja kliniczna u chorych z brakiem wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF-alfa w wywiadzie, w 52. tygodniu badania. 		
	<i>GAIN</i> (Sandborn 2007)	<p>Remisja kliniczna na podstawie spadku wyniku CDAI stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu.</p> <p>Remisja została zdefiniowana jako wynik CDAI $<$ 150 punktów w 4. tygodniu badania.</p>		
	<i>Watanabe 2012</i> <i>Watanabe 2020</i>	Remisja kliniczna na podstawie spadku wyniku CDAI stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Remisja została zdefiniowana jako wynik CDAI < 150 punktów w 52. tygodniu badania podtrzymującego (<i>Watanabe 2012</i>) oraz CDAI < 100 punktów w 10 tygodniu badania indukcyjnego oraz 60. tygodniu badania podtrzymującego (<i>Watanabe 2020</i>).</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek chorych w remisji klinicznej w 2. tygodniu badania (<i>Watanabe 2012</i>); • odsetek chorych w remisji klinicznej w 10. tygodniu fazy indukcyjnej (<i>Watanabe 2020</i>); • odsetek chorych z odpowiedzią CDAI-100 w 60. tygodniu fazy podtrzymującej badania (<i>Watanabe 2020</i>); <ul style="list-style-type: none"> • trwała remisja kliniczna, definiowana jako remisja kliniczna na ≥80% wizyt, w tym na wizycie 60. tygodniu fazy podtrzymującej badania (<i>Watanabe 2020</i>); • remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów, oceniana u chorych, którzy zaprzestali stosowania kortykosteroidów i znajdowali się w stanie remisji klinicznej w 60. tygodniu badania (<i>Watanabe 2020</i>). 		
	<p><i>CHARM</i> (<i>Colombel 2007</i>) <i>ACCENT 1</i></p>	<p>Remisja kliniczna na podstawie spadku wyniku CDAI stanowiła równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy (ang. <i>co-primary endpoint</i>)</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p>(Hanauer 2002) CLASSIC 1 (Hanauer 2006)</p>	<p>w badaniu <i>CHARM</i> i <i>ACCENT 1</i> oraz pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>CLASSIC 1</i>.</p> <p>Remisja została zdefiniowana jako wynik CDAI < 150 punktów w 26. i 56. tygodniu badania <i>CHARM</i>, w 30 tygodniu badania <i>ACCENT 1</i> oraz w 4. tygodniu badania <i>CLASSIC 1</i>.</p> <p>W badaniach drugorzędowy punkt końcowy stanowiła ponadto:</p> <ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów przez 90 dni w 26. i 56 tygodniu dla badania <i>CHARM</i>; • remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów, oceniana u chorych, którzy zaprzestali stosowania kortykosteroidów i znajdowali się w stanie remisji klinicznej w 54. tygodniu dla badania <i>ACCENT 1</i>. 		
	<p>UNITI 1 UNITI 2 IM-UNITI (Feagan 2016)</p>	<p>Remisja kliniczna na podstawie spadku wyniku CDAI stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w fazie podtrzymującej oraz drugorzędowy punkt końcowy w fazie indukcyjnej badania.</p> <p>Remisja została zdefiniowana jako wynik CDAI < 150 punktów w 8. tygodniu fazy indukcyjnej oraz 44. tygodniu fazy podtrzymującej.</p> <p>W badaniu podtrzymującym drugorzędowy punkt końcowy stanowiło ponadto:</p> <ul style="list-style-type: none"> • utrzymanie remisji wśród chorych w tygodniu 0. fazy podtrzymującej; 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów; • remisja u chorych, którzy spełniali kryteria pierwotnego lub wtórnego braku odpowiedzi lub u których wystąpiły nieakceptowalne działania niepożądane podczas leczenia inhibitorem TNF-alfa (populacja badania UNITI-1); • remisja kliniczna w podgrupie chorych, u których zawiodła terapia konwencjonalna (populacja badania UNITI-2) w 44. tygodniu badania. 		
	<p><i>U-ENDURE (NCT03345823)</i></p>	<p>Remisja kliniczna stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>U-ENDURE</i> i została zdefiniowana jako wynik CDAI < 150 punktów w 52. tygodniu badania</p> <p>Remisja kliniczna według wyników przedstawionych przez chorego w 52. tygodniu badania stanowiła drugorzędowy punkt końcowy i była definiowana na podstawie punktacji dla średniej dziennej częstotliwości oddawania stolca (SF, ang. <i>stool frequency</i>) oraz odczuwanego bólu brzucha (APs, ang. <i>abdominal pain score</i>).</p> <p>W badaniu drugorzędowy punkt stanowiły ponadto:</p> <ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 52. tygodniu badania (oceniane u chorych, którzy nie przyjmowali kortykosteroidów co najmniej 90 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p><i>U-EXCEED (NCT03345836)</i> <i>U-EXCEL (NCT03345849)</i></p>	<p>dni przed tygodniem 52. i osiągnęli remisję kliniczną według CDAI);</p> <p>Remisja kliniczna stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>U-EXCEED</i> oraz równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy (ang. <i>co-primary endpoint</i>) w badaniu <i>U-EXCEL</i> i została zdefiniowana jako wynik CDAI < 150 punktów w 12. tygodniu badania.</p> <p>Remisja kliniczna według wyników przedstawionych przez chorego w 12. tygodniu stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>U-EXCEL</i> i drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>U-EXCEED</i> i była definiowana jako SF ≤2,8 i AP ≤1,0, przy czym oba wskaźniki nie mogły osiągnąć wartości wyższej niż na początku badania.</p> <p>W obydwu badaniach drugorzędowy punkt stanowiły ponadto:</p> <ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna w 12. tygodniu badania, wśród chorych którzy zaprzestali stosowania kortykosteroidów; • CDAI < 150 punktów w 4. tygodniu badania. 		
<p>Odpowiedź kliniczna na podstawie spadku wyniku CDAI</p>	<p><i>GEMINI II (Sandborn 2013 i Sands 2017)</i> <i>GEMINI III (Sands 2014 i Sands 2017)</i></p>	<p>Odpowiedź kliniczna na podstawie spadku wyniku CDAI stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>GEMINI II</i> oraz drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>GEMINI III</i>.</p> <p>Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako obniżenie wyniku CDAI o ≥ 100</p>	<p>Im wyższy wynik w skali CDAI tym cięższy przebieg choroby. Wyniki CDAI poniżej 150 oznaczają remisję, a wyniki powyżej 450 oznaczają bardzo ciężką postać ChLC [Łodyga 2021].</p>	<p>Obniżenie wyniku według skali CDAI o ≥100 punktów stanowi zmianę istotną klinicznie [Sandborn 2002]. Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu choroby Leśniowskiego-</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		punktów (odpowiedź 100-punktowa) w 6. tygodniu badania.	Im większa częstość występowania odpowiedzi klinicznej tym większa skuteczność leczenia.	Crohna 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].
	<i>Watanabe 2012</i>	<p>Odpowiedź na leczenie na podstawie spadku wyniku CDAI stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.</p> <p>Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako obniżenie wyniku CDAI odpowiednio o ≥ 100 lub ≥ 70 w stosunku do wartości wyjściowej w 2. i 4. tygodniu badania indukcyjnego oraz co 4 tygodnie, aż do 52. tygodnia w badaniu podtrzymującym.</p>		
	<i>VISIBLE II</i> (<i>Vermeire 2022 i Vermeire 2020</i>)	<p>Zwiększona odpowiedź kliniczna na podstawie spadku wyniku CDAI stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.</p> <p>Zwiększona odpowiedź kliniczna została zdefiniowana jako obniżenie wyniku CDAI o ≥ 100 pkt. w stosunku do wartości wyjściowej w 52. tygodniu badania;</p>		
	<i>GAIN</i> (<i>Sandborn 2007</i>) <i>CLASSIC 1</i> (<i>Hanauer 2006</i>) <i>CHARM</i> (<i>Colombel 2007</i>)	<p>Odpowiedź kliniczna na podstawie spadku wyniku CDAI stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>GAIN</i>, <i>CLASSIC 1</i> i <i>CHARM</i>.</p> <p>Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako obniżenie wyniku CDAI o ≥ 70 punktów (odpowiedź 70-punktowa) lub ≥ 100 punktów (odpowiedź 100-punktowa) w 4. tygodniu badania dla badania <i>GAIN</i> oraz <i>CLASSIC 1</i> oraz w 26. i 56. tygodniu badania <i>CHARM</i>.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	ACCENT 1 (Hanauer 2002)	W publikacji <i>Hanauer 2006</i> oceniano odpowiedź kliniczną definiowaną jako obniżenie wyniku według skali CDAI o ≥ 70 punktów.		
	Targan 1997	Odpowiedź kliniczna na podstawie spadku wyniku CDAI stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu. Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako zmniejszenie o ≥ 70 punktów wyniku CDAI w 4. tygodniu badania, któremu nie towarzyszyła zmiana jakichkolwiek leków towarzyszących.		
	UNITI 1 UNITI 2 IM-UNITI (Feagan 2016)	Odpowiedź kliniczna na podstawie spadku wyniku CDAI stanowiła punkt końcowy zarówno w badaniu indukcyjnym jak i badaniu podtrzymującym. Badanie indukcyjne: Odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako obniżenie wyniku CDAI o ≥ 100 punktów lub wynik CDAI < 150 w 6. tygodniu (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz o ≥ 70 punktów w tygodniach 3. i 6. (drugorzędowy punkt końcowy). Badanie podtrzymujące: Odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako obniżenie wyniku CDAI o ≥ 100 punktów w odniesieniu do początku badania (tydzień 0.) lub momentu uzyskania remisji klinicznej (drugorzędowy punkt końcowy) w 44. tygodniu.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>U-ENDURE (NCT03345823)</i>	<p>Odpowiedź kliniczna na podstawie spadku wyniku CDAI stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.</p> <p>Odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako obniżenie wyniku CDAI o ≥ 100 punktów w 52. tygodniu badania w odniesieniu do początku badania</p>		
	<p><i>U-EXCEED (NCT03345836)</i> <i>U-EXCEL (NCT03345849)</i></p>	<p>Odpowiedź kliniczna na podstawie spadku wyniku CDAI stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w obydwu badaniach.</p> <p>Odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako obniżenie wyniku CDAI o ≥ 100 punktów w 2. i 12. tygodniu badania w odniesieniu do początku badania</p>		
Odpowiedź endoskopowa	<p><i>UNITI 1</i> <i>UNITI 2</i> <i>IM-UNITI</i> (Rutgeerts 2018)</p>	<p>Odpowiedź endoskopową zdefiniowano jako zmniejszenie o 50% uproszczonego wskaźnika aktywności endoskopowej dla choroby Leśniowskiego-Crohna (SES-CD, ang. <i>Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn's Disease</i>), w stosunku do poziomu wyjściowego dla etapu indukcji badania w tygodniu 8 (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz w 44. tygodniu badania podtrzymującego (drugorzędowy punkt końcowy).</p> <p>SES-CD oblicza się na podstawie sumy wartości poszczególnych segmentów dla czterech zmiennych endoskopowych (obecność i wielkość wrzodów, powierzchnia owrzodzona, powierzchnia dotknięta chorobą i obecność zwężeń). Każda zmienna</p>	Im wyższy wynik tym cięższy przebieg choroby.	<p>W wielu badaniach "brak wrzodów" lub całkowite wygojenie błony śluzowej stanowi główny punkt stabilny wskaźnik odpowiedzi na leczenie. Chociaż "brak wrzodów" jest wygodnym punktem końcowym, nie powinien on stanowić jedyne klinicznie istotnego celu leczenia, ponieważ zmniejszenie "obciążenia wrzodami" o 50% może być również istotne z klinicznego punktu widzenia i może być dobrym wskaźnikiem skuteczności terapii, w zakresie odpowiedzi endoskopowej [Koutroumpakis 2016].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		w każdym segmencie jest oceniana od 0 do 3, co daje wartości SES-CD od 0 do 56.		Klinicznie istotna poprawa w zakresie odpowiedzi endoskopowej została zdefiniowana jako obniżenie wyniku SES-CD o co najmniej 3 punkty w stosunku do wyjściowego poziomu etapu indukcji [Rutgeerts 2018].
	<i>U-ENDURE (NCT03345823)</i>	Odpowiedź endoskopowa stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>U-ENDURE</i> i została zdefiniowana jako zmniejszenie SES-CD, w stosunku do poziomu wyjściowego w 52 tyg. badania.		
	<i>U-EXCEED (NCT03345836)</i> <i>U-EXCEL (NCT03345849)</i>	Odpowiedź endoskopowa stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w obydwu badaniach i została zdefiniowana jako zmniejszenie o ponad 50% wskaźnika SES-CD w 12. tygodniu badania, w stosunku do wartości wyjściowej fazy indukcyjnej badania (lub w przypadku chorych z SES-CD = 4 na początku fazy indukcyjnej, co najmniej 2-punktowe zmniejszenie wyniku w stosunku do wartości wyjściowej).		
Remisja endoskopowa	<i>UNITI 1</i> <i>UNITI 2</i> <i>IM-UNITI</i> (Rutgeerts 2018)	Remisję endoskopową zdefiniowano jako całkowity wynik wskaźnika SES-CD ≤ 2 dla etapu indukcji badania w tygodniu 8 oraz w 44. tygodniu badania podtrzymującego (drugorzędowy punkt końcowy).	Im wyższy wynik tym cięższy przebieg choroby.	Nie ma ogólnej zgody co do optymalnego poziomu odciążenia SES-CD dla uzyskania remisji endoskopowej [Koutroumpakis 2016]. Badacze są na etapie tworzenia pierwszego narzędzia do szczegółowej oceny endoskopowej remisji w ChLC [Bossuyt 2018].
	<i>U-ENDURE (NCT03345823)</i>	Remisja endoskopowa stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>U-ENDURE</i> i była definiowana według uproszczonego wyniku SES-CD w 52. tygodniu badania.		
	<i>U-EXCEED (NCT03345836)</i> <i>U-EXCEL (NCT03345849)</i>	Remisja endoskopowa stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w obydwu badaniach i została		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		zdefiniowana jako wynik SES-CD ≤ 4 i co najmniej 2-punktowe poprawa wyniku w stosunku do wartości wyjściowej oraz brak wyniku >1 w jakiegokolwiek domenie skali, w 12. tygodniu badania.		
Profil bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	Ogółem	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2022] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; • związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; 	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania małopłytkowości oraz im większa częstość występowania wzrostu płytek krwi/ANC⁴⁴, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p>Im krótszy czas trwania cytopenii indukowanej leczeniem oraz im krótszy czas do zwiększenia liczby płytek krwi, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p>Im mniejsza liczba wykonanych transfuzji, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania hospitalizacji</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]</p>

⁴⁴ ang. *absolute neutrophil count* – bezwzględna liczba neutrofilii

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); <ul style="list-style-type: none"> • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness) definiowane jest</p>	<p>i krótszy czas spędzony na oddziale intensywnej terapii, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p>	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); • umiarkowane; • łagodne. 		

3.7.3.5. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności badań RCT włączonych do analizy: *ACCENT 1*, *CHARM*, *Chen 2020*⁴⁵, *CLASSIC 1*, *GAIN*, *GEMINI 2*, *GEMINI 3*, *IM-UNITI*, *Targan 1997*, *U-ENDURE*, *U-EXCEED*, *U-EXCEL*, *UNITI 1*, *UNITI 2*, *VISIBLE 2*, *Watanabe 2012*, *Watanabe 2020* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 7.13.

Dla wszystkich analizowanych domen ryzyko błędu systematycznego we wszystkich badaniach określono jako niskie [CR 2022].

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

⁴⁵ badania *Chen 2020*, zgodnie z podejściem autorów NMA, nie uwzględniono w metaanalizie sieciowej, co zostało szczegółowo opisane w analizie statystycznej. Powodem wykluczenia niniejszego badania był fakt, iż w ramach jego kryteriów analizowano wyłącznie chorych azjatyckich

Tabela 19.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do NMA wg zaleceń Cochrane

Badanie (publikacja)	Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)	Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)	Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)	Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)	Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)	Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)
ACCENT 1							
CHARM							
Chen 2020							
CLASSIC 1							
GAIN							
GEMINI 2							
GEMINI 3							
IM-UNITI							
Targan 1997							
U-ENDURE							
U-EXCEED							
U-EXCEL							
UNITI 1							
UNITI 2							
VISIBLE 2							
Watanabe 2012							
Watanabe 2020							

Legenda:
kolor zielony – niskie ryzyko błędu

kolor żółty – niejasne ryzyko błędu
kolor czerwony – wysokie ryzyko błędu
Źródło: na podstawie CR 2022

3.7.4. 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 2023, ChPL Rinvoq®];
- 2 publikacje URPLW MiPB [URPLW MiPB 2023a, URPLW MiPB 2023b];
- 1 wpis w bazie ADRReports [ADR 2023];
- 1 publikację FDA [FDA 2022];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2023].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 2 publikacje opisujące zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.6.

3.8. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 3 analityków [REDACTED] według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Rinvoq®] i spełniające 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 7.14);
- w związku z brakiem publikacji pełnotekstowej dla badań *U-EXCEED*, *U-EXCEL* i *U-ENDURE*, w pierwszej kolejności ekstrahowano wyniki z dokumentu *EMA 2023* (nadrzędne źródło danych), w przypadku uzupełniających danych dla podgrup wykorzystywano informacje zawarte w *ChPL Rinvoq®*. Nie ekstrahowano danych pochodzących z abstraktów konferencyjnych włączonych do analizy, ponieważ nie przedstawiono w nich danych, które nie były umieszczone w publikacji nadrzędnej. Dokument EMA uznano za wiarygodne źródło informacji, ponieważ zawiera dane, na podstawie których została dokonana rejestracja leku w Unii Europejskiej;
- nie ekstrahowano danych dotyczących skuteczności UPA przedstawionych w dokumencie *EMA 2023* dla populacji innych niż zdefiniowane jako *PC-IND* dla okresu leczenia indukcyjnego oraz *RESP-MAIN* dla okresu leczenia podtrzymującego, w tym dla populacji łącznej (ang. *pooled*) lub subpopulacji z poszczególnych badań dla UPA, co wynika z dostępności odrębnych wyników dla każdego z analizowanych badań. W przypadku danych dotyczących bezpieczeństwa, obejmujących okres leczenia indukcyjnego w dokumencie *EMA 2023* wyniki zaprezentowano jedynie łącznie dla badań *U-EXCEED* i *U-EXCEL*. W związku z tym w niniejszym raporcie zaimplementowano to samo podejście;
- uwzględniano wyniki tylko dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji dla danego punktu końcowego. Dane cząstkowe dla 4. tyg. obserwacji zostały uwzględnione w załączniku, w celu przedstawienia pełnego zakresu danych dotyczących działania leku. Punkty końcowe analizowano dla możliwie najdłuższego czasu raportowania wyników, gdyż zgodnie z Wytycznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji;
- 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;

- w przypadku danych ciągłych dla części punktów końcowych, dla których w badaniu wskazano średnią wartość podaną wraz z SE, samodzielnie dokonywano obliczeń SD na podstawie przedstawionego SE;
- nie ekstrahowano danych dot. bezpieczeństwa, dla których częstość występowania zdarzeń wynosiła 0 w obydwu analizowanych grupach (badanej i kontrolnej);
- w ramach porównania bezpośredniego samodzielnie dokonano obliczeń parametrów OR, RD oraz NNH/NNT wykorzystując program RevMan 5.3 – nie przedstawiano wartości RD umieszczonych w dokumencie źródłowym ze względu na brak możliwości odtworzenia metody obliczeń zastosowanej przez autorów analizy do obliczenia RD. Przedstawiono natomiast p -wartość przedstawioną w dokumencie źródłowym we wszystkich przypadkach, w których było to możliwe. W przypadku jej braku, ocenę istotności klinicznej dokonywano w oparciu o wartość parametru RD;
- w przypadku zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania przedstawionych w dokumencie *EMA 2023*, w raporcie przedstawiono zdarzenia, dla których dostępne były dane liczbowe dla grupy badanej i kontrolnej. Nie ekstrahowano danych przedstawionych wyłącznie w sposób opisowy, w związku z brakiem możliwości wnioskowania na temat bezpieczeństwa interwencji badanej w porównaniu z ramieniem kontrolnym;
- nie ekstrahowano wyników dla ciągłych punktów końcowych w bezpieczeństwie;
- NMA dla oceny skuteczności przeprowadzono w podgrupach chorych z niepowodzeniem leczenia biologicznego i konwencjonalnego, natomiast dla oceny bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ogólnej;
- w metaanalizie sieciowej dla oceny bezpieczeństwa uwzględniono zdarzenia niepożądane z głównych kategorii zdarzeń, tj. zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zakażenia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

3.9.1. Zasady ogólne

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów 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 **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas przeżycia wolnego od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR)⁴⁶ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

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.

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

⁴⁶ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczenie ryzyka wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

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.

W przypadku, gdy stwierdzono istotne różnice w wynikach, które nie były związane z heterogenicznością badań, metaanalizę przeprowadzano metodą efektów losowych. Natomiast w przypadku, gdy heterogeniczność wyników związana była z brakiem homogeniczności badań, wykonano analizę wrażliwości. Istotne różnice w wynikach badań identyfikowano na podstawie wartości statystyki I^2 w programie RevMan 5.3. Istotną heterogeniczność wyników stwierdzano, gdy wartość I^2 przekraczała 50%. W przeciwnym wypadku metaanalizę przeprowadzano metodą efektów stałych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 20.
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

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
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 poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), 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.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 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 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% 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 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa

wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 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 w czasie 90 dni.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

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.

3.9.2. Metodyka NMA

NMA opiera się na statystyce bayesowskiej i stanowi rozszerzenie standardowych metod metaanalizy o możliwość jednoczesnego porównania wielu interwencji. Porównania bayesowskie dają bardziej precyzyjne oszacowanie niż metody tradycyjne, gdyż uwzględniają podczas analizy wszystkie porównania oraz korelacje między nimi.

Model bayesowski przewiduje intuicyjny przedział, zwany przedziałem wiarygodności. W przypadku 95% CrI, istnieje 95% prawdopodobieństwo, że wartość rzeczywista znajduje się we wskazanym przedziale. W niniejszej analizie wyniki NMA zaprezentowano jako parametr RD wraz z przedziałem wiarygodności. W statystyce bayesowskiej 95% CrI nie przekracza punktu wyznaczającego równowagę analizowanych interwencji.

Dla analizy częstościowej 95% przedział ufności może być często mylnie uważany za przedział, w którym jest 95% prawdopodobieństwo wystąpienia rzeczywistego zdarzenia. Ścisła interpretacja opiera się na koncepcji, że uwzględniane są wyniki, które można by uzyskać, gdyby badanie kliniczne było powtórzone wielokrotnie. Przykładowo więc, jeśli badanie byłoby powtórzone 1 000 razy i za każdym razem obliczono by 95% CI, wtedy rzeczywiste zdarzenie mogłoby występować w jednym z 950 punktów pomiaru.

Model bayesowski przewiduje znacznie bardziej intuicyjny przedział, zwany przedziałem wiarygodności. W przypadku 95% CrI, istnieje 95% prawdopodobieństwo, że wartość rzeczywista znajduje się we wskazanym przedziale. Tak więc, w statystyce bayesowskiej, kiedy CrI nie przekracza punktu wyznaczającego równowagę między interwencjami, upoważnia to do wnioskowania, że z wysokim prawdopodobieństwem wyniki wskazują na korzyść terapii z niższym ryzykiem.

NMA przedstawiona została z uwzględnieniem wyników z podziałem na okres leczenia indukcyjnego oraz okres leczenia podtrzymującego w subpopulacjach chorych z niepowodzeniem leczenia biologicznego oraz chorych z niepowodzeniem leczenia konwencjonalnego dla następujących punktów końcowych dotyczących skuteczności:

- odpowiedź kliniczna;
- remisja kliniczna;
- odpowiedź endoskopowa;
- remisja endoskopowa.

Przedstawiono również wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji chorych ogółem, obejmującej ocenę następujących punktów końcowych:

- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane;
- ciężkie zakażenia;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Do przeprowadzenia metaanalizy sieciowej porównującej UPA z komparatorami w ChLC włączono badania randomizowane, które zostały poddane szczegółowej charakterystyce w Rozdziale 3.7.3.

Dodatkowo, w NMA uwzględniono również ryzankizumab. Z uwagi na to, że nie jest on w Polsce refundowany w analizowanym wskazaniu, odstąpiono od jego prezentacji w niniejszym raporcie.

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez autorów NMA zidentyfikowano również badanie *Chen 2020* – badanie to wykazywało różnicę w charakterystyce analizowanej populacji chorych, tj. włączano do niego wyłącznie chorych rasy azjatyckiej. Badanie prowadzone było w 15 ośrodkach w Chinach. Stanowi to istotną różnicę względem kryteriów włączenia do innych badań wykorzystywanych w NMA, w których populację badaną stanowili w większości (powyżej 90%) chorzy rasy białej. Dodatkowo, udowodniono istnienie różnic w umiejscowieniu zmian chorobowych, częstości wykonywania operacji czy w genetycznych czynnikach podatności na zachorowanie na ChLC pomiędzy chorymi rasy azjatyckiej i białej. Włączenie tego badania wprowadziłoby do analizy NMA heterogeniczność, wpływając tym samym na jakość uzyskanych wyników.

Imputacja danych i przyjęte założenia

W celu ekstrakcji danych z badań RCT niezbędnych do przeprowadzenia NMA, dokonano następujących imputacji danych i założeń, zgodnie z wymaganiami *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*:

- w przypadku braku średniej, a dostępności mediany (przy założeniu rozkładu normalnego danych) medianę traktowano jako średnią;
- w przypadku braku błęd standardowego (SE) oraz dostępności odchylenia standardowego (SD) SE obliczano na podstawie SD dla średniej przez podzielenie jego wartości przez pierwiastek kwadratowy z wielkości próby (N);

- w przypadku braku SE i SD oraz dostępności 95% przedział ufności (CI) SE obliczano z 95% CI poprzez podzielenie szerokości przedziału (stosunek górnej granicy do dolnej granicy) przez wartość 3,92;
- gdy brakowało SE, SD i 95%CI, natomiast dostępny był przedział międzykwartylowy (IQR) (przy założeniu rozkładu normalnego danych) SD obliczano z IQR przy użyciu następującego wzoru, gdzie Q1 to dolny kwartyl, a Q3 górny kwartyl, a σ to SD :

$$\sigma = \frac{Q3 - Q1}{2 \times 0,6745}$$

- gdy brakowało SE, SD, 95% CI i IQR: zastosowano jako ostrożne oszacowanie najwyższe wartości SE z innych RCT;
- w przypadku braku wyniku binarnego „liczba respondentów (n)”, przy równoczesnej dostępności częstości odpowiedzi (%) i wielkości próby N liczbę chorych (n) obliczono przez pomnożenie % i N oraz zaokrąglenie do najbliższej liczby całkowitej;
- jeżeli punkty końcowe zostały określone w badaniach, ale nie opublikowano dla nich żadnych wartości: Wartości danych zostały wyodrębnione z wykresów za pomocą oprogramowania do digitalizacji.

Wszystkie imputacje danych i założenia zostały dokonane przed oceną wykonalności NMA.

Ocena wykonalności NMA

W ramach oceny wykonalności analizy NMA w pierwszej kolejności sprawdzono i zilustrowano połączenia wszystkich włączonych badań RCT za pomocą wykresów sieciowych, przy czym każdy węzeł reprezentował schemat leczenia zawarty w sieci, natomiast linie reprezentowały bezpośrednie porównania między węzłami. Wykresy te sporządzono dla każdego ocenianego wyniku (ponieważ nie wszystkie badania dostarczyły danych dla wszystkich ocenianych punktów końcowych).

W kolejnym kroku przeanalizowano badania dla UPA i komparatorów. Oceniono charakterystykę chorych i metodykę badań, w celu sprawdzenia ich porównywalności i zidentyfikowania potencjalnych źródeł heterogeniczności między badaniami. Zidentyfikowano następujące cechy wyjściowe chorych, które mogą być potencjalnymi modyfikatorami efektu leczenia w ChLC:

- wiek (lata);
- płeć (% mężczyzn);
- masa ciała (kg);

- czas trwania choroby (lata);
- wartość CDAI na początku badania;
- wynik IBDQ;
- stężenie CRP (mg/l);
- stężenie kalprotektyny w stolcu (mg/kg);
- umiejscowienie zmian chorobowych (jelito kręte, okrężnica, jelito kręte i okrężnica, przewód pokarmowy proksymalny, przewód pokarmowy okołodbytniczy);
- wcześniejsze leczenie ChLC (leki immunosupresyjne [azatiopryna, merkaptopuryna, MTX], aminosalicylany, glukokortykoidy [ogólnoustrojowe kortykosteroidy, budezonid]);
- terapia inhibitorem TNF-alfa w wywiadzie;
- przetoki drenujące na początku badania, n (%).

Oceniono również wartości początkowe dla PLC w uwzględnionych RCT. Skonstruowano także modele skorygowane o ryzyko bazowe jako przybliżenie zarówno mierzonych, jak i niemierzonych cech dotyczących chorego i badania, które mogłyby wpłynąć na uzyskaną odpowiedź na leczenie. W przypadku danych niewystarczających do oszacowania metod korekty ryzyka bazowego, w celu wyeliminowania heterogeniczności w badaniach RCT zastosowano metodę opartą o RD.

Specyfikacja modelu

NMA przeprowadzono za pomocą ogólnego modelu liniowego (GLM, ang. *Generalized Linear Model*) z wykorzystaniem metody Monte Carlo opartej na łańcuchach Markowa (MCMC, ang. *Markov Chain Monte Carlo*) zgodnie z zaleceniami NICE. Zastosowano 3 łańcuchy MCMC po 100 000 przebiegów każdy, z ponownym testowaniem stanowiącym połowę sekwencji konwergencji (rozmiar zestawu 10 000). Zbieżność łańcuchów oceniano metodą Brooks-Gelmana-Rubina przy użyciu współczynnika redukcji skali potencjału (PSRF, ang. *Potential Scale Reduction Factor*). Współczynnik PRSF powinien stopniowo zmniejszać się do jedności z rosnącą liczbą iteracji (do wskazania zbieżności zastosowano wartość <1,05).

Zgodnie z wymaganiami Bayesowskiej analizy NMA wszystkie wyniki odpowiedzi binarnej modelowano za pomocą dwumianowej funkcji wiarygodności i funkcji logit lub RD.

Domyślnie, charakterystyczne dla włączonych badań wartości wyjściowe (μ_i), reprezentujące logarytm szans wyniku w leczeniu „kontrolnym” (tj. w grupie PLC), były modelowane jako niezależne, tak że dla każdej z nich określono niepowiązany parametr modelu.

W sieciach z nielicznymi danymi, do oceny parametrów i konwergencji zastosowano wymienne założenia bazowe z rozkładem półnormalnym $(0; 0,32^2)$ wcześniejszym dla heterogeniczności.

NMA zostało przeprowadzone za pomocą programu R i JAGS.

Wcześniejsze rozkłady danych

W przypadku parametrów ciągłych: względne efekty leczenia, wartości wyjściowe charakterystyczne dla badań oraz parametr B regresji korekty wyjściowej (dla modeli z korektą o ryzyko wyjściowe), przyjęto wcześniejszy rozkład normalny $(0, 100^2)$. Dla odchylenia standardowego między badaniami (model RE) przyjęto wcześniejszy jednorodny $(0, 5)$ rozkład danych.

Dopasowanie i porównanie modelu

Ogólne dopasowanie modeli zostało ocenione i porównane przy użyciu ich ogólnej średniej *posteriori* odchylenia rezydualnego (\bar{D}_{res} lub D_{bar}), efektywnej liczby parametrów (p_D lub pD), kryteriów informacji o odchyleniu (DIC), wykresów dźwigni i rozkładu *a posteriori* odchylenia standardowego między badaniami (σ lub SD) związanego z modelem RE.

- **D_{bar}** : jeśli model dobrze pasuje do danych, wartość D_{bar} powinna być zbliżona do liczby nieograniczonych punktów danych w modelu;
- **pD** : w modelu RE, wartość pD może zawierać się w przedziale od wartości modelu FE do wartości modelu efektów niezależnych. Wartość pD zbliżona do modelu FE sugeruje bardzo małą heterogeniczność (i odwrotnie).
- **DIC**: niższe wartości DIC sugerują bardziej oszczędny model, chociaż różnice <3 nie są uważane za istotne. DIC jest równy sumie D_{bar} i pD ;
- wykresy dźwigni zostały ocenione pod kątem obecności znaczących i/lub słabo dopasowanych obserwacji;
- **SD** : wartość mediany *posteriori* w stosunku do wielkości względnych efektów leczenia *posteriori* i kształtu rozkładu *posteriori* (tj. zagęszczenie wokół małych i dużych wartości).

Na podstawie powyższych kryteriów dopasowania, w celu przedstawienia wyników dotyczących danego punktu końcowego wybierano model FE lub RE.

Dostosowywanie ryzyka związanego z danymi początkowymi

Zgodnie z zaleceniami NICE dla każdego wybranego modelu w oparciu o metody opisane powyżej [dopasowanie i porównanie modelu] przeprowadzono korektę ryzyka korygującą różnice w średnim efekcie PLC w badaniach włączonych do NMA. Korekcie efektu PLC podlegały cechy mogące wpływać na modyfikacje efektu leczenia, w tym te niemierzone lub nieznanne (tj. efekt placebo w danym badaniu). Dla wszystkich korekt założono, że związek między odpowiedzią na PLC a odpowiedzią na leczenie nie zależy od leczenia (przyjęto wspólny warunek regresji β , ang. *a common regression term* β). W związku z tym do przeprowadzenia korekt wykorzystano równanie przedstawione poniżej:

$$\text{logit}(p_{i,k}) = \mu_i + \delta_{i,k} + (\beta_{1,t_{i,k}} - \beta_{1,t_{i,1}})(\mu_i - m_{x_{bl}})$$

Model skorygowany o ryzyko zostawał wybrany zamiast modelu nieskorygowanego w przypadkach, w których z powodu jego włączenia mediana *posteriori* SD (dla modeli RE) zmniejszyła się, a 95% przedział wiarygodności (CrI) warunku regresji β nie zawierał zera. Kryteria konwergencji opisane w sekcji *Specyfikacja modelu* również musiały zostać spełnione.

Zastosowanie RD w sieci

Biorąc pod uwagę heterogeniczność w ocenie efektów placebo i konieczność zminimalizowania jej wpływu do analizy przeprowadzonej zarówno przy użyciu modelu efektów zmiennych, jak i stałych, oszacowywano parametr RD. Obliczenia NMA wykonywane przy użyciu RD mogą potencjalnie złagodzić różnice w skuteczności placebo w różnych badaniach. Jest to podejście zgodne z zaleceniami NICE zastosowanym w wielu analizach. Zastosowanie NMA w skali RD stanowi realne alternatywne podejście do uwzględnienia obecności różnic między badaniami w współczynniku odpowiedzi na placebo. Zamiast obliczać względne efekty w skali *log-odds*, które mogą zawyżać lub obniżać względną skuteczność leczenia ze szczególnie wysoką lub niską skutecznością placebo, bezwzględne prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie są odejmowane między interwencjami. W szczególności NMA oparta na RD może być stosowana jako metoda alternatywna, gdy występuje nierównowaga w liczbie badań z niskimi wskaźnikami odpowiedzi na placebo w sieci.

Krytyka modeli RD wynika z potencjalnej niestabilności modelu, prowadzącej do braku zbieżności i wrażliwości na wartości początkowe. Należy jednak podkreślić, że w niniejszym NMA wszystkie modele RD zostały ocenione pod kątem zbieżności i zostały odpowiednio dopasowane zgodnie z przyjętą metodologią, a także wykorzystano odpowiednie rozkłady

niejasnych wartości początkowych, które odpowiadają skali RD, jak przedstawiono w sekcji *Wcześniejsze rozkłady danych*. Obliczenia RD w NMA zostały przeprowadzone z prawdopodobieństwem dwumianowym. W RD NMA wykorzystano poniższe ogólne równanie, gdzie μ_i jest specyficzną dla próby linią podstawową reprezentującą prawdopodobieństwo wyniku leczenia w grupie kontrolnej, a δ_{ik} jest specyficznym dla próby prawdopodobieństwem wyniku w danym leczeniu k w porównaniu z leczeniem w grupie kontrolnej:

$$p_{i,1} = \mu_i$$

$$p_{i,k} = \mu_i + \min(\max(\delta_{i,k} - p_{i,1}), 1 - p_{i,1})$$

Istotność statystyczna porównania w skali RD będzie stwierdzana, jeśli 95% CrI nie będzie zawierało 0.

Spójność

Ważnym założeniem NMA jest spójność między dostępnymi dowodami bezpośrednimi i pośrednimi. Aby ocenić heterogeniczność w sieciach, opracowano niepowiązane średnie (względne) efekty lub modele niespójności FE i/lub RE i porównano ich dopasowanie (wykresy dźwigni, statystyki D_{bar} i DIC) z odpowiednimi modelami spójności. Sporządzono wykresy wkładu odchylenia *a posteriori* dla poszczególnych punktów danych w każdym z dwóch modeli wraz z linią równości. Gdy wykryto niespójność lub odstępstwo od linii równości, przeprowadzono dokładny przegląd całej bazy danych (aby sprawdzić, czy można zidentyfikować badanie/badania, które w jakiś sposób wpływały na spójność).

Wyniki modelu i model bazowy

Względne efekty leczenia modelowano jako logarytm szans i różnice ryzyka w modelach RD-link dla wyników binarnych. Następnie z logarytmu szans wyprowadzono ilorazy szans (OR). W kolejnym kroku biorąc pod uwagę bezwzględne skutki „leczenia referencyjnego” (PLC), przewidywano bezwzględne wyniki leczenia (tj. prawdopodobieństwa wyniku binarnego).

Wszystkie rozkłady *a posteriori* zostały podsumowane przez ich mediany i 95% CrI.

Zgodnie z zaleceniami NICE, bezwzględny efekt leczenia referencyjnego (PLC we wszystkich przypadkach) modelowano przy użyciu modelu naturalnego przebiegu choroby dla wartości początkowych (*baseline natural history model*), który został skonstruowany niezależnie od

modelu względnych efektów leczenia. Ze względu na rzadkość danych, w szczególności w sieciach dotyczących leczenia podtrzymującego utrzymania, preferowano przedstawianie wyników przy użyciu modelu FE. Wszystkie rozkłady *a posteriori*, w tym te dla OR, RD i przewidywanych wyników bezwzględnych, zostały podsumowane przez ich mediany i 95% CrI.

Zaletą metody bayesowskiej jest możliwość podania prawdopodobieństw rankingu leczenia, czyli szansy, że każda interwencja zostanie sklasyfikowana jako pierwsza, druga itp. Prosty liczbowy podsumowaniem tych rankingów jest wynik SUCRA (ang. *Surface Under the Cumulative Ranking*) dla każdej interwencji. Wartość SUCRA wynosi 1, gdy leczenie jest na pewno najlepsze oraz 0, gdy leczenie na pewno jest najgorsze.

Wyniki skuteczności w badaniach typu *treat-through*

Kluczowym ograniczeniem w ocenie okresu podtrzymującego w NMA jest fakt, że oszacowane wyniki skuteczności są interpretowane jako oceniające skuteczność w populacji osób odpowiadających na terapię indukcyjną, a nie w populacji ogólnej. Interpretacja ta może nie odzwierciedlać ogólnej skuteczności leczenia – przykładowo, jeśli w przypadku terapii A odsetek chorych osiągających odpowiedź na leczenie po okresie indukcji wynosi 50%, a w przypadku terapii B wynosi 25% to w przypadku terapii A więcej chorych kwalifikowałoby się do leczenia podtrzymującego w porównaniu z terapią B. Tym samym powstałoby ryzyko przeniesienia efektu terapeutycznego osiągniętego po leczeniu indukcyjnym do okresu leczenia podtrzymującego.

W celu wyeliminowania tego ograniczenia wartości wyników w populacji ITT oszacowano poprzez pomnożenie bezwzględnej skuteczności wybranego leku mierzonej metodą MCMC w odniesieniu do indukcji odpowiedzi na leczenie (CDAI 100) przez bezwzględną skuteczność wybranego leku mierzonej metodą MCMC w odniesieniu do podtrzymania remisji klinicznej (CDAI). Wyniki tego mnożenia mogą być interpretowane jako bezwzględny wynik skuteczności leczenia dla podtrzymania remisji klinicznej CDAI, uwzględniający efekt leczenia indukcyjnego w kontekście osiągnięcia odpowiedzi na leczenie. Zastosowanie tego podejścia wykorzystującego próby MCMC przekłada się na możliwość obliczenia rozkładu prawdopodobieństwa, który można przedstawić w postaci mediany i 95% CrI, zgodnie z innymi analizami przedstawionymi w tym raporcie, co nie jest możliwe przy użyciu prostego mnożenia bezwzględnych oszacowań punktowych. Pomimo tego, że do obliczeń tych wykorzystane zostają zwalidowane wyniki NMA (*NMA outputs*), nie są to wyniki wprost wynikające z tej analizy (nie są generowane bezpośrednio przez NMA). W związku z tym powinny być one

interpretowane z ostrożnością. Nie należy również wnioskować o istotności statystycznej w odniesieniu do oszacowanych wartości ITT.

3.10. Ocena skuteczności UPA względem komparatorów na podstawie NMA

Wyniki skuteczności UPA względem komparatorów przedstawiono na podstawie NMA dostarczonej przez Wnioskodawcę.

Jej założenia są zgodne z tymi przyjętymi w analizie klinicznej, dlatego też uznano, że jest w pełni zasadne wykorzystanie wyników analizy porównawczej UPA względem leków zdefiniowanych jako komparatory w niniejszej analizie,

Wyniki metaanalizy sieciowej zostały zaprezentowane z uwzględnieniem dawkowania zgodnego z zapisami ChPL dla poszczególnych leków.

Ocenę skuteczności leczenia indukcyjnego przeprowadzono na podstawie następujących punktów końcowych:

- odpowiedź kliniczna;
- remisja kliniczna;
- odpowiedź endoskopowa;
- remisja endoskopowa.

Z kolei, ocenę skuteczności leczenia podtrzymującego oparto o analizę remisji klinicznej.



Wyniki przedstawiono w podziale na dwie populacje chorych:

- po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego (chorzy, w przypadku których terapia lekami standardowymi okazała się nieskuteczna lub chorzy, u których pojawiła się oporność na to leczenie. Chorzy z tej grupy nie otrzymywali leczenia biologicznego (np. ADA, INF, UST lub WED), natomiast jeśli taka terapia była rozpoczynana to nie raportowano jej nieskuteczności lub nietolerancji);
- po niepowodzeniu leczenia biologicznego (chorzy, u których wystąpił pierwotny brak odpowiedzi na leczenie (brak odpowiedzi na leczenie indukcyjne), wtórny brak

odpowiedzi na leczenie (utrata odpowiedzi na leczenie podtrzymujące) lub nietolerancja wcześniejszego leczenia biologicznego).

Dane dotyczące INF, powinny być interpretowane z ostrożnością w związku z niejednoznacznym uwzględnieniem utraty chorych w ramieniu PLC w badaniu *Targan 1997*. Autorzy NMA zauważyli, że wyniki dot. INF mogą być stronnicze na korzyść INF z powodu braku danych w badaniu *Targan 1997* dot. częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla każdego analizowanego ramienia osobno, tylko łącznie dla kilku dawek INF oraz nieprawidłowości w zakresie raportowania danych w badaniu *ACCENT I*. W badaniu tym nie zgłaszano występowania zdarzeń niepożądanych wyłącznie u chorych odpowiadających na leczenie indukcyjne, tylko łącznie u chorych odpowiadających na leczenie indukcyjne i niereagujących na przyjmowaną terapię, co potencjalnie prowadzi do powstania znacznego błędu w szacunkach dotyczących bezpieczeństwa INF.

W ramach leczenia podtrzymującego wyodrębniono:

- 1) leki z dawkowaniem eskalującym (tj. UPA 30 mg/QD, ADA 40 mg/QW, WED 300 mg/Q4W, UST 90 mg/Q8W);
- 2) leki z dawkowaniem nieeskalującym (tj. UPA 15 mg/QD, ADA 40 mg/Q2W, WED 108 mg/Q2W, WED 300 mg/Q8W, UST 90 mg/Q12W).

Wyniki NMA w postaci rankingów SUCRA przedstawiono w poniższych podrozdziałach. Wynik rankingu SUCRA wynosi od 0% do 100%. Wyższa wartość SUCRA wskazuje na wyższe prawdopodobieństwo, że dana technologia będzie najbardziej skuteczna [AOTMiT 2019]. Zestawienia wyników dla porównań pomiędzy poszczególnymi interwencjami uwzględnionymi w NMA zaprezentowano w załączniku (Rozdział 7.2).

3.10.1. Remisja kliniczna

3.10.1.1. Leczenie indukcyjne



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted]

3.10.1.2. Leczenie podtrzymujące

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

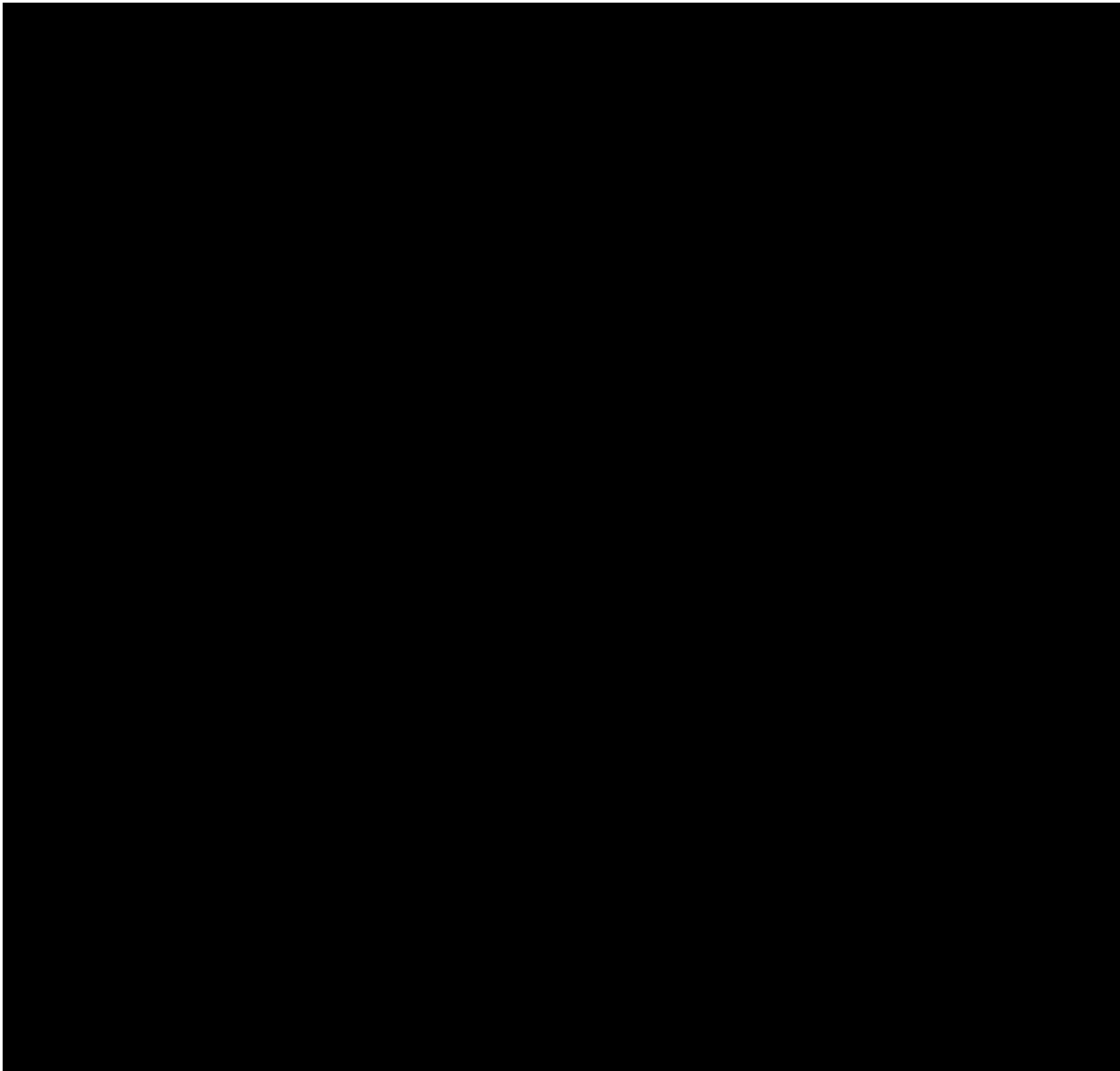
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



3.10.1.3. Leczenie indukcyjne + podtrzymujące (*treat-through ITT Rates*)

[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars]

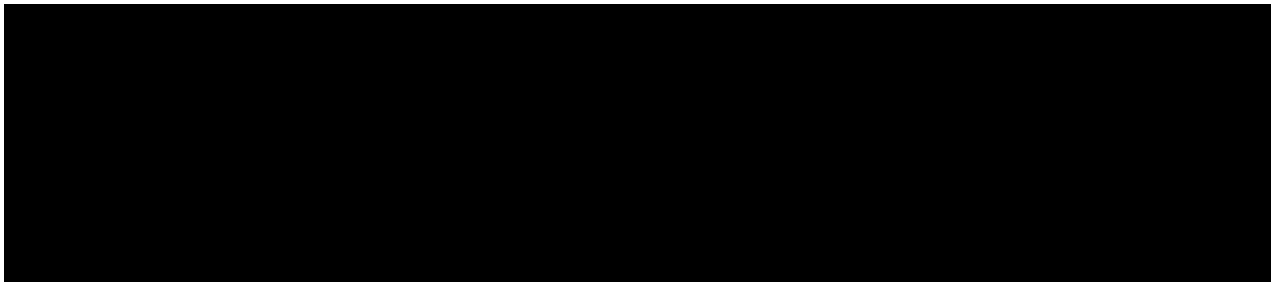
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



3.10.2. Odpowiedź kliniczna

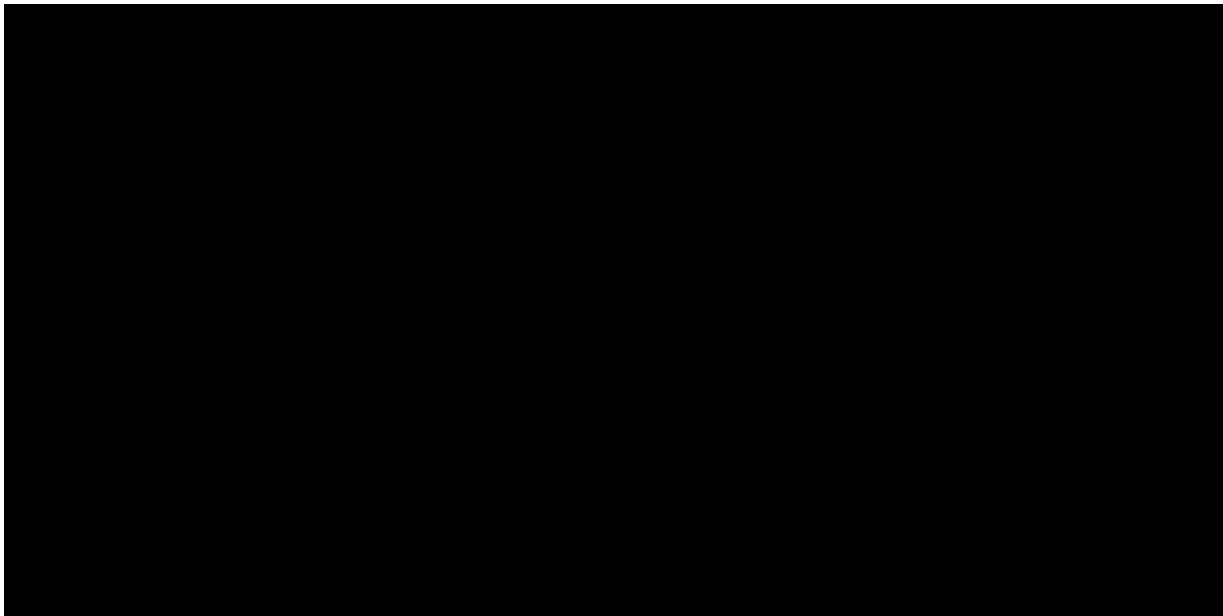
3.10.2.1. Leczenie indukcyjne

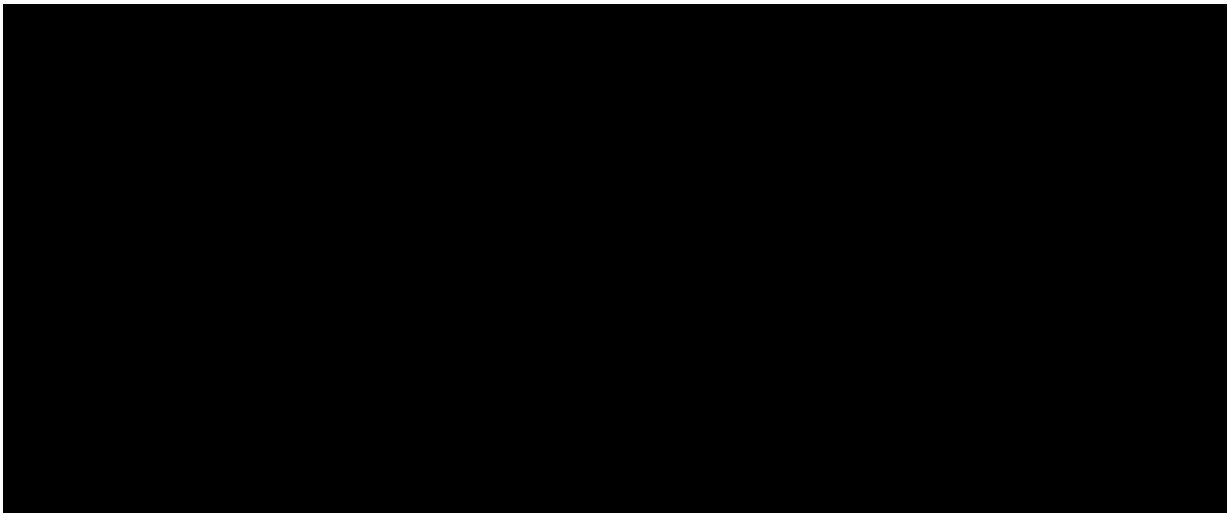
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





3.10.3. Remisja endoskopowa

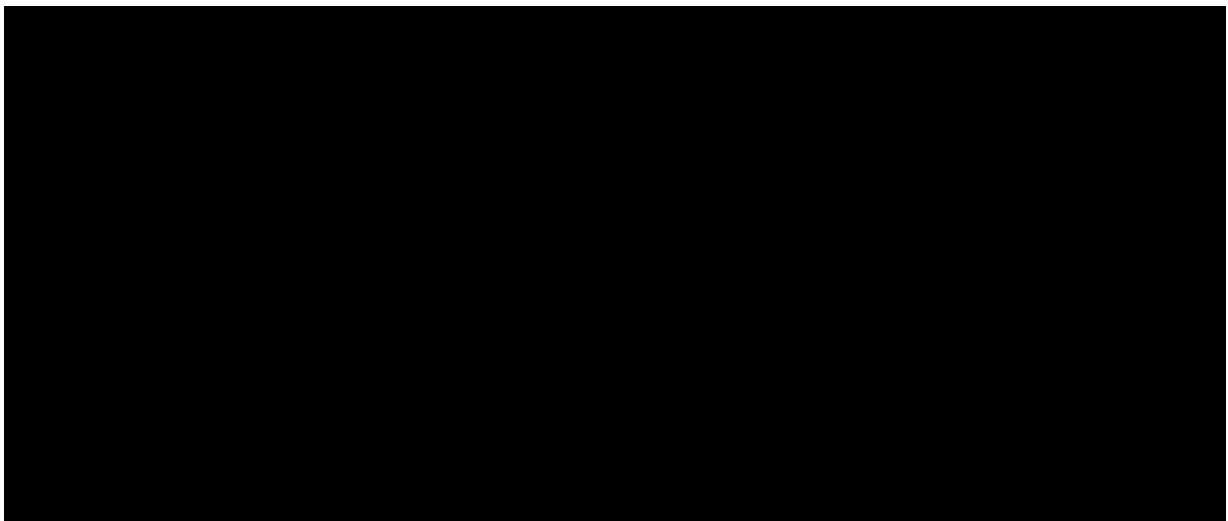
3.10.3.1. Leczenie indukcyjne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

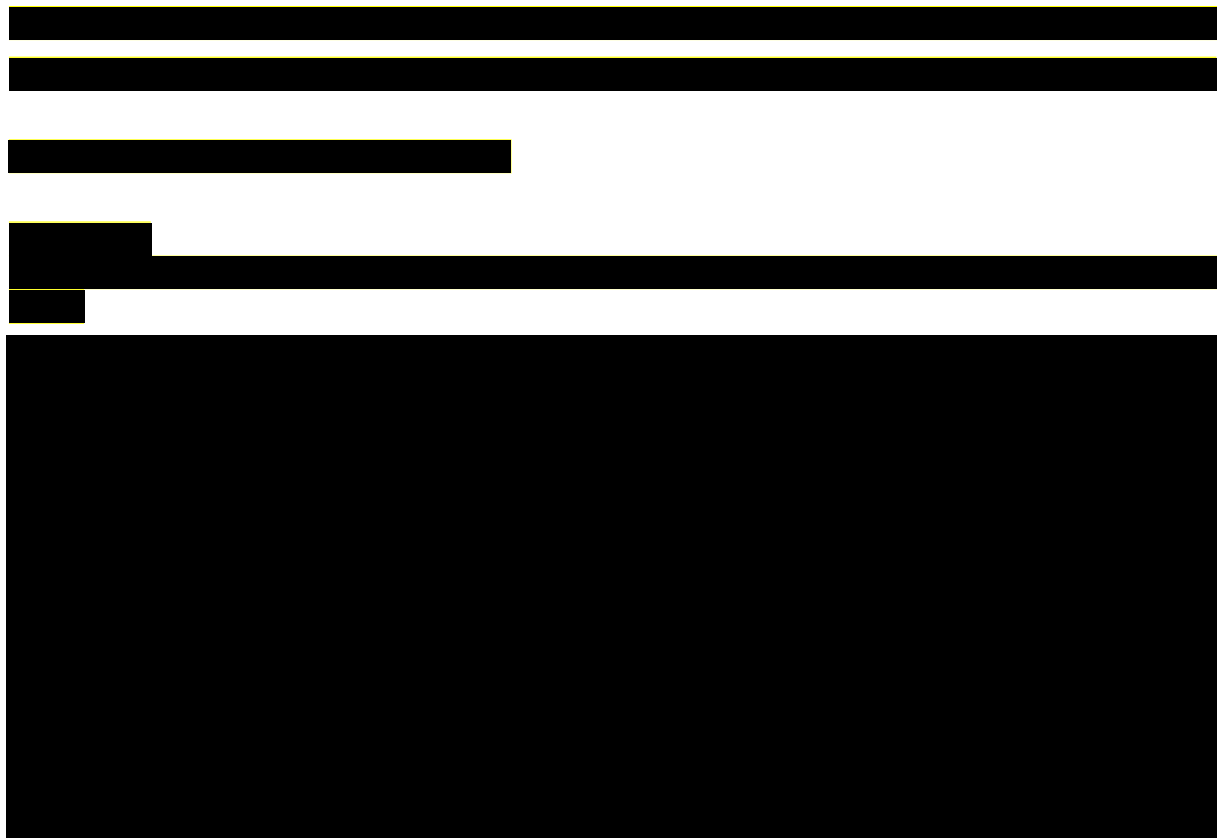
[Redacted text block]

[Redacted text block]



3.10.4. Odpowiedź endoskopowa

3.10.4.1. Leczenie indukcyjne



3.11. Ocena bezpieczeństwa UPA względem komparatorów na podstawie NMA

Analiza bezpieczeństwa upadacytynibu została przedstawiona na podstawie wyników metaanalizy sieciowej dostarczonej przez Wnioskodawcę.

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

Ocenę bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego i podtrzymującego przeprowadzono na podstawie następujących punktów końcowych:

- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ciężkie zakażenia;
- zdarzenia niepożądane;

- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Wyniki NMA dotyczące bezpieczeństwa powinny być interpretowane z ostrożnością ze względu na heterogeniczność definicji punktów końcowych i analizowanych w badaniach populacji.

Wyniki NMA w postaci rankingów SUCRA przedstawiono w poniższych podrozdziałach. Zestawienia wyników dla porównań pomiędzy poszczególnymi interwencjami uwzględnionymi w NMA zaprezentowano w załączniku (Rozdział 7.3).

3.11.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane

3.11.1.1. Leczenie indukcyjne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.11.1.2. Leczenie podtrzymujące

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

3.11.2. Zdarzenia niepożądane

3.11.2.1. Leczenie indukcyjne

[Redacted text block]

3.11.2.1. Leczenie podtrzymujące

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

3.11.3. Ciężkie zakażenia

3.11.3.1. Leczenie indukcyjne

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

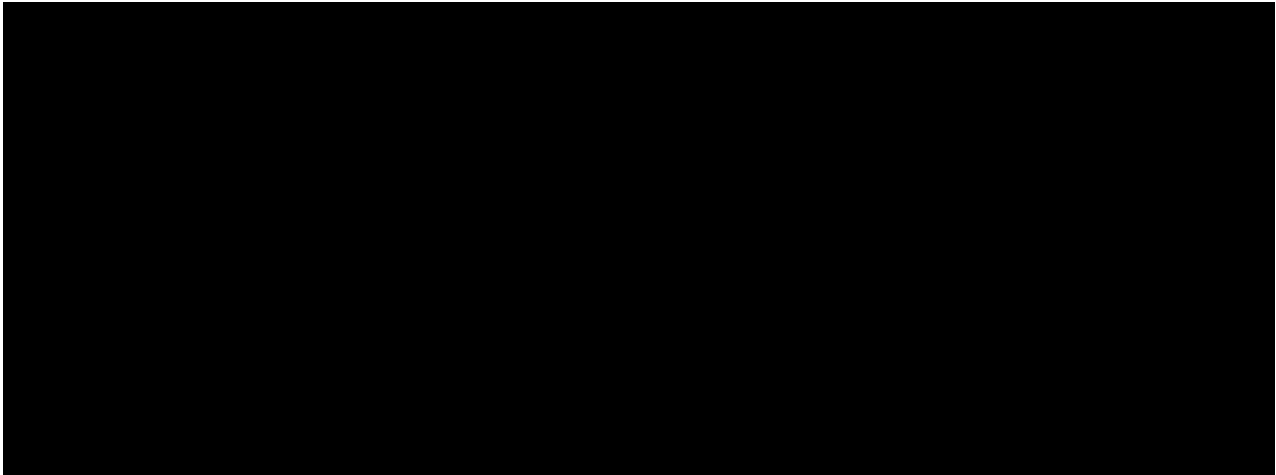
3.11.3.1. Leczenie podtrzymujące

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



3.11.4. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

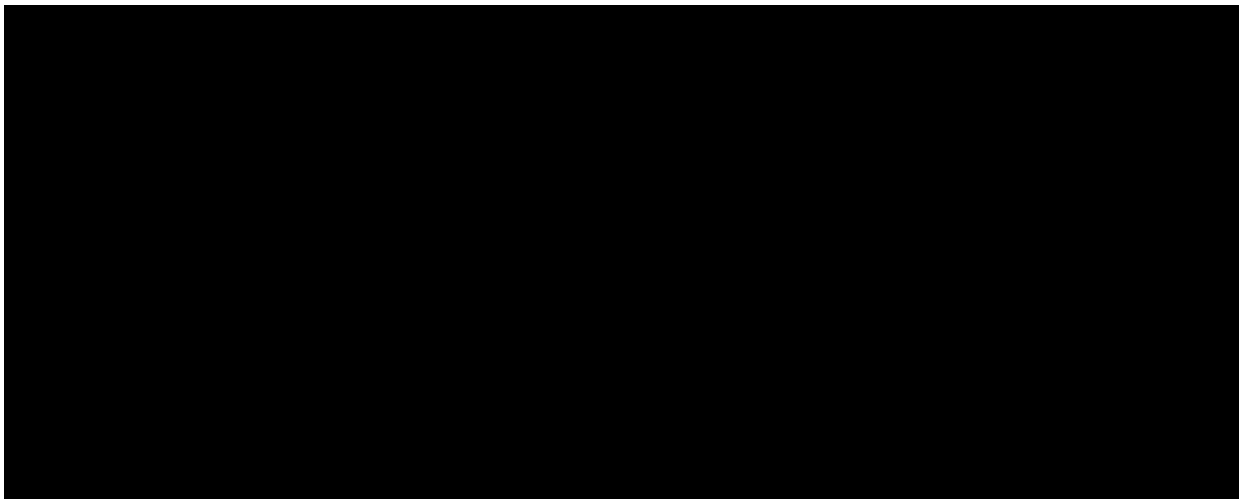
3.11.4.1. Leczenie indukcyjne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



3.11.4.1. Leczenie podtrzymujące

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

3.12. Ocena skuteczności UPA vs PLC

3.12.1. Leczenie indukcyjne – badania *U-EXCEED* i *U-EXCEL*

Skuteczność upadacytynibu w porównaniu z PLC w okresie leczenia indukcyjnego została oceniona na podstawie wyników dwóch randomizowanych badań *U-EXCEED* i *U-EXCEL* przedstawionych w oparciu o dane z dokumentu *EMA 2023* oraz uzupełniająco – na podstawie danych zawartych w *ChPL Rinvoq®*.

Populację w badaniu *U-EXCEED* stanowili chorzy w wieku 18-75 lat z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wykazujący nietolerancję lub nieadekwatną odpowiedź na leczenie biologiczne. Z kolei w badaniu *U-EXCEL*, nieadekwatna odpowiedź na leczenie dotyczyła terapii biologicznej i/lub terapii konwencjonalnej. Badania te zostały przeprowadzone zarówno w USA, jak i w UE. Ze względu na odmienne podejście do przedstawienia niektórych wyników - w analizach FDA zastosowano wskaźnik CDAI, a w analizach europejskich ocenę chorego (PROs, ang. *patient reported outcomes*) w odniesieniu do średniej dziennej częstości oddawania bardzo miękkiego lub płynnego stolca oraz oceny bólu brzucha (SF/APS, ang. *stool frequency/ abdominal pain score*).

W badaniu zastosowano testowanie hierarchiczne. Jako pierwsze testowano równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe, tj.

- remisję kliniczną w ocenie chorego według danych europejskich (PROs) w 12. tygodniu badania oraz
- odpowiedź endoskopową w 12. tygodniu badania.

Gdy wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami, testowano kolejne – drugorzędowe – punkty końcowe, w następującej kolejności:

- remisja kliniczna w ocenie chorego (CDAI – dane amerykańskie) w 12. tyg. badania;
- remisja kliniczna w ocenie chorego (PROs – dane europejskie) w 4. tyg. badania;
- remisja endoskopowa w 12. tyg. badania;
- remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów (PROs – dane europejskie) w 12. tyg. badania;
- jakość życia w 12. tyg. badania;
 - FACIT-F;
 - IBDQ.

- odpowiedź na leczenie (kliniczna) w 2. i 12. tyg. badania;
- aktywność choroby:
 - redukcja objawów pozajelitowych (EIM, ang. *extra-intestinal manifestation*);
- częstość występowania hospitalizacji związanych z ChLC;
- wygojenie błony śluzowej.

Okres obserwacji w obu badaniach wynosił 12 tygodni.

Wynik przedstawiono dla populacji ogólnej oraz dla równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych dla badania *U-EXCEL* dla podgrup chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego i konwencjonalnego.

Dodatkowo w załączniku 7.2 przedstawiono również zmianę wyniku drugorzędowych punktów końcowych w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.12.1.1. Remisja kliniczna

W okresie 12 tygodni leczenia indukcyjnego w badaniach *U-EXCEED* i *U-EXCEL*, występowanie remisji klinicznej na podstawie PROs, stanowiącej pierwszorzędowy punkt końcowy⁴⁷, oraz remisji CDAI⁴⁸, stanowiącej drugorzędowy punkt końcowy, raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie UPA 45 mg niż w grupie PLC w populacji chorych ogółem. Niskie wartości parametru NNT, zwłaszcza w kontekście remisji klinicznej na podstawie PROs, wskazują na wysoką siłę analizowanej interwencji, a dodatkowo uzyskany wynik należy uznać za klinicznie istotny.

Ponadto, zbieżne wyniki (znamienną statystycznie wyższą częstość występowania remisji klinicznej CDAI, jak i PROs w grupie UPA vs PLC) raportowano w populacji chorych, którzy zaprzestali stosowania kortykosteroidów oraz zarówno u chorych z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia biologicznego, jak i tych, u których nie stwierdzono niepowodzenia leczenia biologicznego w badaniu *U-EXCEL*.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

⁴⁷ definiowany jako SF ≤ 2,8 i APS ≤ 1,0 (obie wartości nie większe niż wyjściowe średnie dobowe)

⁴⁸ definiowany jako wynik < 150 punktów

Tabela 35.
Częstość występowania remisji klinicznej – porównanie UPA 45 mg vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 45 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
Remisja kliniczna											
<i>U-EXCEED</i> (EMA 2023)	12 tyg.	Remisja kliniczna na podstawie PROs	Ogółem	129 (39,8)	324	24 (14,0)	171	4,05 (2,49; 6,58)	0,26 (0,18; 0,33)	4 (4; 6)	TAK p<0,0001
			Wolna od sterydów	40 (37,0)	108	4 (6,7)	60	8,24 (2,78; 24,42)	0,30 (0,19; 0,41)	4 (3; 6)	
<i>U-EXCEL</i> (EMA 2023)			Ogółem	178 (50,9)**	350	39 (22,2)	176	3,64 (2,41; 5,49)	0,29 (0,21; 0,37)	4 (3; 5)	TAK p<0,0001
			Wolna od sterydów	56 (44,4)	126	8 (12,5)	64	5,60 (2,47; 12,71)	0,32 (0,20; 0,44)	4 (3; 5)	
			Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego	75 (46,6)^	161	11 (14,1)	78	5,31 (2,61; 10,79)	0,32 (0,22; 0,43)	4 (3; 5)	TAK
			Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego	102 (54,0)	189	28 (28,6)	98	2,93 (1,74; 4,95)	0,25 (0,14; 0,37)	4 (3; 8)	TAK
<i>U-EXCEED</i> (EMA 2023)	12 tyg.	Remisja kliniczna na podstawie CDAI	Ogółem	126 (38,9)	324	36 (21,1)	171	2,39 (1,55; 3,67)	0,18 (0,10; 0,26)	6 (4; 10)	TAK p<0,0001
			Wolna od sterydów	37 (34,3)	108	7 (11,7)	60	3,95 (1,63; 9,54)	0,23 (0,11; 0,35)	5 (3; 10)	TAK p=0,0001
<i>U-EXCEL</i> (EMA 2023)			Ogółem	173 (49,4)**	350	51 (29,0)**	176	2,40 (1,63; 3,53)	0,20 (0,12; 0,29)	5 (4; 9)	TAK p<0,0001
			Wolna od sterydów	54 (42,9)	126	10 (15,6)**	64	4,05 (1,89; 8,67)	0,27 (0,15; 0,40)	4 (3; 7)	TAK p<0,0001

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 45 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
			Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego	71 (44,1)***	161	12 (15,4)***	78	4,34 (2,18; 8,64)	0,29 (0,18; 0,40)	4 (3; 6)	TAK
			Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego	103 (54,5)	189	39 (39,8)	98	1,81 (1,10; 2,97)	0,15 (0,03; 0,27)	7 (4; 34)	TAK

* wartość podana przez autorów publikacji

** rozbieżności w odsetkach wynikają z faktu, że n obliczono z podanych w publikacji wartości procentowych, a następnie obliczono % na podstawie uzyskanych n

***nieznana przyczyna rozbieżności między odsetkami podanymi w dokumencie *EMA 2023* a obliczonymi samodzielnie

^zidentyfikowano różnice między wartością n podaną w dokumencie *EMA 2023*, a wartością przedstawioną w *ChPL Rinvoq®* (n=76), przyczyna rozbieżności nie jest znana. Zgodnie z zasadami ekstrakcji, w analizie przedstawiono dane umieszczone w źródle nadrzędnym, tj. dokumencie *EMA 2023*

3.12.1.2. Odpowiedź endoskopowa

W 12. tygodniu obserwacji w badaniach *U-EXCEED* oraz *U-EXCEL* odpowiedź endoskopową (definiowaną jako obniżenie wyniku w endoskopowej skali SES-CD o >50% w stosunku do wartości początkowej lub w przypadku chorych z wynikiem SES-CD równym 4, co najmniej 2-punktowe obniżenie wyniku w stosunku do wartości wyjściowej) osiągnęło istotnie statystycznie więcej chorych leczonych UPA 45 mg w porównaniu z PLC w populacji chorych ogółem. Uzyskany wynik należy uznać za klinicznie istotny. Niskie wartości parametru NNT wskazują na wysoką siłę analizowanej interwencji.

Zbieżne wyniki raportowano również dla podgrup chorych wyróżnionych ze względu na obecność lub brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego, które analizowano w badaniu *U-EXCEL*.

Wartości NNT w zakresie 3-4 świadczą o wysokiej sile analizowanej interwencji.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 36.

Częstość występowania odpowiedzi endoskopowej – porównanie UPA 45 mg vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 45 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź endoskopowa											
<i>U-EXCEED (EMA 2023)</i>	12 tyg.	Odpowiedź endoskopowa	Ogółem	112 (34,6)	324	6 (3,5)	171	14,53 (6,23; 33,86)	0,31 (0,25; 0,37)	4 (3; 4)	TAK p<0,0001
<i>U-EXCEL (EMA 2023)</i>				159 (45,5)	350	23 (13,1)	176	5,54 (3,41; 9,01)	0,32 (0,25; 0,40)	4 (3; 4)	TAK p<0,0001
			Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego	61 (37,9)	161	7 (9,0)	78	6,19 (2,67; 14,32)	0,29 (0,19; 0,39)	4 (3; 6)	TAK
			Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego	98 (51,9)	189	16 (16,3)	98	5,52 (3,01; 10,13)	0,36 (0,25; 0,46)	3 (3; 4)	TAK

* wartość podana przez autorów publikacji

3.12.1.3. Remisja endoskopowa

W obydwu badaniach, w 12. tygodniu remisję endoskopową (definiowaną jako wynik skali SES-CD ≤ 4 i co najmniej 2-punktowe obniżenie wyniku w stosunku do wartości początkowej oraz brak wyniku > 1 w jakiegokolwiek domenie skali) osiągnęło istotnie statystycznie więcej chorych leczonych UPA 45 mg w porównaniu z PLC.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 37.
Częstość występowania remisji endoskopowej – porównanie UPA 45 mg vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 45 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
Remisja endoskopowa											
<i>U-EXCEED (EMA 2023)</i>	12 tyg.	Remisja endoskopowa	Ogółem	62 (19,1)	324	4 (2,3)	171	9,88 (3,53; 27,66)	0,17 (0,12; 0,22)	6 (5; 9)	TAK p<0,0001
<i>U-EXCEL (EMA 2023)</i>				101 (28,9)	350	13 (7,4)	176	5,09 (2,76; 9,36)	0,21 (0,15; 0,28)	5 (4; 7)	

* wartość podana przez autorów publikacji

3.12.1.4. Wygojenie błony śluzowej

W okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni, w obydwu analizowanych badaniach, wygojenie błony śluzowej, definiowane jako wynik 0 w podskali dotyczącej powierzchni z owrzodzeniem SES-CD (u chorych z początkowym wynikiem ≥ 1), raportowano statystycznie istotnie częściej w grupie UPA w porównaniu z PLC.

Należy podkreślić, że w badaniu *U-EXCEED* u żadnego chorego otrzymującego PLC nie raportowano wygojenia błony śluzowej, natomiast w badaniu *U-EXCEL* niemal 5-krotnie więcej chorych leczonych UPA osiągnęło ww. punkt końcowy w porównaniu z grupą kontrolną.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38.

Częstość występowania wygojenia błony śluzowej – porównanie UPA 45 mg vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 45 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
Wygojenie błony śluzowej⁴⁹											
<i>U-EXCEED</i> (ChPL Rinvoq®)	12 tyg.	Wygojenie błony śluzowej	Ogółem	55 (17,1)	322	0 (0,0)	171	5,58 (3,1; 10,06)	0,17 (0,13; 0,21)	6 (5; 8)	TAK p<0,001
<i>U-EXCEL</i> (ChPL Rinvoq®)				87 (24,9)	349	9 (5,2)	174	6,09 (2,98; 12,42)	0,20 (0,14; 0,25)	5 (4; 8)	

* wartość podana przez autorów publikacji

⁴⁹ n obliczone na podstawie odsetków podanych w publikacji, następnie % przeliczono ponownie z uzyskanych n

3.12.1.5. Odpowiedź na leczenie

W badaniach *U-EXCEED* oraz *U-EXCEL*, w 12. tygodniu odpowiedź na leczenie (definiowaną jako zmniejszenie wyniku o co najmniej 100 punktów w skali CDAI w stosunku do wartości wyjściowej) osiągnęło istotnie statystycznie więcej chorych leczonych UPA 45 mg w porównaniu z PLC. Niskie wartości parametru NNT wskazują na wysoką siłę analizowanej interwencji, a dodatkowo uzyskany wynik należy uznać za klinicznie istotny.

Szczegóły pokazano w poniższej tabeli.

Tabela 39.

Częstość występowania odpowiedzi klinicznej CR-100 na leczenie – porównanie UPA 45 mg vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 45 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź kliniczna											
<i>U-EXCEED (EMA 2023)</i>	12 tyg.	Odpowiedź kliniczna CR-100	Ogółem	164 (50,5)	324	47 (27,5)	171	2,70 (1,81; 4,04)	0,23 (0,15; 0,32)	5 (4; 7)	TAK p<0,0001*
<i>U-EXCEL (EMA 2023)</i>				198 (56,6)	350	66 (37,3)	176	2,17 (1,50; 3,15)	0,19 (0,10; 0,28)	6 (4; 10)	

* wartość podana przez autorów publikacji

3.12.1.6. Aktywność choroby

Stopień aktywności choroby mierzono za pomocą odsetka chorych, u których ustąpiły objawy pozajelitowe (EIMs).

Pomimo faktu, że w obydwu badaniach w 12. tygodniu leczenia całkowita liczba analizowanych chorych była niewielka, odnotowano tendencję do zmniejszenia EIMs w przypadku chorych, którzy otrzymywały UPA 45 mg w porównaniu z placebo. Różnice między grupami w obu badaniach nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40.
Częstość występowania zmniejszenia aktywności choroby – porównanie UPA 45 mg vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 45 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
Aktywność choroby											
<i>U-EXCEED</i> (EMA 2023)	12 tyg.	Redukcja objawów pozajelitowych	Ogółem	43 (32,8)	131	13 (21,7)	60	1,77 (0,86; 3,61)	0,11 (-0,02; 0,24)	n/d	NIE p=0,0833
<i>U-EXCEL</i> (EMA 2023)				43 (28,5)	151	16 (20,9)	78	1,54 (0,80; 2,97)	0,08 (-0,04; 0,19)	n/d	NIE p=0,1044

* wartość podana przez autorów publikacji

3.12.1.7. Częstość występowania hospitalizacji związanych z przebiegiem choroby

W badaniach *U-EXCEED* oraz *U-EXCEL* analizowano częstość hospitalizacji związanych z przebiegiem choroby w 12. tygodniu terapii. Była ona mniejsza w przypadku chorych, którzy otrzymywali UPA 45 mg w porównaniu z PLC. Różnica między grupami nie była jednak statystycznie istotna. .

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41.
Częstość wstępowania hospitalizacji – porównanie UPA 45 mg vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 45 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N			
Częstość hospitalizacji										
<i>U-EXCEED</i> (EMA 2023)	12 tyg.	Hospitalizacje	Ogółem	20 (6,2)	324	15 (8,8)	171	0,68 (0,34; 1,37)	-0,03 (-0,08; 0,02)	NIE p=0,2834
<i>U-EXCEL</i> (EMA 2023)				13 (3,7)	350	9 (5,1)	176	0,72 (0,30; 1,71)	-0,01 (-0,05; 0,02)	NIE p=0,4494

*wartość podana przez autorów publikacji

3.12.1.8. Jakość życia

Jakość życia w badaniu *U-EXCEED* i *U-EXCEL* oceniano z wykorzystaniem:

- kwestionariusza IBDQ, uwzględniającego istotne dla ChLC problemy natury biologicznej i psychospołecznej;
- kwestionariusza FACIT-F, oceniającego zmęczenie.

W przypadku obydwu kwestionariuszy dodatnia zmiana wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę jakości życia.

W 12. tyg. obserwacji badań *U-EXCEED* oraz *U-EXCEL* obserwowano poprawę średniego wyniku względem wartości początkowych w kwestionariuszach IBDQ oraz FACIT-F.

We wszystkich przypadkach wyniki były istotne statystycznie na korzyść badanej interwencji.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42.

Zmiana wyniku względem wartości początkowych w kwestionariuszach oceniających jakość życia – porównanie UPA 45 mg vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 45 mg		PLC		MD (95% CI)	IS**
				Średnia (SD)***	N	Średnia (SD)***	N		
Kwestionariusz IBDQ									
<i>U-EXCEED</i> (EMA 2023)	12 tyg.	Zmiana całkowitego wyniku IBDQ	Ogółem	46,0 (38,52)	324	21,6 (39,49)	171	24,40 (17,15; 31,65)*	TAK p<0,0001
<i>U-EXCEL</i> (EMA 2023)				46,3 (35,92)	350	24,4 (36,62)	176	21,90 (15,31; 28,49)^	
Kwestionariusz FACIT-F									
<i>U-EXCEED</i> (EMA 2023)	12 tyg.	Zmiana całkowitego wyniku FACIT-F	Ogółem	11,4 (12,42)	324	3,9 (12,68)	171	7,50 (5,17; 9,83)	TAK p<0,0001
<i>U-EXCEL</i> (EMA 2023)				11,3 (11,79)	350	5,0 (11,94)	176	6,30 (4,15; 8,45)^	

* zidentyfikowano rozbieżności między samodzielnie przeliczoną wartością MD, a wartością podaną w dokumencie *EMA 2023* (24,3 (17,2; 31,5)). Zgodnie z zasadami ekstrakcji w tabeli umieszczono parametry liczone samodzielnie

** wartość podana przez autorów publikacji

*** wartości SD obliczono samodzielnie na podstawie podanych w publikacji *EMA 2023* wartość SE

^zidentyfikowano nieznaczące rozbieżności między przedziałem ufności obliczonym samodzielnie a przedstawionym w dokumencie *EMA 2023*

3.12.2. Leczenie podtrzymujące – badanie *U-ENDURE*

Ocenę skuteczności leczenia podtrzymującego UPA w dawce 15 mg oraz 30 mg w porównaniu z PLC w populacji chorych z aktywną ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy odpowiedzieli na 12-tygodniową terapię indukcyjną UPA w dawce 45 mg przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania *U-ENDURE* (publikacja *EMA 2023* oraz uzupełniająco dane pochodzące z *ChPL Rinvoq®*).

Populację badania *U-ENDURE* stanowili chorzy, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na co najmniej jeden lek biologiczny oraz chorzy, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na konwencjonalne terapie, n leczenia biologicznego.

Wyniki przedstawiono dla populacji ogólnej, oraz dla równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych również dla podgrupy chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego i konwencjonalnego.

Okres obserwacji wynosił 52 tygodnie.

W załączniku 7.5 przedstawiono wyniki dotyczące częstości występowania odpowiedzi na leczenie w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie.

Ocenę skuteczności przedstawiono względem następujących punktów końcowych, które poddano w badaniu testowaniu hierarchicznemu:

- równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych:
 - remisja kliniczna w ocenie chorego (PROs);
 - odpowiedź endoskopowa;
- drugorzędowych i dodatkowych punktów końcowych:
 - remisja kliniczna CDAI;
 - odpowiedź kliniczna (CR-100);
 - remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
 - utrzymanie remisji klinicznej;
 - remisja endoskopowa;
 - głęboka remisja;
 - wygojenie błony śluzowej;

- aktywność choroby:
 - redukcja objawów pozajelitowych (EIM, ang. *extra-intestinal manifestation*);
- hospitalizacje związane z chorobą;
- jakość życia;
 - FACIT-F;
 - IBDQ.

Szczegóły przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.12.2.1. Remisja kliniczna

W 52. tygodniu leczenia podtrzymującego w badaniu *U-ENDURE* występowanie remisji klinicznej w populacji chorych ogółem na podstawie PROs oraz CDAI, raportowano istotnie statystycznie częściej w grupach chorych przyjmujących UPA 15 mg i UPA 30 mg w porównaniu do chorych otrzymujących PLC. Remisja kliniczna według PROs była pierwszorzędowym, a według CDAI drugorzędowym punktem końcowym w badaniu *U-ENDURE*. Uzyskane wyniki należy uznać za klinicznie istotne. Obserwowane w większości przypadków niskie wartości parametru NNT wskazują na wysoką siłę analizowanej interwencji.

Analogiczną przewagę interwencji badanej odnotowano w odniesieniu do osiągnięcia remisji klinicznej na podstawie PROs oraz na podstawie CDAI w subpopulacjach chorych, którzy nie stosowali kortykosteroidów, oraz tych, którzy zaprzestali stosowania kortykosteroidów po uprzednim ich otrzymywaniu na początku leczenia indukcyjnego – statystycznie istotnie lepsze wyniki raportowano w grupie UPA w obydwu dawkach w porównaniu z PLC.

Podobnie częściej raportowano wystąpienie głębokiej remisji, definiowanej jako remisja kliniczna i remisja endoskopowa oraz utrzymanie remisji klinicznej (zarówno na podstawie PROs, jak i CDAI) w grupach UPA 15 mg i 30 mg w porównaniu z PLC w czasie 52. tygodni leczenia podtrzymującego. Różnice między grupami UPA a PLC były znamienne statystycznie na korzyść analizowanej interwencji.

Uzyskane wartości NNT od 3 do 5 wskazują na wysoką skuteczność interwencji w obydwu dawkach i obydwu wariantach oceny ww. punktu końcowego. Jedynie w przypadku głębokiej remisji dla dawki UPA 15 mg uzyskano wartość NNT ≥ 10 (10 w przypadku oceny na podstawie CDAI, 12 w przypadku oceny na podstawie PROs), a w przypadku UPA 30 mg NNT dla głębokiej remisji uzyskano wartość 6 (ocena PROs).

W przypadku podgrup chorych wyróżnionych ze względu na wcześniejsze niepowodzenie lub brak niepowodzenia leczenia biologicznego, remisję kliniczną PROs raportowano częściej w grupach stosujących UPA w porównaniu z PLC. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść UPA z wyjątkiem wyniku dla grupy chorych z brakiem wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego stosujących UPA w dawce 15 mg (przewaga UPA nie była istotna statystycznie).

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 43.
Częstość występowania remisji klinicznej – porównanie UPA 15 mg vs PLC⁵⁰

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
Remisja kliniczna											
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Remisja kliniczna na podstawie PROs	Ogółem	60 (35,5)	169	24 (14,5)	165	3,23 (1,89; 5,52)	0,21 (0,12; 0,30)	5 (4; 9)	TAK p<0,0001
			Wolna od sterydów ⁵¹	59 (34,9)	169	24 (14,5)	165	3,15 (1,84; 5,39)	0,20 (0,11; 0,29)	5 (4; 10)	TAK p<0,0001
			Wolna od sterydów ⁵² , chorzy przyjmujący kortykosteroidy z powodu ChLC na początku leczenia indukcyjnego	24 (38,1)	63	3 (4,9)	61	11,90 (3,35; 42,24)	0,33 (0,20; 0,46)	4 (3; 5)	TAK p<0,0001
<i>U-ENDURE (ChPL Rinvoq®)⁵³</i>			Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego	40 (32,3)	124	11 (8,7)	126	4,98 (2,41; 10,27)	0,24 (0,14; 0,33)	5 (4; 8)	TAK
			Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego	20 (44,4)	45	13 (33,3)	39	1,60 (0,66; 3,89)	0,11 (-0,10; 0,32)	n/d	NIE
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Remisja CDAI	Ogółem	63 (37,3)	169	25 (15,2)	165	3,33 (1,96; 5,64)	0,22 (0,13; 0,31)	5 (4; 8)	TAK p<0,0001

⁵⁰ Różnice w odsetkach wynikają prawdopodobnie z zaokrąglenia

⁵¹ Niestosowanie steroidów w ChLC przez co najmniej 90 dni przed tygodniem 52.

⁵² Niestosowanie steroidów w ChLC przez co najmniej 90 dni przed tygodniem 52.

⁵³ n obliczono na podstawie % podanych w publikacji, następnie odsetki przeliczono ponownie z n

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
			Wolna od sterydów ⁵⁴	62 (36,7)	169	24 (14,5)	165	3,40 (2,00; 5,81)	0,22 (0,13; 0,31)	5 (4; 8)	TAK p<0,0001
			Wolna od sterydów ⁵⁵ , chorzy przyjmujący kortykosteroidy z powodu ChLC na początku leczenia indukcyjnego	25 (39,7)	63	3 (4,9)	61	12,72 (3,59; 45,09)	0,35 (0,22; 0,48)	3 (3; 5)	TAK p<0,0001
Głęboka remisja											
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Głęboka remisja na podstawie PROs	Ogółem	23 (13,6)	169	7 (4,2)	165	3,56 (1,48; 8,53)	0,09 (0,03; 0,15)	12 (7; 34)	TAK p=0,0011
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Głęboka remisja na podstawie CDAI		25 (14,8)	169	6 (3,6)**	165	4,60 (1,84; 11,53)	0,11 (0,05; 0,17)	10 (6; 20)	TAK p=0,0001
Utrzymanie remisji klinicznej											
<i>FORTIFY (Ferrante 2022)</i>	52 tyg.	Utrzymanie remisji klinicznej na podstawie PROs	Ogółem	53 (50,5)	105	20 (19,8)	101	4,13 (2,22; 7,68)	0,31 (0,18; 0,43)	4 (3; 6)	TAK p<0,0001

⁵⁴ Niestosowanie steroidów w ChLC przez co najmniej 90 dni przed tygodniem 52.

⁵⁵ Niestosowanie steroidów w ChLC przez co najmniej 90 dni przed tygodniem 52.

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Utrzymanie remisji klinicznej na podstawie CDAI		50 (49,5)	101	20 (21,3)**	94	3,63 (1,93; 6,81)	0,28 (0,15; 0,41)	4 (3; 7)	TAK p=0,0001

* wartość podana przez autorów publikacji

** różnice w odsetkach obliczanych samodzielnie a przedstawionych w dokumencie *EMA 2023* wynikają prawdopodobnie z zaokrąglenia

Tabela 44.

Częstość występowania remisji klinicznej – porównanie UPA 30 mg vs PLC⁵⁶

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 30 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
Remisja kliniczna											
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Remisja kliniczna na podstawie PROs	Ogółem	78 (46,4)	168	24 (14,5)	165	5,09 (3,00; 8,64)	0,32 (0,23; 0,41)	4 (3; 5)	TAK p<0,0001
			Wolna od sterydów ⁵⁷	75 (44,6)	168	24 (14,5)	165	4,74 (2,79; 8,04)	0,30 (0,21; 0,39)	4 (3; 5)	TAK p<0,0001
			Wolna od sterydów ⁵⁸ , chorzy przyjmujący kortykosteroidy z powodu ChLC na początku leczenia indukcyjnego	24 (38,1)	63	3 (4,9)	61	11,90 (3,35; 42,24)	0,33 (0,20; 0,46)	4 (3; 5)	TAK p<0,0001

⁵⁶ Różnice w odsetkach wynikają prawdopodobnie z zaokrąglenia

⁵⁷ Niestosowanie steroidów w ChLC przez co najmniej 90 dni przed tygodniem 52.

⁵⁸ Niestosowanie steroidów w ChLC przez co najmniej 90 dni przed tygodniem 52.

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 30 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>U-ENDURE (ChPL Rinvoq®)</i> ⁵⁹			Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego	55 (43,3)	127	11 (8,7)	126	7,99 (3,92; 16,26)	0,35 (0,25; 0,45)	3 (3; 4)	TAK
			Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego	24 (58,5)	41	13 (33,3)	39	2,82 (1,14; 7,02)	0,25 (0,04; 0,46)	4 (3; 25)	TAK
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Remisja CDAI	Ogółem	80 (47,6)	168	25 (15,2)	165	5,09 (3,02; 8,58)	0,32 (0,23; 0,42)	4 (3; 5)	TAK p<0,0001
			Wolna od sterydów ⁶⁰	78 (46,4)	168	24 (14,5)	165	5,09 (3,00; 8,64)	0,32 (0,23; 0,41)	4 (3; 5)	TAK p<0,0001
			Wolna od sterydów ⁶¹ , chorzy przyjmujący kortykosteroidy z powodu ChLC na początku leczenia indukcyjnego	25 (39,7)	63	3 (4,9)	61	12,72 (3,59; 45,09)	0,35 (0,22; 0,48)	3 (3; 5)	TAK p<0,0001
Głęboka remisja											
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Głęboka remisja na podstawie PROs	Ogółem	38 (22,6)	168	7 (4,2)	165	6,60 (2,85; 15,27)	0,18 (0,11; 0,25)	6 (4; 10)	TAK p<0,0001
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Głęboka remisja na podstawie CDAI		39 (23,2)	168	6 (3,6)**	165	8,01 (3,29; 19,52)	0,20 (0,13; 0,27)	5 (4; 8)	TAK p<0,0001

⁵⁹ n obliczono na podstawie % podanych w publikacji, następnie odsetki przeliczono ponownie z n

⁶⁰ Niestosowanie steroidów w ChLC przez co najmniej 90 dni przed tygodniem 52.

⁶¹ Niestosowanie steroidów w ChLC przez co najmniej 90 dni przed tygodniem 52.

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 30 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
Utrzymanie remisji klinicznej											
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Utrzymanie remisji klinicznej na podstawie PROs	Ogółem	63 (60,0)	105	20 (19,8)	101	6,08 (3,25; 11,36)	0,40 (0,28; 0,52)	3 (2; 4)	TAK p<0,0001
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Utrzymanie remisji klinicznej na podstawie CDAI		60 (65,2)	92	20 (21,3)**	94	6,94 (3,61; 13,35)	0,44 (0,31; 0,57)	3 (2; 4)	TAK p<0,0001

* wartość podana przez autorów publikacji

** różnice w odsetkach obliczanych samodzielnie a przedstawionych w dokumencie *EMA 2023* wynikają prawdopodobnie z zaokrąglenia

3.12.2.2. Odpowiedź endoskopowa

W 52. tyg. obserwacji odpowiedź endoskopową, będącą pierwszorzędownym punktem końcowym badania *U-ENDURE*, osiągnęło statystycznie istotnie więcej chorych zarówno w grupie UPA 15 mg, jak i UPA 30 mg w porównaniu z grupą PLC. Wartość NNT wynosiła 5 i 4 odpowiednio dla porównania UPA 15 mg vs PLC oraz UPA 30 mg, co świadczy o dużej sile interwencji. Uzyskane wyniki należy uznać za klinicznie istotne.

Istotne statystycznie wyniki na korzyść UPA 15 mg oraz UPA 30 mg raportowano również w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wcześniejsze niepowodzenie lub brak niepowodzenia leczenia biologicznego.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 45.
Częstość występowania odpowiedzi endoskopowej – porównanie UPA 15 mg vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź endoskopowa											
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Odpowiedź endoskopowa	Ogółem	47 (27,6)	169	12 (7,3)	165	4,91 (2,50; 9,67)	0,21 (0,13; 0,28)	5 (4; 8)	TAK p<0,0001
<i>U-ENDURE (ChPL Rinvoq®)⁶²</i>			Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego	29 (23,4)	124	5 (4,0)	126	7,39 (2,75; 19,81)	0,19 (0,11; 0,28)	6 (4; 10)	TAK
			Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego	18 (40,0)	45	7 (17,9)	39	3,05 (1,11; 8,39)	0,22 (0,03; 0,41)	5 (3; 34)	TAK

* wartość podana przez autorów publikacji

⁶² n obliczono na podstawie % podanych w publikacji, następnie odsetki przeliczono ponownie z n

Tabela 46.
Częstość występowanie odpowiedzi endoskopowej – porównanie UPA 30 mg vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 30 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź endoskopowa											
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>			Ogółem	67 (39,9) ⁶³	168	12 (7,3)	165	8,46 (4,36; 16,43)	0,33 (0,24; 0,41)	4 (3; 5)	TAK p<0,0001
<i>U-ENDURE (ChPL Rinvoq®)⁶⁴</i>	52 tyg.	Odpowiedź endoskopowa	Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego	50 (39,4)	127	5 (4,0)	126	15,71 (6,00; 41,15)	0,35 (0,26; 0,45)	3 (3; 4)	TAK
			Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego	18 (43,9)	41	7 (17,9)	39	3,58 (1,28; 9,96)	0,26 (0,07; 0,45)	4 (3; 15)	TAK

* wartość podana przez autorów publikacji

⁶³ W publikacji wskazano 40,1%, przyczyna rozbieżności nieznana

⁶⁴ n obliczono na podstawie % podanych w publikacji, następnie odsetki przeliczono ponownie z n

3.12.2.3. Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie, definiowaną jako zmniejszenie wskaźnika CDAI o ≥ 100 punktów względem wartości wyjściowej, w 52. tyg. obserwacji raportowano częściej dla UPA w obydwu dawkach w porównaniu z PLC. Różnice między grupami były znamienne statystycznie na korzyść badanej interwencji.

Uzyskane wartości NNT 4 i 3, odpowiednio dla porównania UPA 15 mg vs PLC oraz UPA 30 mg vs PLC, świadczą o wysokiej sile interwencji. Należy podkreślić, że uzyskane wyniki należy uznać za klinicznie istotne.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47.

Częstość występowania odpowiedzi klinicznej CR-100 na leczenie – porównanie UPA 15 mg vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź na leczenie											
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Odpowiedź kliniczna CR-100	Ogółem	70 (41,4)	169	25 (15,2)	165	3,96 (2,34; 6,69)	0,26 (0,17; 0,35)	4 (3; 6)	TAK p<0,0001

* wartość podana przez autorów publikacji

Tabela 48.

Częstość występowania odpowiedzi klinicznej CR-100 na leczenie – porównanie UPA 30 mg vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 30 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź na leczenie											
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Odpowiedź kliniczna CR-100	Ogółem	86 (51,2)	168	25 (15,2)	165	5,87 (3,48; 9,90)	0,36 (0,27; 0,45)	3 (3; 4)	TAK p<0,0001

* wartość podana przez autorów publikacji

3.12.2.4. Remisja endoskopowa

Remisję endoskopową zdefiniowano jako wynik skali SES-CD ≤ 4 i co najmniej 2-punktowe obniżenie wyniku w stosunku do wartości początkowej oraz brak wyniku > 1 w jakiegokolwiek domenie skali.

W 52. tyg. remisję endoskopową raportowano istotnie statystycznie częściej w grupach chorych stosujących UPA 15 mg i UPA 30 mg w porównaniu z PLC.

Zbieżne wyniki raportowano również w przypadku zastosowania bardziej rygorystycznej oceny wyniku SES-CD 0-2. Warto zaznaczyć, że także w tym przypadku różnice między grupami dla obydwu dawek UPA vs PLC były znamienne statystycznie na korzyść badanej interwencji.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49.
Częstość występowania remisji endoskopowej – porównanie UPA 15 mg vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
Remisja endoskopowa											
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Remisja endoskopowa	Ogółem	32 (18,9) ⁶⁵	169	9 (5,5)	165	4,05 (1,87; 8,78)	0,13 (0,07; 0,20)	8 (5; 15)	TAK p<0,0001
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>		Wynik SES-CD 0-2 ⁶⁶		19 (11,2)	169	5 (3,0)	165	4,05 (1,48; 11,13)	0,08 (0,03; 0,14)	13 (8; 34)	TAK p=0,0018

* wartość podana przez autorów publikacji

Tabela 50.
Częstość występowanie remisji endoskopowej – porównanie UPA 30 mg vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 30 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
Remisja endoskopowa											
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Remisja endoskopowa	Ogółem	48 (28,6)	168	9 (5,5)	165	6,93 (3,27; 14,69)	0,23 (0,15; 0,31)	5 (4; 7)	TAK p<0,0001
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>		Wynik SES-CD 0-2 ⁶⁷		36 (21,4)	168	5 (3,0)	165	8,73 (3,33; 22,87)	0,18 (0,12; 0,25)	6 (4; 9)	TAK p≤0,0001

* wartość podana przez autorów publikacji

⁶⁵ w publikacji wskazano, 19,1%, przyczyna rozbieżności nieznana

⁶⁶ n obliczono na podstawie % podanych w publikacji

⁶⁷ n obliczono na podstawie % podanych w publikacji

3.12.2.1. Wygojenie błony śluzowej

Wygojenie błony śluzowej definiowano jako wynik 0 w podskali dotyczącej powierzchni z owrzodzeniem SES-CD (u chorych z początkowym wynikiem ≥ 1).

W okresie obserwacji wynoszącym 52. tyg. wygojenie błony śluzowej raportowano statystycznie istotnie częściej w grupach chorych stosujących UPA 15 mg i UPA 30 mg w porównaniu z PLC.

Warto podkreślić, że przewaga UPA w dawce 15 mg nad PLC była ponad 3-krotnie większa, natomiast w przypadku UPA 30 mg ponad 5-krotnie większa w porównaniu z PLC.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 51.

Częstość występowania wygojenia błony śluzowej – porównanie UPA 15 mg vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
Wygojenie błony śluzowej											
<i>U-ENDURE (ChPL Rinvoq®)</i>	52 tyg.	Wygojenie błony śluzowej	Ogółem ⁶⁸	22 (13,2)	167	7 (4,3)	164	3,40 (1,41; 8,20)	0,09 (0,03; 0,15)	12 (7; 34)	TAK p<0,001

* wartość podana przez autorów publikacji, nominalna wartość p

Tabela 52.

Częstość występowanie wygojenia błony śluzowej – porównanie UPA 30 mg vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 30 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
Wygojenie błony śluzowej											
<i>U-ENDURE (ChPL Rinvoq®)</i>	52 tyg.	Wygojenie błony śluzowej	Ogółem ⁶⁹	41 (24,4)	168	7 (4,3)	164	7,24 (3,14; 16,69)	0,20 (0,13; 0,27)	5 (4; 8)	TAK p<0,001

* wartość podana przez autorów publikacji, nominalna wartość p

⁶⁸ n obliczone na podstawie % podanych w publikacji, a następnie odsetki przeliczono ponownie z n

⁶⁹ n obliczone na podstawie % podanych w publikacji, a następnie odsetki przeliczono ponownie z n

3.12.2.2. Aktywność choroby

Ocenę zmniejszenia aktywności choroby w czasie leczenia podtrzymującego przedstawiono dla populacji chorych, u których występowały objawy pozajelitowe na początku leczenia indukcyjnego. Aktywność choroby definiowano jako częstość ustąpienia objawów pozajelitowych (EIMs).

Zmniejszenie aktywności choroby raportowano częściej zarówno dla UPA 15 mg, jak i UPA 30 mg w porównaniu z PLC. Mimo, że zmniejszenie aktywności choroby w grupie UPA 15 mg występowało niemal dwukrotnie częściej niż u chorych leczonych PLC, różnica pomiędzy grupami nie była znamienne statystycznie. Istotność statystyczną wykazano natomiast w przypadku porównania UPA 30 mg względem PLC. Wartość parametru NNT świadczy o wysokiej sile analizowanej interwencji.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 53.
Częstość występowania zmniejszenia aktywności choroby – porównanie UPA 15 mg vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
Aktywność choroby											
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Redukcja objawów pozajelitowych ⁷⁰	Ogółem	15 (24,6)	61	10 (15,2)	66	1,83 (0,75; 4,45)	0,09 (-0,04; 0,23)	n/d	NIE p=0,1476

* wartość podana przez autorów publikacji

Tabela 54.
Częstość występowania zmniejszenia aktywności choroby – porównanie UPA 30 mg vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 30 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
Aktywność choroby											
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Redukcja objawów pozajelitowych ⁷¹	Ogółem	26 (35,6)	73	10 (15,2)	66	3,10 (1,36; 7,08)	0,20 (0,06; 0,34)	5 (3; 17)	TAK p=0,0007

* wartość podana przez autorów publikacji

⁷⁰ Populacja ITT1, chorzy u których występowały objawy pozajelitowe na początku leczenia indukcyjnego

⁷¹ Populacja ITT1, chorzy u których występowały objawy pozajelitowe na początku leczenia indukcyjnego

3.12.2.3. Częstość występowania hospitalizacji związanych z przebiegiem choroby

W czasie leczenia podtrzymującego oceniano również częstość hospitalizacji związanych z przebiegiem choroby, które zostały przedstawione jako średni wskaźnik hospitalizacji skorygowany o ekspozycję na leczenie.

W okresie 52. tyg. niższe skorygowane wskaźniki hospitalizacji raportowano dla grup chorych stosujących UPA, jednakże różnice między grupami UPA a PLC nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 55.
Średni skorygowany wskaźnik częstości hospitalizacji – porównanie UPA 15 mg vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 15 mg		PLC		MD (95% CI)	IS*
				Średnia LS (SD)	N	Średnia LS (SD)	N		
Skorygowany wskaźnik występowania hospitalizacji									
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Hospitalizacje ⁷²	Ogółem	11,22 (b/d)	169	12,0 (b/d)	165	-0,78 (b/d)	NIE p=0,8742

* wartość podana przez autorów publikacji

Tabela 56.
Średni skorygowany wskaźnik częstości hospitalizacji – porównanie UPA 30 mg vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 30 mg		PLC		MD (95% CI)	IS*
				Średnia LS (SD)	N	Średnia LS (SD)	N		
Skorygowany wskaźnik występowania hospitalizacji									
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Hospitalizacje ⁷³	Ogółem	7,83 (b/d)	168	12,0 (b/d)	165	-4,17 (d/b)	NIE p=0,3570

* wartość podana przez autorów publikacji

⁷² wskaźnik skorygowany o ekspozycję

⁷³ wskaźnik skorygowany o ekspozycję

3.12.2.4. Jakość życia

Jakość życia w badaniu *U-EXCEED* oceniano z wykorzystaniem:

- kwestionariusza IBDQ;
- kwestionariusza FACIT-F.

W przypadku obydwu kwestionariuszy dodatnia zmiana wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę jakości życia.

W 52. tyg. obserwacji zarówno w grupie UPA 15 mg, jak i UPA 30 mg raportowano wyższą średnią zmianę całkowitego wyniku kwestionariusza IBDQ względem wartości początkowych w porównaniu z PLC, co oznacza poprawę jakości życia chorych. Różnice między grupami UPA i PLC były znamienne statystycznie na korzyść badanej interwencji.

Zbieżne wyniki raportowano również w przypadku kwestionariusza FACIT-F. Obserwowano wyższą średnią zmianę całkowitego wyniku dla grup UPA w porównaniu z PLC, przy czym znamienne statystycznie różnicę raportowano dla porównania UPA 30 mg vs PLC.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 57.

Zmiana wyniku względem wartości początkowych w kwestionariuszach oceniających jakość życia – porównanie UPA 15 mg vs PLC⁷⁴

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 15 mg		PLC		MD (95% CI)	IS*
				Średnia LS (SD)	N	Średnia LS (SD)	N		
Kwestionariusz IBDQ									
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Zmiana całkowitego wyniku IBDQ	Ogółem	59,3 (28,44)	78	46,4 (25,74)	41	12,90 (2,80; 23,00)	TAK p=0,003 3
Kwestionariusz FACIT-F									
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Zmiana całkowitego wyniku FACIT-F	Ogółem	14,3 (9,27)	78	12,0 (8,47)	40	2,30 (-1,03; 5,63)	NIE p=0,114 9

* wartość podana przez autorów publikacji

Tabela 58.

Zmiana wyniku względem wartości początkowych w kwestionariuszach oceniających jakość życia – porównanie UPA 30 mg vs PLC⁷⁵

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 30 mg		PLC		MD (95% CI)	IS*
				Średnia LS (SD)	N	Średnia LS (SD)	N		
Kwestionariusz IBDQ									
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Zmiana całkowitego wyniku IBDQ	Ogółem	64,5 (30,54)	94	46,4 (25,74)	41	18,10 (8,09; 28,11)	TAK p<0,000 1

⁷⁴ Wartości SD obliczono samodzielnie w oparciu o SE podane w publikacji

⁷⁵ Wartości SD obliczono samodzielnie w oparciu o SE podane w publikacji

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 30 mg		PLC		MD (95% CI)	IS*
				Średnia LS (SD)	N	Średnia LS (SD)	N		
Kwestionariusz FACIT-F									
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Zmiana całkowitego wyniku FACIT-F	Ogółem	16,1 (9,89)	94	12,0 (8,47)	40	4,10 (0,80; 7,40)	TAK p=0,003 9

* wartość podana przez autorów publikacji

3.12.3. Długookresowe dane dotyczące skuteczności UPA – badanie *U-ENDURE OLE*

Ocenę skuteczności kontynuacji terapii UPA stosowanej u chorych z ChLC, przeprowadzono na podstawie wyników badania *U-ENDURE OLE* (dokument *EMA 2023*).

Chorzy, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną w 12. tygodniu leczenia UPA w dawce 45 mg oraz zostali ponownie przydzieleni do otrzymywania UPA w dawce 15 mg lub 30 mg w ramach leczenia podtrzymującego mogli wziąć udział w trwającym otwartym badaniu prowadzonym w celu długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia UPA.

W związku z tym, że badanie to jest badaniem trwającym, zgromadzono dane wyłącznie dla 91 chorych – w momencie odcięcia danych większość chorych nie przekroczyła 196 tygodni obserwacji, a więc dokonanie oceny skuteczności dla większej liczby chorych nie było możliwe.

Na podstawie dokumentu *EMA 2023* stwierdzono, że skuteczność UPA obserwowana w 52. tygodniu terapii u większości chorych utrzymywała się do 100. tygodnia leczenia. Należy zatem wnioskować, że uzyskany w czasie 52 tygodni efekt terapeutyczny jest trwały.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 59.
Częstość występowania remisji klinicznej na podstawie badania *U-ENDURE OLE* – porównanie UPA vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		UPA 30 mg	
			n (%)	N	n (%)	N
<i>U-ENDURE OLE</i> (<i>EMA 2023</i>)	100 tyg.	Remisja kliniczna na podstawie PROs	32 (84,2)*	38	39 (73,6)*	53

*95% CI: 72,6; 95,8

**95% CI: 61,7; 85,5

3.13. Ocena bezpieczeństwa UPA vs PLC – leczenie indukcyjne

3.13.1. Leczenie indukcyjne – badania *U-EXCEED* i *U-EXCEL*

Analizę bezpieczeństwa upadacytynibu w porównaniu z placebo w populacji chorych na ChLC przedstawiono łącznie na podstawie wyników randomizowanych badań *U-EXCEL* i *U-EXCEED* zawartych w publikacji *EMA 2023*.

Wyniki przedstawiono dla ogólnej populacji chorych z obu badań dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni, w postaci częstości występowania zdarzeń oraz częstości występowania zdarzeń skorygowanych o ekspozycję⁷⁶. W dokumencie *EMA 2023* zdarzenia niepożądane przedstawione w okresie leczenia indukcyjnego określono jako zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE).

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- działania niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia;
- zdarzenia niepożądane możliwie związane z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania;
- zdarzenia niepożądane.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.13.1.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W 12. tyg. leczenia w grupie UPA wystąpił 1 zgon, natomiast w grupie PLC nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Należy jednak podkreślić, że zgon nastąpił >30 dni po przyjęciu

⁷⁶ pacjentolata definiowano jako sumaryczny czas działania leku w 12-tygodniowym okresie indukcji u wszystkich chorych, znormalizowaną przez 365,25 i zaokrągloną do jednego miejsca po przecinku

ostatniej dawki UPA. Należy podkreślić, że w żadnej z analizowanych grup nie raportowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie UPA i PLC była porównywalna i wynosiła odpowiednio 65,1% oraz 62,2%. Także ciężkie zdarzenia niepożądane występowały w obydwu grupach ze zbliżoną częstością (8,0% w grupie UPA i 8,4% w grupie PLC). Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

U większego odsetka chorych w grupie PLC (5,5%) w porównaniu do grupy UPA (4,9%) raportowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Analogiczną zależność obserwowano w przypadku zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia (8,5% w grupie UPA, 10,1% w grupie PLC). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W grupie UPA częstość występowania zdarzeń niepożądanych możliwie związanych z leczeniem była znamienne statystycznie wyższa niż w grupie PLC i wynosiła odpowiednio 32,9% oraz 22,5%.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60.
Profil bezpieczeństwa ogółem – porównanie UPA 45 mg vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 45 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zgony[^]										
<i>U-EXCEL, U-EXCEED (EMA 2023)</i>	12 tyg.	Zgony	1 (0,1) ^{^^}	674	0 (0,0)	347	4,55 (0,07; 285,07)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane										
<i>U-EXCEL, U-EXCEED (EMA 2023)</i>	12 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	439 (65,1)	674	216 (62,2)	347	1,13 (0,87; 1,48)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE
		Zdarzenia niepożądane związane z COVID-19*	5 (0,7)		1 (0,3)		2,59 (0,30; 22,22)	0,005 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
<i>U-EXCEL, U-EXCEED (EMA 2023)</i>	12 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane	54 (8,0)	674	29 (8,4)	347	0,96 (0,60; 1,53)	-0,004 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia										
<i>U-EXCEL, U-EXCEED (EMA 2023)</i>	12 tyg.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	33 (4,9)	674	19 (5,5)	347	0,89 (0,50; 1,59)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia										
<i>U-EXCEL, U-EXCEED (EMA 2023)</i>	12 tyg.	Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia	57 (8,5)	674	35 (10,1)	347	0,82 (0,53; 1,28)	-0,02 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 45 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane możliwe związane z leczeniem										
<i>U-EXCEL, U-EXCEED (EMA 2023)</i>	12 tyg.	Zdarzenia niepożądane możliwe związane z leczeniem ⁷⁷	222 (32,9)	674	78 (22,5)	347	1,69 (1,26; 2,28)	0,10 (0,05; 0,16)	10 (6; 20)	TAK
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu										
<i>U-EXCEL, U-EXCEED (EMA 2023)</i>	12 tyg.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	0 (0,0)	674	0 (0,0)	347	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,005; 0,005)	n/d	NIE

*termin obejmuje chorych z covid-19 i covid-19 z zapaleniem płuc zgłoszonych w badaniach

^termin obejmuje zarówno zgony związane z leczeniem, jak i niezwiązane z leczeniem

^^zgon nastąpił >30 dni po przyjęciu ostatniej dawki UPA

⁷⁷ jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, co do których istnieje uzasadniona możliwość, że są związane z badanym lekiem (według oceny badacza)

Wyniki dotyczące ogólnego profilu bezpieczeństwa przedstawiono również na podstawie zdarzeń niepożądanych na 100 pacjentolat. Są one zgodne z wynikami przedstawionymi powyżej.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 61.
Profil bezpieczeństwa ogółem w przeliczeniu na 100 pacjentolat – porównanie UPA 45 mg vs PLC

	PC_IND Analysis Set	
	Placebo (N = 347) (PY = 75.7)	UPA 45 mg (N = 674) (PY = 151.0)
EAER		E (E/100 PY)
Any AE	593 (783.3)	1308 (866.1)
COVID-19 AE ^a	1 (1.3)	5 (3.3)
Any SAE	38 (50.2)	69 (45.7)
Any AE leading to discontinuation of study drug	20 (26.4)	55 (36.4)
Any severe AE	45 (59.4)	76 (50.3)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug ^b	162 (214.0)	522 (345.6)
Any AE leading to death	0	0
EAIR		n/PY (n/100 PY)
Deaths ^c	0/75.7	1/151.5 (0.7) ^d

Źródło: EMA 2023

3.13.1.2. Działania niepożądane

Do najczęstszych działań niepożądanych należały: zakażenie górnych dróg oddechowych (12,9% w grupie UPA i 8,1% w grupie PLC), niedokrwistość (7,4% w grupie UPA, 5,5% w grupie PLC) oraz trądzik (6,2% w grupie UPA oraz 1,7% w grupie PLC). Zakażenia górnych dróg oddechowych i trądzik odnotowano z istotnie statystyczną wyższą częstością w grupie UPA w porównaniu z PLC, natomiast w przypadku niedokrwistości różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Istotne statystycznie różnice między grupami odnotowano również w przypadku grypy, zakażenia wirusem *H. Zoster*, zapalenia mieszków włosowych, zapalenia oskrzeli, neutropenii, hipercholesterolemii i zwiększonej aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi. Należy jednak podkreślić, że działania te odnotowano w grupie UPA z częstością nie wyższą niż 3%.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 62.
Częstość występowania działań niepożądanych – porównanie UPA 45 mg vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 45 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
U-EXCEL, U-EXCEED (EMA 2023)	12 tyg.	Zakażenie górnych dróg oddechowych (termin zbiorczy)	87 (12,9)	674	28 (8,1)	347	1,69 (1,08; 2,64)	0,05 (0,01; 0,09)	20 (11; 100)	TAK
		Grypa	20 (3,0)		2 (0,6)		5,28 (1,23; 22,70)	0,02 (0,01; 0,04)	50 (25; 100)	TAK
		Zakażenie wirusem <i>H. Simplex</i> (termin zbiorczy)	18 (2,7)		4 (1,2)		2,35 (0,79; 7,01)	0,02 (-0,001; 0,03)	n/d	NIE
		Zakażenie wirusem <i>H. Zoster</i>	15 (2,2)		0 (0,0)		4,65 (1,58; 13,62)	0,02 (0,01; 0,03)	50 (33; 100)	TAK
		Zapalenie mieszków włosowych	9 (1,3)		1 (0,3)		4,68 (0,59; 37,11)	0,01 (0,0001; 0,02)	100 (50; 10 000)	TAK
		Zapalenie oskrzeli (termin zbiorczy)	6 (0,9)		0 (0,0)		4,58 (0,84; 24,92)	0,01 (0,001; 0,02)	100 (50; 1 000)	TAK
		Zapalenie płuc (termin zbiorczy)	5 (0,7)		1 (0,3)		2,59 (0,30; 22,22)	0,005 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
		Kandydoza jamy ustnej	5 (0,7)		0 (0,0)		4,58 (0,72; 29,22)	0,01 (-0,0004; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
U-EXCEL, U-EXCEED (EMA 2023)	12 tyg.	Niedokrwistość	50 (7,4)	674	19 (5,5)	347	1,38 (0,80; 2,39)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		Neutropenia	14 (2,1)		1 (0,3)		7,34 (0,96; 56,05)	0,02 (0,01; 0,03)	50 (33; 100)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 45 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
<i>U-EXCEL, U-EXCEED (EMA 2023)</i>	12 tyg.	Hipercholesterolemia (termin zbiorczy)	7 (1,0)	674	0 (0,0)	347	4,59 (0,96; 22,03)	0,01 (0,002; 0,02)	100 (50; 500)	TAK
		Hiperlipidemia (termin zbiorczy)	3 (0,4)		0 (0,0)		4,56 (0,42; 49,86)	0,005 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
<i>U-EXCEL, U-EXCEED (EMA 2023)</i>	12 tyg.	Trądzik (termin zbiorczy)	42 (6,2)	674	6 (1,7)	347	3,78 (1,59; 8,97)	0,05 (0,02; 0,07)	20 (14; 50)	TAK
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>U-EXCEL, U-EXCEED (EMA 2023)</i>	12 tyg.	Gorączka	28 (4,2)	674	9 (2,6)	347	1,63 (0,76; 3,49)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
<i>U-EXCEL, U-EXCEED (EMA 2023)</i>	12 tyg.	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	20 (3,0)	674	4 (1,2)	347	2,62 (0,89; 7,73)	0,02 (0,001; 0,04)	50 (25; 1 000)	TAK

3.13.1.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Do ciężkich zdarzeń niepożądanych zaliczono pogorszenie choroby Leśniowskiego Crohna oraz ropień odbytu. Częstość występowania pogorszenia choroby Leśniowskiego Crohna była dwukrotnie niższa w grupie UPA, jednak nie wykazano istotności statystycznej dla porównania względem PLC. Ropień odbytu występował z porównywalną, bardzo niską częstością w obydwu analizowanych grupach.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 63.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – porównanie UPA 45 mg vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 45 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
U-EXCEL, U-EXCEED (EMA 2023)	12 tyg.	Pogorszenie ChLC	14 (2,1)	674	15 (4,3)	347	0,47 (0,22; 0,98)	-0,02 (-0,05; 0,00)	n/d	NIE
		Ropień odbytu	3 (0,4)		3 (0,9)		0,51 (0,10; 2,55)	-0,004 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE

3.13.1.4. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

W dokumencie *EMA 2023* jako zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania wskazano: zakażenia, zaburzenia wątroby, niedokrwistość, neutropenię, limfopenię, zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej (CPK), zaburzenia czynności nerek, orzeczoną perforację jelit, nowotwory, orzeczone MACE, orzeczoną żylną chorobę zakrzepowo-zatorową oraz złamania.

Do analizowanych zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania z kategorii zakażeń należały ciężkie zakażenia, gruźlica oraz zakażenie wirusem *Herpes Zoster*.

W fazie indukcji odsetek chorych z ciężkimi zakażeniami był podobny w grupie UPA i PLC (odpowiednio 1,9% i 1,7%). Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zakażeniami były zakażenia żołądkowo-jelitowe, w tym ropień ściany brzucha, ropień odbytu, ropień okrężnicy, ropień odbytnicy i ropień zaotrzewnowy. U 1 chorego w każdej leczonej grupie wystąpiło ciężkie zakażenie, które doprowadziło do przerwania leczenia badanym lekiem.

Ponadto u żadnego chorego nie zgłoszono aktywnej gruźlicy.

W grupie UPA odsetek chorych, u których wystąpiło zakażenie *Herpes Zoster* wyniósł 2,2%, natomiast w grupie PLC u żadnego chorego nie zgłoszono zakażenia *Herpes Zoster*. Wśród zgłoszonych przypadków jeden przypadek w grupie UPA był o ciężkim nasileniu, natomiast nie zgłoszono ciężkich przypadków. Trzy zdarzenia związane z zakażeniem *Herpes Zoster* doprowadziły do odstawienia badanego leku, a 10 zdarzeń doprowadziło do przerwania przyjmowania badanego leku. Spośród 15 przypadków zakażenia *Herpes Zoster*, 8 (53,3%) dotyczyło 1 dermatomu, 5 (33,3%) dotyczyło 2 dermatomów, a 3 (20,0%) obejmowało ≥ 3 dermatomy. Żaden z przypadków zakażenia *Herpes Zoster* nie dotyczył zajęcia pozaskórnego ani ocznego.

Jak wskazano w *EMA 2023*, dwóch chorych w grupie UPA 45 mg i jeden w grupie PLC przerwało stosowanie leku w badaniu z powodu TEAE w postaci zaburzeń czynności wątroby. Nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami czynności wątroby. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dotyczące zaburzeń czynności wątroby miały głównie łagodne lub umiarkowane nasilenie.

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny stopnia 3 oraz niedokrwistość raportowano częściej w grupie UPA 45 mg w porównaniu z grupą PLC. Większość zdarzeń niepożądanych dotyczących niedokrwistości była łagodna lub umiarkowana.

Neutropenię raportowano częściej w grupie UPA 45 mg w porównaniu z grupą PLC. Wszystkie zdarzenia niepożądane miały łagodne lub umiarkowane nasilenie i żaden z chorych nie przerwał badania z ich powodu.

Zmniejszenie liczby limfocytów 4 stopnia raportowano u jednego chorego z grupy PLC i nie raportowano u chorych z grupy UPA. Limfopenia występowała częściej w grupie PLC w porównaniu z grupą UPA (odpowiednio 2,3% vs 1,6%). Większość zdarzeń niepożądanych związanych z limfopenią miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej obserwowano częściej w grupie UPA w porównaniu z PLC. Większość zdarzeń niepożądanych związanych z podwyższeniem fosfokinazy kreatynowej była o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym, a żadne zdarzenie nie było ciężkie lub nie prowadziło do przerwania stosowania badanego leku. Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 2 zgłaszano z podobną częstością w grupie UPA 45 mg (1,5%) i PLC (0,9%).

W dokumencie *EMA 2023* nie przedstawiono danych liczbowych dla grup badanej i kontrolnej w odniesieniu do następujących AESI: orzeczona perforacja jelit, orzeczona żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, nowotwory oraz złamania, a więc zgodnie z zasadami ekstrakcji, ww. punkty końcowe nie były możliwe do wyekstrahowania. Podano jedynie informację, zgodnie z którą orzeczoną perforację przewodu pokarmowego obserwowano u 1 chorego z grupy UPA 45 mg oraz u 3 chorych, którzy najpierw przyjmowali PLC a następnie UPA. U tych 4 chorych występowała aktywna lub ciężka postać ChLC w momencie perforacji przewodu pokarmowego. Wszystkie zdarzenia niepożądane były ciężkie, o ciężkim nasileniu, uznane przez badacza za mające uzasadnioną możliwość związku z badanym lekiem i doprowadziły do przerwania udziału w badaniu. Nie raportowano wystąpienia nowotworów oraz orzeczonej żylną choroby zakrzepowo-zatorowej.

Dodatkowo, jak wskazano w publikacji *EMA 2023*, częstość występowania AESI była porównywalna pomiędzy grupami chorych z brakiem i po niepowodzeniu leczenia biologicznego. Ciężkie zakażenia raportowano częściej w grupie po niepowodzeniu leczenia biologicznego w porównaniu z grupą chorych bez wcześniejszego leczenia biologicznego, natomiast w przypadku niedokrwistości i neutropenii zaobserwowano odwrotną sytuację.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 64.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania – porównanie UPA 45 mg vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 45 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zakażenia										
U-EXCEL, U-EXCEED (EMA 2023)	12 tyg.	Ciężkie zakażenia ogółem ⁷⁸	13 (1,9)	674	6 (1,7)	347	1,12 (0,42; 2,97)	0,002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Ropień odbytu	3 (0,4)		3 (0,9)		0,51 (0,10; 2,55)	-0,004 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Ciężkie zakażenie, prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,1)		1 (0,3)		0,51 (0,03; 8,24)	-0,001 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
Gruźlica										
U-EXCEL, U-EXCEED (EMA 2023)	12 tyg.	Gruźlica	0 (0,0)	674	0 (0,0)	347	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,005; 0,005)	n/d	NIE
Zakażenia wirusem <i>Herpes Zoster</i>⁷⁹										
U-EXCEL, U-EXCEED (EMA 2023)	12 tyg.	Zakażenia wirusem <i>Herpes Zoster</i> ogółem	15 (2,2)	674	0 (0,0)	347	4,65 (1,58; 13,62)	0,02 (0,01; 0,03)	50 (33; 100)	TAK
		Ciężkie zakażenie wirusem <i>Herpes Zoster</i>	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,005; 0,005)	n/d	NIE
		Zakażenie wirusem <i>Herpes Zoster</i> o ciężkim nasileniu	1 (0,1)		0 (0,0)		4,55 (0,07; 285,07)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE

⁷⁸ n obliczone na podstawie % podanych w publikacji

⁷⁹ spośród 15 przypadków zakażenia *Herpes Zoster*, 8 (53,3%) dotyczyło 1 dermatomu, 5 (33,3%) dotyczyło 2 dermatomów, a 3 (20,0%) obejmowało ≥3 dermatomy. Żaden z przypadków zakażenia *Herpes Zoster* nie dotyczył zajęcia pozaskórnego ani ocznego.

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 45 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia serca										
<i>U-EXCEL, U-EXCEED (EMA 2023)</i>	12 tyg.	Orzeczone MACE	0 (0,0)	674	1 (0,3) ⁸⁰	347	0,05 (0,001; 3,31)	-0,003 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
<i>U-EXCEL, U-EXCEED (EMA 2023)</i>	12 tyg.	Zaburzenia czynności wątroby prowadzące do przerwania leczenia	2 (0,3)	674	1 (0,3)	347	1,03 (0,09; 11,40)	0,0001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
<i>U-EXCEL, U-EXCEED (EMA 2023)</i>	12 tyg.	Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej*	20 (3,0)	674	4 (1,2)	347	2,62 (0,89; 7,73)	0,02 (0,001; 0,04)	50 (25; 1 000)	TAK
		Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 2.*	10 (1,5)		3 (0,9)		1,73 (0,47; 6,32)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

* n obliczono na podstawie odsetków podanych w publikacji, a następnie na podstawie uzyskanych n ponownie obliczono odsetki

Poszczególne rodzaje złamań obserwowano u pojedynczych chorych leczonych UPA.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

⁸⁰ orzeczone inne zdarzenie sercowo-naczyniowe (przemijający atak niedokrwienny)

Tabela 65.
Częstość występowania złamań w przeliczeniu na 100 pacjentolat – porównanie UPA vs PLC

MedDRA 24.0 Preferred Term	PC_IND Analysis Set		45_IND Analysis Set
	Placebo (N = 347) n (%) [SSA %]	UPA 45 mg (N = 674) n (%) [SSA %]	UPA 45 mg (N = 938) n (%)
Ankle fracture	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.1)
Femoral neck fracture	0	0	1 (0.1)
Fibula fracture	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.1)
Radius fracture	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.1)
Spinal compression fracture	0	0	1 (0.1)
Wrist fracture	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.1)

Note: Subjects were counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Źródło: EMA 2023

3.13.1.5. Zdarzenia niepożądane

Jak wskazano w dokumencie *EMA 2023*, do najczęstszych kategorii zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia według klasyfikacji układów i narządów należały: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia tkanki podskórnej oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej.

Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych była istotnie statystycznie wyższa w grupie UPA niż w grupie PLC. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej wystąpiły u większego odsetka chorych w grupie UPA niż w grupie PLC, a różnice między grupami były istotne statystycznie w obydwu przypadkach na korzyść interwencji. Zaburzenia tkanki podskórnej występowały z porównywalną częstością w obydwu grupach.

Najczęściej zgłaszanymi TEAE ($\geq 5,0\%$ chorych) były trądzik, zapalenie nosogardzieli, niedokrwistość i ból głowy w grupie otrzymującej UPA oraz pogorszenie choroby, ból stawów i niedokrwistość w grupie otrzymującej PLC.

Istotne statystycznie różnice na korzyść badanej interwencji raportowano dla pogorszenia ChLC oraz bólu stawów, natomiast na korzyść PLC dla trądziku.

Dodatkowo jak wskazano w dokumencie *EMA 2023* częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem jak i w zależności od ich podkategorii była wyższa u chorych po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia biologicznego w porównaniu z grupą chorych bez niepowodzenia leczenia biologicznego.

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły z częstością $\geq 5\%$ w jednej lub obu grupach.

Tabela 66.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – porównanie UPA 45 mg vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 45 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
U-EXCEL, U-EXCEED (EMA 2023)	12 tyg.	Ogółem*	203 (30,1)	674	63 (18,2)	347	1,94 (1,41; 2,67)	0,12 (0,07; 0,17)	NNH=8 (5; 14)	TAK
		Zapalenie nosogardzieli	39 (5,8)		11 (3,2)		1,88 (0,95; 3,71)	0,03 (0,001; 0,05)	NNH=33 (20; 1 000)	TAK
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
U-EXCEL, U-EXCEED (EMA 2023)	12 tyg.	Niedokrwistość	38 (5,6)	674	18 (5,2)	347	1,09 (0,61; 1,94)	0,005 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
U-EXCEL, U-EXCEED (EMA 2023)	12 tyg.	Ból głowy	35 (5,2)	674	16 (4,6)	347	1,13 (0,62; 2,08)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
U-EXCEL, U-EXCEED (EMA 2023)	12 tyg.	Ogółem*	171 (25,4)	674	110 (31,7)	347	0,73 (0,55; 0,97)	-0,06 (-0,12; -0,004)	NNT=17 (9; 250)	TAK
		Pogorszenie ChLC	33 (4,9)		41 (11,8)		0,38 (0,24; 0,62)	-0,07 (-0,11; -0,03)	NNT=15 (10; 34)	TAK
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
U-EXCEL, U-EXCEED (EMA 2023)	12 tyg.	Ogółem*	105 (15,6)	674	40 (11,5)	347	1,42 (0,96; 2,09)	0,04 (-0,003; 0,08)	n/d	NIE
		Trądzik	39 (5,8)		5 (1,4)		4,20	0,04	NNH=25 (14; 50)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 45 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
							(1,64; 10,76)	(0,02; 0,07)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
<i>U-EXCEL, U-EXCEED (EMA 2023)</i>	12 tyg.	Ogółem*	56 (8,3)	674	50 (14,4)	347	0,54 (0,36; 0,81)	-0,06 (-0,10; -0,02)	NNT=17 (10; 50)	TAK
		Ból stawów	16 (2,4)		19 (5,5)		0,42 (0,21; 0,83)	-0,03 (-0,06; -0,005)	NNT= 34 (17; 200)	TAK

* n obliczone na podstawie % podanych w publikacji

3.13.2. Leczenie podtrzymujące – badanie *U-ENDURE*

Analizę bezpieczeństwa upadacytyribu w porównaniu z placebo w populacji chorych na ChLC przedstawiono na podstawie wyników randomizowanego badania *U-ENDURE* zawartych w publikacji *EMA 2023*.

Wyniki przedstawiono dla ogólnej populacji chorych dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie, w postaci częstości występowania zdarzeń oraz częstości występowania zdarzeń skorygowanych o ekspozycję⁸¹. Zdarzenia niepożądane przedstawione w okresie leczenia podtrzymującego określono jako TEAE.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- działania niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia;
- zdarzenia niepożądane możliwie związane z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania;
- zdarzenia niepożądane.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.13.2.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

Profil bezpieczeństwa stosowania UPA w dawkach 15 mg oraz 30 mg w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie przedstawiono w postaci zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na 100 pacjentolat.

Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

⁸¹ pacjentolata definiowano jako sumaryczny czas działania leku w 12-tygodniowym okresie indukcji u wszystkich chorych, znormalizowaną przez 365,25 i zaokrągloną do jednego miejsca po przecinku

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały rzadziej w grupie UPA 15 mg w porównaniu z grupą PLC. W przypadku UPA 30 mg i PLC zdarzenia te raportowano z podobną częstością.

Zdarzenia niepożądane ogółem zgłaszano częściej w obu grupach UPA w porównaniu z grupą PLC.

Dodatkowo, jak wskazano w dokumencie *EMA 2023*, nie zaobserwowano spójnego wzorca ani trendu w zakresie częstości występowania SAE, zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania badania między chorymi po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia biologicznego i bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 67.
Profil bezpieczeństwa ogółem w przeliczeniu na 100 pacjentolat – porównanie UPA vs PLC

	Placebo (N = 223) (PY = 138.3)	UPA 15 mg (N = 221) (PY = 225.3)	UPA 30 mg (N = 229) (PY = 261.3)	Differences	
				UPA 15 mg – Placebo	UPA 30 mg – Placebo
EAER	E (E/100 PY)			Risk Difference (95% CI)	
Any AE	554 (400.5)	723 (320.9)	767 (293.5)	-79.6 (-119.3, -39.9)	-106.9 (-144.4, -69.5)
Any COVID-19 AE ^a	10 (7.2)	23 (10.2)	36 (13.8)	3.0 (-3.4, 9.4)	6.5 (-0.4, 13.5)
Any SAE	44 (31.8)	38 (16.9)	47 (18.0)	-14.9 (-25.0, -4.9)	-13.8 (-23.7, -4.0)
Any AE leading to discontinuation of study drug	11 (8.0)	21 (9.3)	17 (6.5)	1.4 (-4.9, 7.6)	-1.4 (-6.9, 4.0)
Any severe AE	44 (31.8)	38 (16.9)	42 (16.1)	-14.9 (-25.0, -4.9)	-15.7 (-25.3, -6.2)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug ^b	139 (100.5)	197 (87.4)	202 (77.3)	-13.0 (-33.4, 7.3)	-23.2 (-42.2, -4.1)
Any AE leading to death	0	0	0	0.0	0.0

a. As assessed by investigator.

b. Includes both treatment-emergent and non-treatment-emergent deaths.

Note: This analysis set includes events from the 45 mg responders who entered Study M14-430 Substudy 1 (Cohort 1) and additional events for those subjects who completed Substudy 1 (Cohort 1) and rolled over to the long-term extension Study M14-430 Substudy 2 (corresponds to a subset of Cohort 5 from Substudy 2), while maintaining the same DB dose. Events begin at the first dose of study drug administered during the maintenance period. Events occurring within the induction period for these subjects are not included.

Źródło: *EMA 2023*

3.13.2.2. Działania niepożądane

Do najczęściej występujących działań niepożądanych (tj. raportowanych u $\geq 5\%$ chorych) zaliczono: zakażenie górnych dróg oddechowych (14,9% w grupie UPA 15 mg, 14,0% w grupie UPA 30 mg, 11,2% w grupie PLC) oraz gorączkę (6,8% w grupie UPA 15 mg, 8,7% w grupie UPA 30 mg, 2,7% w grupie PLC).

Istotne statystycznie różnice między grupami raportowano na korzyść PLC w przypadku zapalenia płuc (w porównaniu z UPA 15 mg) i zapalenia oskrzeli, gorączki, bólu głowy oraz zwiększenia aktywności aminotransferaz (w porównaniu z UPA 30 mg). W pozostałych przypadkach różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 68.
Częstość występowania działań niepożądanych – porównanie UPA 15 mg vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>U-ENDURE</i> (EMA 2023)	52 tyg.	Zakażenie górnych dróg oddechowych (termin zbiorczy)	33 (14,9)	221	25 (11,2)	223	1,39 (0,80; 2,43)	0,04 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
		Zakażenie <i>H. Zoster</i>	9 (4,1)		5 (2,2)		1,85 (0,61; 5,61)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		Zapalenie płuc (termin zbiorczy)	9 (4,1)		1 (0,4)		9,42 (1,18; 75,03)	0,04 (0,01; 0,06)	25 (16; 100)	TAK
		Zapalenie oskrzeli (termin zbiorczy)	3 (1,4)		0 (0,0)		7,52 (0,78; 72,71)	0,01 (-0,004; 0,03)	n/d	NIE
		Kandydoza jamy ustnej	1 (0,5)		1 (0,4)		1,01 (0,06; 16,23)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
<i>U-ENDURE</i> (EMA 2023)	52 tyg.	Neutropenia	3 (1,4)	221	1 (0,4)	223	3,06 (0,32; 29,60)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
<i>U-ENDURE</i> (EMA 2023)	52 tyg.	Hipercholesterolemia	4 (1,8)	221	0 (0,0)	223	7,56 (1,06; 54,02)	0,02 (-0,001; 0,04)	n/d	NIE
		Hiperlipidemia (termin zbiorczy)	4 (1,8)		0 (0,0)		7,56 (1,06; 54,02)	0,02 (-0,00; 0,04)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Trądzik (termin zbiorczy)	5 (2,3)	221	8 (3,6)	223	0,62 (0,20; 1,93)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Gorączka	15 (6,8)	221	6 (2,7)	223	2,63 (1,00; 6,92)	0,04 (0,002; 0,08)	25 (12; 500)	TAK
		Zmęczenie	8 (3,6)		5 (2,2)		1,64 (0,53; 5,09)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		Ból głowy (termin zbiorczy)	8 (3,6)		4 (1,8)		2,06 (0,61; 6,93)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	9 (4,1)	221	4 (1,8)	223	2,32 (0,71; 7,66)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	5 (2,3)		0 (0,0)		7,59 (1,31; 44,19)	0,02 (0,001; 0,04)		TAK
		Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	3 (1,4)		1 (0,4)		3,06 (0,32; 29,60)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE

Tabela 69.
Częstość występowania działań niepożądanych – porównanie UPA 30 mg vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>U-ENDURE</i> (EMA 2023)	52 tyg.	Zakażenie górnych dróg oddechowych (termin zbiorczy)	32 (14,0)	229	25 (11,2)	223	1,29 (0,74; 2,25)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE
		Zakażenie <i>H. Zoster</i>	14 (6,1)		5 (2,2)		2,84 (1,01; 8,02)	0,04 (0,002; 0,08)	25 (12; 500)	TAK
		Zapalenie oskrzeli (termin zbiorczy)	9 (3,9)		0 (0,0)		7,46 (2,00; 27,88)	0,04 (0,01; 0,07)	25 (14; 100)	TAK
		Zapalenie płuc (termin zbiorczy)	4 (1,7)		1 (0,4)		3,95 (0,44; 35,59)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Kandydoza jamy ustnej	2 (0,9)		1 (0,4)		1,96 (0,18; 21,72)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
<i>U-ENDURE</i> (EMA 2023)	52 tyg.	Neutropenia	5 (2,2)	229	1 (0,4)	223	4,96 (0,57; 42,76)	0,02 (-0,004; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
<i>U-ENDURE</i> (EMA 2023)	52 tyg.	Hiperlipidemia (termin zbiorczy)	2 (0,9)	229	0 (0,0)	223	7,23 (0,45; 115,97)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Hipercholesterolemia (termin zbiorczy)	1 (0,4)		0 (0,0)		7,20 (0,14; 362,88)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>U-ENDURE</i> (EMA 2023)	52 tyg.	Trądzik (termin zbiorczy)	12 (5,2)	229	8 (3,6)	223	1,49 (0,60; 3,71)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>U-ENDURE</i> (EMA 2023)	52 tyg.	Gorączka	20 (8,7)	229	6 (2,7)	223	3,46 (1,36; 8,79)	0,06 (0,02; 0,10)	16 (10; 50)	TAK
		Ból głowy (termin zbiorczy)	15 (6,6)		4 (1,8)		3,84 (1,25; 11,75)	0,05 (0,01; 0,08)	20 (12; 100)	TAK
		Zmęczenie	9 (3,9)		5 (2,2)		1,78 (0,59; 5,41)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
<i>U-ENDURE</i> (EMA 2023)	52 tyg.	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	9 (3,9)	229	4 (1,8)	223	2,24 (0,68; 7,38)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	9 (3,9)		1 (0,4)		9,08 (1,14; 72,29)	0,03 (0,01; 0,06)	33 (16; 100)	TAK
		Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	8 (3,5)		0 (0,0)		7,43 (1,84; 30,02)	0,03 (0,01; 0,06)	33 (16; 100)	TAK

3.13.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych raportowanych w okresie leczenia podtrzymującego przedstawiono opisowo w postaci zdarzeń na 100 pacjentolat. W fazie przedłużenia badania częstość występowania SAE związanych z leczeniem była wyższa w grupie PLC (31,8 zdarzeń/100 pacjentolat) w porównaniu z grupą UPA 15 mg (16,9 zdarzeń/100 pacjentolat) i UPA 30 mg (18,0 zdarzeń/100 pacjentolat).

Częstość występowania SAE dostosowanych do ekspozycji wynosiła 8,0, 3,6 i 1,5 zdarzeń/100 pacjentolat u chorych otrzymujących odpowiednio PLC, UPA 15 mg i UPA 30 mg. Do SAE, które wystąpiły u >1 chorego zaliczono pogorszenie choroby Leśniowskiego-Crohna, ropień odbytu, przetoki odbytu, zaparcia, kamicę nerkową, niedrożności jelit, zapalenia wyrostka robaczkowego i wodonercza, niedokrwistość, krwotok z przewodu pokarmowego, zapalenie płuc wywołane przez COVID-19 i zapalenie tkanki łącznej.

Częstość występowania pogorszenia choroby Leśniowskiego-Crohna była niższa w grupach UPA 15 mg i UPA 30 mg względem PLC. Ropień odbytu, niedrożność jelit, zapalenie wyrostka robaczkowego i wodonercza występowały z niewielką częstością w grupie UPA 15 mg, natomiast nie występowały w grupach UPA 30 mg i PLC. Przetoki odbytu, niedokrwistość, krwotok z przewodu pokarmowego, zapalenie płuc wywołane przez COVID-19 i zapalenie tkanki łącznej występowały z niewielką częstością w grupie UPA 30 mg, natomiast nie występowały w grupach UPA 15 mg i PLC. Zaparcia i kamica nerkowa występowały z niewielką częstością w grupie PLC, natomiast nie występowały w grupach UPA 15 mg i UPA 30 mg. Różnice w częstości występowania SAE między grupami nie były istotne statystycznie.

Tabela 70.

SAE związane z leczeniem w przeliczeniu na 100 pacjentolat – porównanie UPA 15 mg vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC	
			Zdarzenia/PY	N	Zdarzenia/PY	N
SAE związane z leczeniem						
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	SAE związane z leczeniem	16,9	221	31,8	223
SAE związane z ChLC						
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	SAE związane z ChLC	3,6	221	8,0	223

Tabela 71.

SAE związane z leczeniem w przeliczeniu na 100 pacjentolat – porównanie UPA 30 mg vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		PLC	
			Zdarzenia/PY	N	Zdarzenia/PY	N
SAE związane z leczeniem						
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	SAE związane z leczeniem	18,0	229	31,8	223
SAE związane z ChLC						
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	SAE związane z ChLC	1,5	229	8,0	223

3.13.2.4. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

W dokumencie *EMA 2023* jako zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania wskazano: zakażenia, zaburzenia wątroby, niedokrwistość, neutropenię, limfopenię, zwiększenie stężenie fosfokinazy kreatynowej (CPK), zaburzenia czynności nerek, orzeczoną perforację jelit, nowotwory, orzeczone MACE, orzeczoną żylną chorobę zakrzepowo-zatorową oraz złamania.

Wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych raportowanych w okresie leczenia podtrzymującego przedstawiono w postaci zdarzeń na 100 pacjentolat. W fazie przedłużenia badania częstości występowania ciężkich zakażeń były niższe w grupach otrzymujących UPA w dawce 15 mg i 30 mg w porównaniu z grupą otrzymującą PLC, z niższymi częstościami obserwowanymi w grupie UPA 15 mg w porównaniu z grupą UPA 30 mg. Dodatkowo podobnie jak w przypadku leczenia indukcyjnego wskazano iż zakażenia żołądkowo-jelitowe były najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zakażeniami.

U żadnego chorego nie zgłoszono aktywnej gruźlicy.

Dodatkowo, jak wskazano w dokumencie *EMA 2023*, częstość występowania zakażenia *Herpes Zoster* była wyższa w grupie UPA 30 mg w porównaniu z grupami UPA 15 mg i PLC, zdarzenia te miały charakter łagodny lub umiarkowany. Zarówno w grupie UPA 15 mg jak i UPA 30 mg raportowano po jednym zdarzeniu o ciężkim nasileniu. Zajęcie skóry w przebiegu zakażenia *Herpes Zoster* obejmowało 1 dermatom u chorych z grupy PLC i 1 lub 2 dermatomy u chorych z grup UPA 15 mg i UPA 30 mg. Jedno zdarzenie w grupie PLC dotyczyło zajęcia oczu. Żaden z przypadków zakażenia *Herpes Zoster* zgłoszonych w grupach leczonych UPA nie dotyczył zajęcia skóry i oczu.

Szczegółowe wyniki dotyczące ciężkich zakażeń związanych z leczeniem przedstawiono poniżej.

Tabela 72.

Częstość występowania ciężkich zakażeń związanych z leczeniem będących zdarzeniami niepożądanymi specjalnego zainteresowania w przeliczeniu na 100 pacjentolat – porównanie UPA vs PLC

System Organ Class MedDRA 24.0 Preferred Term	M14-430 Substudy 1 (Cohort 1) ^a		
	Placebo (N = 223) (PY = 138.3)	UPA 15 mg (N = 221) (PY = 225.3)	UPA 30 mg (N = 229) (PY = 261.3)
	E (E/100 PY)		
Any TEAE	10 (7.2)	9 (4.0)	15 (5.7)
Infections and infestations	10 (7.2)	9 (4.0)	15 (5.7)
Abdominal infection	0	1 (0.4)	0
Abscess intestinal	1 (0.7)	0	1 (0.4)
Anal abscess	1 (0.7)	4 (1.8)	1 (0.4)
Appendicitis	1 (0.7)	2 (0.9)	1 (0.4)
Bartholin's abscess	1 (0.7)	0	0
Bursitis infective	0	0	1 (0.4)
COVID-19	0	0	1 (0.4)
COVID-19 pneumonia	0	0	2 (0.8)
Cellulitis	1 (0.7)	0	2 (0.8)
Colonic abscess	0	0	1 (0.4)
Gastroenteritis	1 (0.7)	0	1 (0.4)
Joint abscess	0	0	1 (0.4)
Osteomyelitis	1 (0.7)	0	0
Otitis externa	0	0	1 (0.4)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	0	1 (0.4)	0
Pneumonia	1 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
Postoperative wound infection	1 (0.7)	0	0
Pyelonephritis acute	1 (0.7)	0	0
Rectal abscess	0	0	1 (0.4)

a. Includes all subjects who responded to UPA 45 mg during induction and were re-randomized to PBO, UPA 15 mg, or UPA 30 mg and entered into M14-430 Substudy 1 (Cohort 1).

Źródło: EMA 2023

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami czynności nerek występowały z porównywalną, bardzo niską częstością w grupie UPA 30 mg⁸² i PLC. W grupie UPA 15 mg nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami czynności nerek.

W trakcie leczenia podtrzymującego/długoterminowego (LTE) zgłoszono 2 orzeczone żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe: zakrzepica żył wątrobowych oraz orzeczona zakrzepica tętnicza występowały z niską częstością w grupie UPA 30 mg, natomiast nie występowały w grupie PLC.

W przypadku złamań u pojedynczych chorych raportowano złamania kończyny dolnej i złamania naprężeniowego (UPA 15 mg), złamania stopy i złamania kończyny górnej (UPA 30 mg) oraz złamania żebra (PLC). Wszystkie zdarzenia z wyjątkiem 1 (złamanie naprężeniowe szyjki kości udowej) uznano za nie ciężkie, wszystkie 5 zdarzeń zostało uznanych przez badacza za niemające uzasadnionego związku z badanym lekiem i nie doprowadziły one do przerwania stosowania badanego leku.

W dokumencie *EMA 2023* nie przedstawiono danych liczbowych dla grup badanej i kontrolnej w odniesieniu do następujących AESI: orzeczone MACE, zwiększone CPK, neutropenia, limfopenia, niedokrwistość, zaburzenia wątroby, a więc zgodnie z zasadami ekstrakcji, ww. punkty końcowe nie były możliwe do wyekstrahowania. Podano jedynie informację, zgodnie z którą nie raportowano orzeczonych MACE. Zmniejszenie liczby neutrofilii stopnia 3. raportowano częściej w grupie UPA 30 mg w porównaniu z grupą UPA 15 mg (odpowiednio 2,6% i 1,4%). U żadnego chorego nie wystąpiło zmniejszenie liczby neutrofilii stopnia 4., nie zgłaszano ciężkich i o ciężkim nasileniu przypadków neutropenii. Jedno zdarzenie dotyczące neutropenii o umiarkowanym nasileniu w grupie UPA 30 mg doprowadziło do przerwania badania i zostało uznane przez badacza za mające uzasadnioną możliwość związku z badanym lekiem. Zmniejszenie liczby limfocytów stopnia 3. obserwowano częściej w grupach UPA 15 mg i UPA 30 mg w porównaniu z grupą PLC. U żadnego chorego nie wystąpiło zmniejszenie liczby limfocytów stopnia 4. Wskazano, ponad to iż zmniejszenie stężenia hemoglobiny stopnia 3 odnotowano częściej w grupie UPA 30 mg w porównaniu

⁸² Ostre uszkodzenie nerek w grupie UPA 30 mg miało ciężkie nasilenie i zostało uznane przez badacza za nieposiadającego uzasadnionego prawdopodobieństwa związku z badanym lekiem. Zdarzenie rozpoczęło się w dniu 868. badania *U-ENDURE*, trwało 4 dni i zostało uznane za powikłanie zakażenia COVID-19. U tego chorego wystąpiła również rhabdomyoliza

z grupami otrzymującymi PLC i UPA 15 mg oraz rzadziej w grupie UPA 15 mg w porównaniu z grupą PLC.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 73.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania – porównanie UPA 15 mg vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Nowotwór złośliwy z wyłączeniem NMSC	1 (0,5) ⁸³	221	1 (0,4) ⁸⁴	223	1,01 (0,06; 16,23)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Orzeczona perforacja przewodu pokarmowego	1 (0,5)	221	1 (0,4)	223	1,01 (0,06; 16,23)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 2.*	10 (4,5)	221	3 (1,3)	223	3,48 (0,94; 12,80)	0,03 (0,001; 0,06)	33 (16; 1 000)	TAK
		Zwiększenie AIAT ≥10×GGN	1 (0,5)		1 (0,4)		1,01 (0,06; 16,23)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Złamanie	1 (0,5)	221	1 (0,4)	223	1,01 (0,06; 16,23)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

⁸³ 1 chory z przerzutowym rakiem jajnika

⁸⁴ 1 chory z wewnątrzprzewodową zmianą proliferacyjną piersi zgłoszoną jako rak przewodowy piersi *in situ*

* n obliczono na podstawie odsetków podanych w publikacji, a następnie na podstawie obliczonych n ponownie przeliczono odsetki

Tabela 74.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania – porównanie UPA 30 mg vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Nowotwór złośliwy z wyłączeniem NMSC	3 (1,3) ⁸⁵	229	1 (0,4) ⁸⁶	223	2,95 (0,30; 28,55)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Orzeczone zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	2 (0,9) ⁸⁷	229	0 (0,0)	223	7,23 (0,45; 115,97)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Orzeczone perforacje przewodu pokarmowego	1 (0,4)	229	1 (0,4)	223	0,97 (0,06; 15,66)	-0,0001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Ciężkie zaburzenie czynności nerek	1 (0,4)	229	1 (0,4)	223	0,97 (0,06; 15,66)	-0,0001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 2.*	3 (1,3)	229	3 (1,3)	223	0,97 (0,19; 4,88)	-0,0004 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

⁸⁵ 1 chory z gruczolakorakiem okrężnicy, 1 chory z inwazyjnym zrazikowym rakiem piersi, 1 chory z pleomorficznym złośliwym włóknistym histiocytoma

⁸⁶ 1 chory z wewnątrzprzewodową zmianą proliferacyjną piersi zgłoszoną jako rak przewodowy piersi *in situ*

⁸⁷ Zakrzepica żył głębokich u 1 chorego i inne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe (zakrzepica żyły wrotnej wątroby) u 1 chorego

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Złamanie	1 (0,4)	229	1 (0,4)	223	0,97 (0,06; 15,66)	-0,0001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

* n obliczono na podstawie odsetków podanych w publikacji, a następnie na podstawie obliczonych n ponownie przeliczono odsetki

Tabela 75.
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania w przeliczeniu na 100 pacjentolat – porównanie UPA 15 mg vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC	
			Zdarzenia/PY	N	Zdarzenia/PY	N
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)						
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Nowotwór złośliwy z wyłączeniem NMSC	0,4	221	0,7	223
Zaburzenia krwi i układu immunologicznego						
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Neutropenia	3,1	221	0,7	223
Zaburzenia żołądka i jelit						
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Orzeczona perforacja przewodu pokarmowego	0,4	221	0,7	223

Tabela 76.
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania w przeliczeniu na 100 pacjentolat – porównanie UPA 30 mg vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		PLC	
			Zdarzenia/PY	N	Zdarzenia/PY	N
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)						
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Nowotwór złośliwy z wyłączeniem NMSC	1,1	229	0,7	223
Zaburzenia krwi i układu immunologicznego						
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Neutropenia	2,3	229	0,7	223
Zaburzenia żołądka i jelit						
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Orzeczona perforacja przewodu pokarmowego	0,4	229	0,7	223
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						
<i>U-ENDURE (EMA 2023)</i>	52 tyg.	Zaburzenia czynności nerek	0,4	229	2,2	223

3.13.2.5. Zdarzenia niepożądane

Na potrzeby niniejszej analizy przedstawiono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u $\geq 5\%$ chorych w okresie leczenia podtrzymującego oraz przedstawiono częstość występowania zdarzeń skorygowanych o ekspozycję.

Największy odsetek chorych ze zdarzeniami niepożądanymi ogółem raportowano w grupie UPA 30 mg (82,1% chorych). W grupie UPA 15 mg zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 78,7% chorych, natomiast w grupie PLC u 77,1% chorych.

W przypadku porównania UPA 15 mg vs PLC znamienne statystycznie wyniki na korzyść interwencji kontrolnej raportowano w przypadku występowania zakażeń COVID-19, natomiast dla wszystkich innych zdarzeń niepożądanych różnice między grupami nie były istotne statystycznie. W przypadku porównania UPA 30 mg vs PLC znamienne statystycznie wyniki na korzyść interwencji kontrolnej raportowano dla zakażeń COVID-19, zakażeń wirusem *Herpes Zoster*, bólu głowy oraz gorączki, natomiast na korzyść UPA w przypadku pogorszenia ChLC.

Jak wskazano w dokumencie *EMA 2023*, w fazie przedłużenia leczenia do najczęściej zgłaszanych TEAE (≥ 10 zdarzeń/100 pacjentolat) należały: pogorszenie objawów choroby Leśniowskiego-Crohna w grupie otrzymującej UPA w dawce 15 mg, COVID-19 w grupie otrzymującej UPA w dawce 30 mg oraz niedokrwistość, pogorszenie objawów choroby Leśniowskiego-Crohna, nudności i bóle stawów w grupie otrzymującej PLC. Częstość występowania TEAE (≥ 5 zdarzeń/100 pacjentolat) w grupie PLC była na ogół wyższa lub podobna do tych w grupach UPA, z wyjątkiem COVID-19, w obu grupach UPA oraz zakażenia górnych dróg oddechowych w grupie UPA 30 mg, które występowało częściej niż w grupie PLC.

Dodatkowo, jak wskazano w dokumencie *EMA 2023*, częstość występowania zdarzeń niepożądanych była wyższa u chorych po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia biologicznego w porównaniu z chorymi bez niepowodzenia leczenia biologicznego we wszystkich grupach UPA.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 77.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – porównanie UPA 15 mg vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane ogółem										
<i>U-ENDURE</i> (EMA 2023)	52 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	174 (78,7)	221	172 (77,1)	223	1,10 (0,70; 1,72)	0,02 (-0,06; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
<i>U-ENDURE</i> (EMA 2023)	52 tyg.	Niedokrwistość	7 (3,2)	221	14 (6,3)	223	0,49 (0,19; 1,23)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>U-ENDURE</i> (EMA 2023)	52 tyg.	Pogorszenie ChLC	43 (19,5)	221	60 (26,9)	223	0,66 (0,42; 1,02)	-0,07 (-0,15; 0,00)	n/d	NIE
		Ból brzucha	13 (5,9)		10 (4,5)		1,33 (0,57; 3,10)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
		Nudności	10 (4,5)		14 (6,3)		0,71 (0,31; 1,63)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>U-ENDURE</i> (EMA 2023)	52 tyg.	Gorączka	15 (6,8)	221	6 (2,7)	223	2,63 (1,00; 6,92)	0,04 (0,002; 0,08)	25 (12; 500)	TAK
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>U-ENDURE</i> (EMA 2023)	52 tyg.	COVID-19	21 (9,5)	221	9 (4,0)	223	2,50 (1,12; 5,58)	0,05 (0,01; 0,10)	20 (10; 100)	TAK
		Zapalenie nosogardzieli	14 (6,3)		10 (4,5)		1,44 (0,63; 3,32)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
<i>U-ENDURE</i> (EMA 2023)	52 tyg.	Ból stawów	10 (4,5)	221	14 (6,3)	223	0,71 (0,31; 1,63)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
<i>U-ENDURE</i> (EMA 2023)	52 tyg.	Wysypka (ang. <i>rush</i>)	6 (2,7)	221	12 (5,4)	223	0,49 (0,18; 1,33)	-0,03 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE

Tabela 78.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – porównanie UPA 30 mg vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane ogółem										
<i>U-ENDURE</i> (EMA 2023)	52 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	188 (82,1)	229	172 (77,1)	223	1,36 (0,86; 2,15)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
<i>U-ENDURE</i> (EMA 2023)	52 tyg.	Niedokrwistość	11 (4,8)	229	14 (6,3)	223	0,75 (0,33; 1,70)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>U-ENDURE</i> (EMA 2023)	52 tyg.	Pogorszenie ChLC	22 (9,6)	229	60 (26,9)	223	0,29 (0,17; 0,49)	-0,17 (-0,24; -0,10)	NNT=6 (10; 5)	TAK
		Ból brzucha	12 (5,2)		10 (4,5)		1,18 (0,50; 2,78)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Nudności	11 (4,8)		14 (6,3)		0,75 (0,33; 1,70)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>U-ENDURE</i> (EMA 2023)	52 tyg.	Gorączka	20 (8,7)	229	6 (2,7)	223	3,46 (1,36; 8,79)	0,06 (0,02; 0,10)	NNH=16 (10; 50)	TAK
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>U-ENDURE</i> (EMA 2023)	52 tyg.	COVID-19	29 (12,7)	229	9 (4,0)	223	3,45 (1,59; 7,46)	0,09 (0,04; 0,14)	NNH=11 (7; 25)	TAK
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	14 (6,1)		8 (3,6)		1,75 (0,72; 4,26)	0,03 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
		Zakażenie wirusem <i>Herpes Zoster</i>	14 (6,1)		4 (1,8)		3,57 (1,16; 11,00)	0,04 (0,01; 0,08)	NNH=25 (12; 100)	TAK
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
<i>U-ENDURE</i> (EMA 2023)	52 tyg.	Ból stawów	16 (7,0)	229	14 (6,3)	223	1,12 (0,53; 2,36)	0,01 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>U-ENDURE</i> (EMA 2023)	52 tyg.	Ból głowy	15 (6,6)	229	4 (1,8)	223	3,84 (1,25; 11,75)	0,05 (0,01; 0,08)	NNH=20 (12; 100)	TAK
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
<i>U-ENDURE</i> (EMA 2023)	52 tyg.	Trądzik	12 (5,2)	229	7 (3,1)	223	1,71 (0,66; 4,42)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
		Wysypka (ang. <i>rush</i>)	9 (3,9)	221	12 (5,4)	223	0,72 (0,30; 1,74)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE

3.14. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

3.14.1. Ocena na podstawie dokumentu *EMA 2023*

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla upadacytyribu przedstawiono na podstawie danych z dokumentu *EMA 2023*.

Wykazano wysoką skuteczność upadacytyribu w leczeniu populacji dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Statystycznie istotne wyniki na korzyść UPA raportowano względem PLC w zakresie osiągnięcia remisji klinicznej i endoskopowej oraz poprawy jakości życia [EMA 2023].

Jak wskazano powyżej UPA stanowi dodatkową opcję leczenia dla szerokiej populacji chorych, od wcześniej nieleczonych terapiami układowymi, aż po tych, których choroby nie można odpowiednio kontrolować za pomocą ADA, WED, UST i INF [EMA EPAR 2019].

UPA wykazuje długotrwałe utrzymanie skuteczności leczenia: zdecydowana większość chorych leczonych RIS w sposób ciągły, po 52 tygodniach utrzymywała odpowiedzi na leczenie obserwowane w 12. tygodniu obserwacji [EMA 2023].

Według danych przedstawionych w dokumencie *EMA 2023*, do **ważnych zidentyfikowanych zagrożeń** związanych z bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego Rinvoq® należą:

- zakażenia (zakażenia oportunistyczne, zakażenia wirusem *Herpes Zoster*).

Pomimo tego, iż ogólny wskaźnik ciężkich zakażeń jest porównywalny z innymi lekami z tej grupy, potencjalnym problemem jest progresja ciężkich zakażeń do przypadków sepsy. Potencjalne występowanie ciężkich zakażeń zostało zidentyfikowane w planie zarządzania ryzykiem, planowane są badania dotyczące bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu w celu dalszego monitorowania ciężkich zakażeń wymagających hospitalizacji [EMA 2023].

Dodatkowo wskazano na konieczność monitorowania bezpieczeństwa w populacji chorych w wieku >65 lat oraz immunogenności [EMA 2023].

Dane dotyczące bezpieczeństwa upadacytyribu w grupie chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna są zasadniczo zgodne z wcześniej znanym profilem bezpieczeństwa w reumatoidalnym zapaleniu stawów, łuszczycowym zapaleniu stawów oraz z profilem

bezpieczeństwa zatwierdzonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego [*ChPL Rinvoq™*]. Nie uzyskano żadnych nowych informacji dotyczących ważnych potencjalnych zagrożeń, w tym nowotworów złośliwych, dużych zdarzeń sercowych (MACE), żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz perforacji przewodu pokarmowego.

Na podstawie przedstawionych danych stwierdzono iż, korzystne efekty z leczenia UPA znacząco przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Podsumowując, stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Rinvoq® w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych chorych oceniono jako korzystny.

3.15. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Rinvoq®;
- FDA 2022;
- URPLWMIpB 2023a i URPLWMIpB 2023b;
- dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

3.15.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.15.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Produkty lecznicze o działaniu immunosupresyjnym

W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o silnym działaniu immunosupresyjnym, takimi jak azatiopryna, 6-merkaptopuryna, cyklosporyna, takrolimus i leki biologiczne z grupy DMARDs lub inne inhibitory kinaz janusowych (JAK) i nie zaleca się go, ponieważ nie można wykluczyć ryzyka addytywnego działania immunosupresyjnego.

Ciężkie zakażenia

Zgłaszano ciężkie i niekiedy powodujące zgon zakażenia u chorych otrzymujących upadacytynib. Ciężkie zakażenia najczęściej zgłaszane w związku ze stosowaniem upadacytynibu to zapalenie płuc i zapalenie tkanki łącznej. U chorych otrzymujących upadacytynib zgłaszano przypadki bakteryjnego zapalenia opon mózgowych. W związku ze stosowaniem upadacytynibu zgłaszano takie zakażenia oportunistyczne jak gruźlica, półpasiec obejmujący wiele dermatomów, kandydoza jamy ustnej/przełyku i kryptokokoza.

Leczenia upadacytynibem nie należy rozpoczynać u chorych z czynnym, ciężkim zakażeniem, w tym z zakażeniami miejscowymi.

Przed rozpoczęciem stosowania upadacytynibu należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia u chorych:

- z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem;
- którzy byli narażeni na gruźlicę;
- z ciężkim lub oportunistycznym zakażeniem w wywiadzie;
- którzy mieszkali lub podróżowali w rejonach, gdzie występuje endemicznie gruźlica lub grzybice; lub
- ze stanami chorobowymi, które mogą zwiększyć skłonność do zakażeń.

Należy dokładnie monitorować stan chorych w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia podczas i po leczeniu upadacytynibem. Leczenie upadacytynibem należy przerwać, jeśli u chorego wystąpi ciężkie lub oportunistyczne zakażenie. Chory, u którego podczas leczenia upadacytynibem wystąpi nowe zakażenie powinien natychmiast zostać poddany pełnym badaniom diagnostycznym właściwym dla chorego z upośledzeniem odporności. Należy rozpocząć odpowiednie leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi, dokładnie monitorować stan chorego i przerwać leczenie upadacytynibem, jeśli chory nie odpowiada na leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi. Leczenie upadacytynibem można wznowić po opanowaniu zakażenia.

W związku z częstszym występowaniem zakażeń u osób w podeszłym wieku ≥ 65 lat, należy zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy chorych.

Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem chorych należy poddać badaniom przesiewowym w celu wykluczenia gruźlicy. Upadacytynibu nie należy podawać chorym z czynną gruźlicą. U chorych z uprzednio nieleczoną utajoną gruźlicą lub u chorych z czynnikami ryzyka zakażenia gruźlicą, przed rozpoczęciem stosowania upadacytynibu należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze.

Zaleca się konsultację z lekarzem będącym specjalistą w leczeniu gruźlicy przed podjęciem decyzji czy u danego chorego jest właściwe rozpoczęcie leczenia przeciwgruźliczego.

Przed rozpoczęciem leczenia należy monitorować stan chorych w celu wykrycia wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów gruźlicy, w tym chorych z ujemnymi wynikami badań w kierunku utajonej gruźlicy.

Reaktywacja zakażeń wirusowych

Podczas badań klinicznych zgłaszano reaktywację zakażeń wirusowych, w tym przypadki reaktywacji zakażeń wirusem *Herpes*. Wydaje się, że ryzyko wystąpienia półpaśca jest większe u Japończyków leczonych upadacytynibem. Jeśli u chorego wystąpi półpasiec, należy rozważyć przerwanie leczenia upadacytynibem do czasu ustąpienia epizodu.

Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem i w jego trakcie należy wykonywać badania przesiewowe w celu wykrycia wirusowego zapalenia wątroby oraz monitorować chorych w celu wykrycia reaktywacji wirusa zapalenia wątroby. Chorzy, u których wykryto przeciwciała anty-HCV i RNA wirusa zapalenia wątroby typu C zostali wykluczeni z badań klinicznych. Chorzy, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV lub DNA wirusa zapalenia wątroby typu B zostali wykluczeni z badań klinicznych. Należy skonsultować się z hepatologiem, jeśli w czasie leczenia upadacytynibem wykryto DNA wirusa zapalenia wątroby typu B.

Szczepienia

Dane odnośnie odpowiedzi na szczepionki żywe u chorych otrzymujących upadacytynib nie są dostępne. Nie zaleca się stosowania żywych, atenuowanych szczepionek podczas leczenia upadacytynibem lub bezpośrednio przed jego rozpoczęciem. Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem zaleca się, aby u chorych przeprowadzono wszystkie szczepienia, w tym profilaktyczne szczepienia przeciw półpaścowi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz obowiązującym kalendarzem szczepień.

Nowotwory złośliwe

U chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów występuje zwiększone ryzyko nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków. Produkty lecznicze o działaniu immunomodulującym mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków. Aktualnie dostępne dane kliniczne są ograniczone i prowadzone są badania długoterminowe.

W badaniach klinicznych upadacytynibu obserwowano nowotwory złośliwe. Należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia upadacytynibem przed rozpoczęciem leczenia u chorych z rozpoznany nowotworem złośliwym innym niż leczony z powodzeniem rak skóry niebędący czerniakiem lub decydując o kontynuacji leczenia upadacytynibem u chorych, u których wystąpi nowotwór złośliwy.

Rak skóry niebędący czerniakiem

U chorych leczonych upadacytynibem zgłaszano raki skóry niebędące czerniakiem. U chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badania skóry.

Nieprawidłowości hematologiczne

W badaniach klinicznych u $\leq 1\%$ chorych zgłaszano bezwzględną liczbę neutrofilii (ANC) $< 1 \times 10^9$ komórek/l, bezwzględną liczbę limfocytów (ALC) $< 0,5 \times 10^9$ komórek/l oraz stężenie hemoglobiny < 8 g/dl. Nie należy rozpoczynać leczenia lub powinno ono zostać czasowo przerwane u chorych z wartościami ANC $< 1 \times 10^9$ komórek/l, ALC $< 0,5 \times 10^9$ komórek/l lub stężeniem hemoglobiny < 8 g/dl zaobserwowanymi podczas rutynowego postępowania terapeutycznego.

Perforacja przewodu pokarmowego

W badaniach klinicznych oraz w praktyce po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano przypadki zapalenia uchyłków. Zapalenie uchyłków może powodować perforację przewodu pokarmowego. Upadacytynib należy stosować z zachowaniem ostrożności u chorych z chorobą uchyłkową, a szczególnie u chorych przyjmujących jednocześnie długotrwale leki związane ze zwiększonym ryzykiem zapalenia uchyłków: niesteroidowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy i opioidy. Jeśli u chorego wystąpią nowe przedmiotowe i podmiotowe objawy brzuszne, należy niezwłocznie przeprowadzić diagnostykę w celu wczesnego wykrycia zapalenia uchyłków, aby zapobiec perforacji przewodu pokarmowego.

Ciężkie niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe

W badaniach klinicznych upadacytynibu obserwowano występowanie MACE. W dużym randomizowanym, kontrolowanym aktywnie badaniu tofacytynibu (innego inhibitora JAK) u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat i starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego obserwowano wyższą częstość występowania MACE, definiowanych jako zgon z powodu sercowo-naczyniowego, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego i niezakończony zgonem udar w przypadku tofacytynibu w porównaniu z inhibitorami TNF-alfa. Z tego powodu u chorych w wieku 65 lat i starszych, którzy palą tytoń obecnie lub długotrwale w przeszłości oraz chorych z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego lub innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego w wywiadzie upadacytynib należy stosować jedynie wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

Lipidy

Leczenie upadacytynibem wiązało się z zależnym od dawki zwiększeniem parametrów lipidowych, w tym stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) i cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL). Zwiększone stężenia cholesterolu LDL zmniejszyły się do wartości przed leczeniem w odpowiedzi na zastosowanie statyn, ale dowody są ograniczone. Nie ustalono wpływu takiego zwiększenia parametrów lipidowych na zachorowalność na choroby układu sercowo-naczyniowego i śmiertelność.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

Leczenie upadacytynibem wiązało się ze wzrostem częstości występowania zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych, w porównaniu z placebo. Aktywność enzymów należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia, a następnie zgodnie z zasadami rutynowego postępowania terapeutycznego. Zaleca się bezzwłoczne ustalenie przyczyny zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych w celu identyfikacji możliwych przypadków polekowego uszkodzenia wątroby.

W przypadku stwierdzenia podczas rutynowego postępowania terapeutycznego zwiększonej aktywności AlAT lub AspAT i podejrzenia polekowego uszkodzenia wątroby, należy przerwać leczenie upadacytynibem do czasu wykluczenia takiego rozpoznania.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Zgłaszano zdarzenia w postaci zakrzepicy żył głębokich (DVT) i zatorowości płucnej (PE) u chorych otrzymujących inhibitory JAK, w tym upadacytynib. U chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia DVT/PE upadacytynib należy stosować z zachowaniem ostrożności. Czynniki ryzyka, które należy wziąć pod uwagę przy określaniu ryzyka wystąpienia DVT/PE obejmują podeszły wiek, otyłość, DVT/PE w wywiadzie, chorych poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym i przedłużające się unieruchomienie. W razie wystąpienia klinicznych cech DVT/PE, należy przerwać leczenie upadacytynibem, a chorych bezzwłocznie poddać badaniom i zastosować odpowiednie leczenie.

Chorzy w podeszłym wieku

Istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych po zastosowaniu upadacytynibu w dawce 30 mg raz na dobę u chorych w wieku 65 lat i starszych. Dla tej grupy chorych zalecana dawka w przypadku stosowania długotrwałego wynosi 15 mg raz na dobę.

Reakcje nadwrażliwości

U chorych otrzymujących upadacytynib obserwowano ciężkie reakcje nadwrażliwości, takie jak anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy. W przypadku wystąpienia istotnej klinicznie reakcji nadwrażliwości należy odstawić upadacytynib i zastosować odpowiednią terapię.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 4 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki upadacytynibu. Dzieci i młodzież płci żeńskiej i (lub) ich rodzice bądź opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności skontaktowania się z lekarzem prowadzącym, gdy u chorej wystąpi pierwsza miesiączka podczas przyjmowania upadacytynibu.

Ciąża, karmienie piersią, płodność

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania UPA u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Upadacytynib wykazywał działanie teratogenne u szczurów i królików powodując zmiany kostne u płodów szczurów i w sercu płodów królików w przypadku narażenia *in utero*.

Upadacytynib jest przeciwwskazany w okresie ciąży.

Jeśli kobieta zajdzie w ciążę w czasie leczenia upadacytynibem, należy poinformować rodziców o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Nie wiadomo, czy upadacytynib lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie upadacytynibu do mleka.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Upadacytynib nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie upadacytynibu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści leczenia dla matki.

Nie oceniano wpływu upadacytynibu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wskazują na oddziaływanie na płodność.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Upadacytynib nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3.15.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów i spondyloartropatii osiowej najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$ chorych w co najmniej jednym wskazaniu z najwyższą częstością wśród przedstawionych wskazań) podczas stosowania upadacytynibu w dawce 15 mg były zakażenia górnych dróg oddechowych (19,5%), zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK) (8,6%), zwiększona aktywność transaminazy alaninowej (4,3%), zapalenie oskrzeli (3,9%), nudności (3,5%), neutropenia (2,8%), kaszel (2,2%), zwiększona aktywność transaminazy asparaginianowej (2,2%) i hipercholesterolemia (2,2%).

Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były ciężkie zakażenia.

Profil bezpieczeństwa stosowania upadacytynibu podczas długotrwałego leczenia był ogólnie podobny do profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie kontrolowanym placebo we wszystkich wskazaniach.

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

Tabela 79.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych upadacytynibem

	Upadacytynib	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych*	Bardzo często
	Zapalenie oskrzeli ^{*,**} , półpasiec, opryszczka*, zapalenie mieszków włosowych, grypa, zakażenie układu moczowego	Często
	Zapalenie płuc, kandydoza jamy ustnej, zapalenie uchyłków	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość, neutropenia, limfopenia	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Pokrzywka [^]	Często
	Ciężkie reakcje nadwrażliwości ^{^^}	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipercholesterolemia ^{**} , hiperlipidemia ^{*,**}	Często
	Hipertriglicerydemia	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha ^{*,§} , nudności	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik ^{^,§}	Bardzo często
	Wysypka*	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, gorączka	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność CPK we krwi, zwiększona aktywność AIAT ^{**} , zwiększona aktywność AspAT ^{**} , zwiększenie masy ciała	Często

* Przedstawione jako termin zgrupowany

** W badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry częstość występowania dla zapalenia oskrzeli, hipercholesterolemii, hiperlipidemii, zwiększenia aktywności AIAT i AspAT była określana jako niezbyt często

[^] W badaniach dotyczących chorób reumatologicznych częstość występowania dla trądziku była określana jako często i dla pokrzywki jako niezbyt często

^{^^} Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcja anafilaktyczna i obrzęk naczynioruchowy

[§] W badaniach dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego częstość występowania dla trądziku była określana jako często; ból brzucha był mniej częsty w przypadku upadacytynibu niż placebo.

3.15.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zakażenia

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u chorych leczonych jednocześnie lekami z grupy DMARDs, częstość występowania zakażenia w okresie 12/14 tygodni wynosiła 27,4% w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg w porównaniu z 20,9% w grupie otrzymującej placebo. W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą metotreksat (MTX), częstość występowania zakażenia w okresie 12/14 tygodni wynosiła 19,5% w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg w monoterapii w porównaniu z 24,0% w grupie otrzymującej MTX. Łączna długookresowa częstość występowania zakażeń w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg we wszystkich pięciu badaniach klinicznych III fazy (2 630 chorych) wynosiła 93,7 zdarzeń na 100 pacjento-lat.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u chorych leczonych jednocześnie lekami z grupy DMARDs, częstość występowania ciężkiego zakażenia w okresie 12/14 tygodni wynosiła 1,2% w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg w porównaniu z 0,6% w grupie otrzymującej placebo. W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą MTX, częstość występowania ciężkiego zakażenia w okresie 12/14 tygodni wynosiła 0,6% w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg w monoterapii w porównaniu z 0,4% w grupie otrzymującej MTX. Łączna długookresowa częstość występowania ciężkich zakażeń w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg we wszystkich pięciu badaniach klinicznych III fazy wynosiła 3,8 zdarzeń na 100 pacjento-lat. Najczęstszym ciężkim zakażeniem było zapalenie płuc. Częstość występowania ciężkich zakażeń utrzymywała się na stałym poziomie podczas długotrwałej ekspozycji na lek.

Zakażenia oportunistyczne (z wyłączeniem gruźlicy)

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u chorych leczonych jednocześnie lekami z grupy DMARDs, częstość występowania zakażenia oportunistycznego w okresie 12/14 tygodni wynosiła 0,5% w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg w porównaniu z 0,3% w grupie otrzymującej placebo. W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą MTX, w okresie 12/14 tygodni nie było przypadków zakażenia oportunistycznego w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg w monoterapii, a w grupie otrzymującej MTX częstość występowania wynosiła 0,2%. Łączna długookresowa częstość występowania zakażeń oportunistycznych

w grupie otrzymującej upadacytytib 15 mg we wszystkich pięciu badaniach klinicznych III fazy wynosiła 0,6 zdarzeń na 100 pacjento-lat.

Długookresowa częstość występowania półpaśca w grupie otrzymującej upadacytytib 15 mg we wszystkich pięciu badaniach klinicznych III fazy wynosiła 3,7 zdarzenia na 100 pacjento-lat. W większości przypadków półpasiec obejmował jeden dermatom i nie miał ciężkiego przebiegu.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

W kontrolowanych placebo badaniach, w których chorzy otrzymywali jednocześnie leki z grupy DMARDs, w okresie do 12/14 tygodni zaobserwowano zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) ≥ 3 x górna granica normy (GGN) w co najmniej jednym oznaczeniu u 2,1% oraz 1,5% chorych leczonych upadacytytibem 15 mg, w porównaniu z odpowiednio 1,5% oraz 0,7% chorych otrzymujących placebo. W większości przypadków zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych miało charakter bezobjawowy i przejściowy.

W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą MTX, w okresie 12/14 tygodni zwiększenie aktywności AIAT i AspAT ≥ 3 x GGN w przynajmniej jednym oznaczeniu zaobserwowano u 0,8% oraz 0,4% chorych leczonych upadacytytibem 15 mg, w porównaniu z odpowiednio 1,9% i 0,9% chorych leczonych MTX.

Profil i częstość występowania zwiększonej aktywności AIAT i AspAT były stabilne w czasie, również w długookresowych badaniach kontynuacyjnych.

Zwiększone stężenie lipidów

Leczenie upadacytytibem 15 mg było związane ze zwiększeniem parametrów lipidowych, w tym cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu LDL i cholesterolu HDL. Nie stwierdzono zmian w stosunku LDL/HDL. Zwiększenie stężeń obserwowano po 2 do 4 tygodniach leczenia i utrzymywały się one na stałym poziomie podczas długookresowego leczenia.

Fosfokinaza kreatynowa (CPK)

W kontrolowanych placebo badaniach u chorych otrzymujących jednocześnie leki z grupy DMARDs, w okresie do 12/14 tygodni, obserwowano zwiększenie aktywności CPK.

Zwiększone aktywności CPK > 5 x górna granica normy (GGN) odnotowano w okresie 12/14 tygodni u 1,0% i 0,3% chorych odpowiednio w grupach otrzymujących upadacytynib 15 mg i w grupach otrzymujących placebo. W większości przypadków zwiększenie aktywności > 5 x GGN miało charakter przejściowy i nie wymagało przerwania leczenia. Średnie aktywności CPK zwiększały się przez 4 tygodnie ze średnim zwiększeniem o 60 IU/l w 12. tygodniu, a następnie utrzymywały się na stabilnym podwyższonym poziomie, również podczas kontynuacji terapii.

Neutropenia

W kontrolowanych placebo badaniach, w których chorzy otrzymywali jednocześnie leki z grupy DMARDs, w okresie do 12/14 tygodni zmniejszenie liczby neutrofilii poniżej 1×10^9 komórek/l w co najmniej jednym oznaczeniu wystąpiło u 1,1% i <0,1% chorych odpowiednio w grupach otrzymujących upadacytynib 15 mg i w grupach otrzymujących placebo. W badaniach klinicznych w odpowiedzi na $ANC < 1 \times 10^9$ komórek/l leczenie przerywano. Średnia liczba neutrofilii zmniejszała się w okresie 4 do 8 tygodni. Zmniejszona liczba neutrofilii utrzymywała się na stabilnym, niższym niż przed rozpoczęciem leczenia poziomie, również podczas kontynuacji terapii.

Spondyloartropatia osiowa

Zasadniczo profil bezpieczeństwa obserwowany u chorych z czynną spondyloartropatią osiową leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Nie odnotowano żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa.

3.15.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA

Analiza dokumentu FDA wykazała, że ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem upadacytynibu są zgodne z opisanymi szczegółowo w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* i obejmują:

- ciężkie zakażenia;

- zgony⁸⁸;
- nowotwory złośliwe;
- ciężkie niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe;
- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa;
- reakcje nadwrażliwości;
- perforacja przewodu pokarmowego;
- nieprawidłowości laboratoryjne;
- toksyczny wpływ dla zarodka i płodu;
- szczepienia [FDA 2022].

3.15.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów URPLWMiPB

W dwóch komunikatach wydanych w dniu 15.03.2023 r. przez URPLWMiPB dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów Rinvoq®, Cibinqo®, Jyseleca®, Olumiant® i Xeljanz® poinformowano o odnotowaniu zwiększonej, w porównaniu z inhibitorami TNF-alfa, częstości występowania nowotworów złośliwych, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, ciężkich zakażeń, żylną chorobą zakrzepowo-zatorową oraz śmiertelności wśród chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Stwierdzono, że ryzyko to jest uważane za aspekt charakterystyczny dla leków z grupy inhibitorów JAK oraz istotny we wszystkich zatwierdzonych wskazaniach do stosowania inhibitorów JAK w chorobach zapalnych i dermatologicznych. W związku z powyższym inhibitory JAK powinny być stosowane tylko wtedy, gdy nie jest dostępna odpowiednia alternatywna metoda leczenia u chorych w wieku 65 lat i starszych, którzy palą tytoń obecnie lub palili go przez długi czas w przeszłości oraz z innymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych lub nowotworów złośliwych. W przypadku chorych z innymi niż wymienione powyżej czynnikami ryzyka żylną chorobą zakrzepowo-zatorową inhibitory JAK powinny być stosowane z ostrożnością, u wszystkich chorych natomiast zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry. Lekarz wystawiający

⁸⁸ W ChPL Rinvoq® zgony nie stanowią zagrożeń związanych ze stosowaniem leku, wymienione zostały jako zdarzenia kwalifikowane jako MACE (zgon z powodu sercowo-naczyniowego i niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego). Ostrzeżenie dot. zgonu zawarte w dokumencie FDA dotyczyło chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów

receptę powinien omówić z chorym ryzyko związane ze stosowaniem inhibitorów JAK [URPLWMiPB 2023a, URPLWMiPB 2023b].

3.15.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC

Na stronach internetowych *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* oraz bazie *VigiAccess* uruchomionej przez *Światową Organizację Zdrowia* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania upadacytyribu. Informacje zamieszczone na tych stronach internetowych **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, badania diagnostyczne, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia żołądka i jelit.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie WHO należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, procedury medyczne i chirurgiczne, badania diagnostyczne.

Tabela 80.

Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych upadacytyribem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReport (data zbierania danych: 03.01.2022r.)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	830
Zaburzenia żołądka i jelit	489
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	529
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	855
Badania diagnostyczne	536
Baza WHO (data zbierania danych: 03.01.2022r.)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	5 008
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	3 912
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	5 303
Badania diagnostyczne	2 382
Procedury medyczne i chirurgiczne	3 086

4. Ograniczenia

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

- dotychczas nie została opublikowana publikacja pełnotekstowa dla badań *U-ENDURE* i *U-EXCEED* oraz *U-EXCEL*. Na potrzeby niniejszego raportu wykorzystano dane oceniające skuteczność i bezpieczeństwo UPA zawarte w dokumencie *EMA 2023* lub w ChPL Rinvoq®. Dokument EMA uznano za wiarygodne źródło informacji, ponieważ stanowi on podstawę rejestracji leku w Unii Europejskiej;
- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo UPA z ADA, WED, UST, INF w populacji docelowej. Dlatego też, zgodnie z *Wytocznymi AOTMiT*, porównawcza ocena UPA względem komparatorów została przedstawiona na podstawie porównania pośredniego. Należy przy tym podkreślić, że porównanie pośrednie przeprowadzono w oparciu o wysokiej jakości badania randomizowane;
- w przypadku oceny bezpieczeństwa UPA w okresie leczenia indukcyjnego możliwe było wyłącznie przedstawienie łącznych danych z badań *U-EXCEED* oraz *U-EXCEL*, w związku z taką prezentacją wyników w dokumencie *EMA 2023*;
- sieć badań włączonych do NMA określić można jako rzadką, w związku z czym w przypadku części badań możliwe było uwzględnienie danych wyłącznie z populacji CCF lub BF. Biorąc to pod uwagę analizy przeprowadzone przy użyciu modelu RE mogłyby zostać uznane za niewiarygodne w odniesieniu do wartości 95% CrI. Należy jednak podkreślić, że w większości porównań dot. oceny skuteczności zastosowano model FE, a model RE wybierano tylko w przypadku, gdy został uznany za bardziej dopasowany, co stanowi podejście konserwatywne;
- różnice w mechanizmie działania leków analizowanych w ramach NMA, w kryteriach kwalifikacji do leczenia podtrzymującego (różnice w definicji odpowiedzi na leczenie indukcyjne) i metodologii badań prowadzą do powstania heterogeniczności w ocenie skuteczności PLC w okresie leczenia podtrzymującego. Pomimo tego, między innymi dzięki dokonaniu obliczeń parametru RD (np. zamiast OR), analiza ta stanowi alternatywną metodę minimalizacji heterogeniczności w porównaniach dotyczących skuteczności leczenia podtrzymującego. Zastosowanie takiego podejścia stanowi najbardziej racjonalne i wiarygodne podejście – porównania alternatywne, opierające się na analizie sekwencji leczenia NMA w fazie podtrzymania, w literaturze uznane są

za wysoce niewiarygodne i nie dostarczające realistycznego długoterminowego porównania skuteczności leków;

- odnotowano różną długość trwania leczenia indukcyjnego w badaniach włączonych do NMA, która trwała od 4 do 12 tygodni. Należy jednak zauważyć, że wynika to wprost ze specyfiki choroby oraz licznych badań włączonych do NMA. Takie podejście było już wielokrotnie wykorzystywane w innych procesach, w tym analizach weryfikowanych przez NICE. Dodatkowo okres obserwacji, w którym przeprowadzono ocenę skuteczności okresu indukcyjnego w NMA był zgodny ze schematami dawkowania UPA;
- ocena endoskopowych punktów końcowych w NMA możliwa była tylko w przypadku UPA i UST ze względu na dostępność danych w włączonych badaniach, a zatem niemożliwe było porównanie skuteczności innych zaawansowanych terapii w ww. obszarze. Dodatkowo, dane dla UST przedstawione zostały dla dwóch dawek łącznie (UST ogółem zamiast UST w dawce 6 mg/kg i 130 mg), co utrudnia interpretację zależności dawka-odpowiedź na leczenie. Pomimo tego porównanie to zostało przeprowadzone na podstawie badań wysokiej jakości, a więc wiarygodność wnioskowania dotyczącego endoskopowych punktów końcowych należy określić jako wysoką;
- w badaniach włączonych do NMA dane dotyczące bezpieczeństwa raportowano w niejednorodny sposób. W badaniu *Targan 1997* nie umieszczono danych dot. częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla każdego analizowanego ramienia osobno, tylko łącznie dla kilku dawek INF stosując stratyfikację według liczby zastrzyków INF (jeden lub dwa), które otrzymali chorzy. W związku z tym włączenie tego badania do analiz bezpieczeństwa nie zostało uznane za właściwe. W badaniach *ACCENT 1* i *CHARM* nie zgłaszano również częstości występowania zdarzeń niepożądanych w okresie leczenia podtrzymującego w podziale na grupy chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne, ale łącznie dla chorych, którzy odpowiedzieli i nie odpowiedzieli na leczenie indukcyjne. To potencjalnie może prowadzić do błędnej interpretacji szacunków dotyczących INF i ADA. Ponadto, definicje punktów końcowych dot. bezpieczeństwa różnią się w poszczególnych badaniach⁸⁹. Biorąc pod uwagę powyższe, wyniki NMA dotyczące analizy bezpieczeństwa powinny być interpretowane z ostrożnością;

⁸⁹ Uwzględniano definicje przedstawione w badaniu, a w razie ich braku korzystano z definicji MedDRA

-
- nieścisłości w analizie utraty danych z ramienia PLC odnotowane w publikacji *Targan 1997* mogą zaniżać skuteczność PLC, co potencjalnie może wpływać na analizę na korzyść INF. Należy jednak podkreślić, że informacje te zostały uwzględnione we wnioskowaniu na temat skuteczności i bezpieczeństwa NMA przedstawionego w niniejszym raporcie.
-

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia upadacytyribu względem komparatorów, tj. adalimumabu, wedolizumabu, ustekinumabu i infliksymabu w leczeniu choroby Leśniowskiego Crohna.

Odnaleziono 3 randomizowane badania: *U-EXCEED*, *U-EXCEL* oraz *U-ENDURE* oceniające skuteczność i bezpieczeństwo UPA względem PLC. Chorzy otrzymywali UPA lub PLC w sposób zaślepiony przez cały okres leczenia, który wynosił 12 tyg. w przypadku leczenia indukcyjnego i 52. tyg. w przypadku leczenia podtrzymującego. Dodatkowo, w raporcie zaprezentowano wstępne wyniki z badania *U-ENDURE OLE* (otwarte przedłużenie badania *U-ENDURE*).

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 metaanalizy sieciowej.

Ocena skuteczności UPA vs INF, WED, UST oraz ADA – metaanaliza sieciowa

Ocena skuteczności UPA względem przyjętych komparatorów została oparta o wyniki metaanalizy sieciowej dostarczonej przez Wnioskodawcę.

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ocena skuteczności UPA vs PLC – porównanie bezpośrednie

Ocenę skuteczności UPA względem PLC przeprowadzono na podstawie dwóch randomizowanych badań dotyczących leczenia indukcyjnego (*U-EXCEED* i *U-EXCEL*) oraz randomizowanego badania obejmującego okres leczenia podtrzymującego (*U-ENDURE*).

Leczenie indukcyjne

W 12. tygodniu leczenia **remisję kliniczną** raportowano statystycznie istotnie częściej w grupie chorych stosujących UPA w dawce 45 mg w porównaniu do PLC we wszystkich analizowanych wariantach, tj. obejmujących częstość występowania remisji klinicznej stwierdzonej na podstawie PROs oraz CDAI, w podziale na chorych niestosujących sterydów oraz w subpopulacji chorych z niepowodzeniem / brakiem niepowodzenia wcześniejszego leczenia biologicznego.

W obydwu analizowanych badaniach wykazano również znamienne statystycznie przewagę UPA nad PLC w zakresie występowania **odpowiedzi endoskopowej**, zarówno w populacji ogółem, jak i w podziale na chorych z niepowodzeniem / brakiem niepowodzenia wcześniejszego leczenia biologicznego.

Częstość występowania **remisji endoskopowej**, **wygojenia błony śluzowej** oraz **odpowiedzi na leczenie** (definiowanej jako zmniejszenie wyniku o co najmniej 100 punktów w skali CDAI w stosunku do wartości wyjściowej) w 12. tyg. obserwacji w badaniach *U-EXCEED* oraz *U-EXCEL* także wskazała na statystycznie istotną korzyść stosowania UPA w porównaniu do otrzymywania PLC.

Raportowano również większą **redukcję objawów pozajelitowych** w grupie badanej względem kontrolnej, jednak różnica między grupami nie była statystycznie znamienne.

W zakresie **częstości występowania hospitalizacji związanych z przebiegiem ChLC** w 12. tyg. leczenia raportowano niewielką, nieistotną statystycznie tendencję do mniejszej ilości hospitalizacji u chorych, które otrzymywały UPA w dawce 45 mg w porównaniu z placebo.

W badaniach *U-EXCEED* oraz *U-EXCEL* odnotowano istotną statystycznie, około 2-krotną przewagę UPA nad PLC w okresie leczenia indukcyjnego w ocenie poprawy jakości życia, mierzonej kwestionariuszem **IBDQ** oraz **FACIT-F**.

Leczenie podtrzymujące

W 52. tygodniu leczenia **remisję kliniczną** raportowano statystycznie istotnie częściej w grupie chorych stosujących UPA w dawce 15 mg oraz UPA w dawce 30 mg w porównaniu do PLC we wszystkich analizowanych wariantach, tj. obejmujących częstość występowania remisji klinicznej stwierdzonej na podstawie PROs oraz CDAI, w podziale na chorych niestosujących sterydów w zależności od faktu ich przyjmowania na początku leczenia indukcyjnego oraz w subpopulacji chorych z niepowodzeniem / brakiem niepowodzenia wcześniejszego leczenia biologicznego. Wyjątek stanowiła remisja kliniczna stwierdzona na podstawie PROs w subpopulacji chorych nieleczonych uprzednio biologicznie – przewaga UPA w dawce 15 mg była wówczas nieistotna statystycznie. Wykazano także znamienne statystycznie różnicę między UPA 15 mg a PLC oraz UPA 30 mg a PLC wskazującą na korzyść interwencji badanej w zakresie osiągnięcia **głębokiej remisji**, definiowanej jako remisja kliniczna + remisja endoskopowa, oraz w zakresie **utrzymania remisji klinicznej**, w ocenie przeprowadzonej przy użyciu PROs i CDAI.

W odniesieniu do UPA w dawce 15 mg oraz 30 mg, w 52. tyg. leczenia raportowano istotną statystycznie przewagę UPA nad PLC w zakresie osiągnięcia **odpowiedzi endoskopowej**, zarówno w populacji ogółem, jak i w podziale na chorych z wcześniejszym niepowodzeniem / brakiem niepowodzenia leczenia biologicznego.

Również częstość występowania **odpowiedzi na leczenie** w badaniu *U-ENDURE* w 52. tyg. obserwacji była znamienne statystycznie większa w grupie chorych stosujących UPA w obydwu dawkach w porównaniu do PLC.

W 52 tyg. terapii **remisję endoskopową** raportowano istotnie statystycznie częściej wśród chorych otrzymujących UPA w dawce 15 mg i 30 mg względem PLC, zarówno przy użyciu standardowej, jak i bardziej rygorystycznej definicji remisji endoskopowej uzależnionej od wyniku SES-CD⁹⁰.

Wygojenie błony śluzowej w okresie leczenia podtrzymującego w badaniu *U-ENDURE* raportowano znamienne statystycznie częściej w grupach chorych stosujących UPA 15 mg

⁹⁰ Remisja endoskopowa w badaniu *U-ENDURE* definiowana była jako wynik SES-CD ≤4 i zmniejszenie o co najmniej 2 pkt względem wartości wyjściowej oraz brak wyniku oceny w skali podrzędnej >1 w przypadku jakiegokolwiek indywidualnej zmiennej, lub jako wynik SES-CD 0-2

i UPA 30 mg w porównaniu z PLC, raportując odpowiednio ponad 3-krotną i 5-krotną przewagę interwencji badanej.

W 52. tygodniu leczenia wykazano istotną statystycznie przewagę UPA w dawce 30 mg nad PLC w zakresie **redukcji objawów pozajelitowych**. W przypadku UPA 15 mg przewaga interwencji badanej w porównaniu do PLC nie była statystycznie znamienne.

Analiza średniego skorygowanego **wskaźnika występowania hospitalizacji związanych z przebiegiem ChLC** w czasie leczenia podtrzymującego wskazała na zbliżone wartości w grupach UPA 15 mg vs PLC i UPA 30 mg vs PLC z niewielką, nieistotną statystycznie przewagą interwencji badanej w obydwu przypadkach.

Znamiennie statycznie, większą poprawę jakości życia chorych mierzoną kwestionariuszem **IBDQ** wykazano w grupie chorych otrzymujących UPA (15 mg i 30 mg) w porównaniu do PLC. W przypadku kwestionariusza **FACIT-F** także wykazano przewagę UPA nad PLC, jednak tylko w przypadku UPA 30 mg różnica między grupami była istotna statystycznie.

Długookresowe dane dotyczące skuteczności UPA

Dane dotyczące długookresowej skuteczności UPA przedstawiono na podstawie trwającej fazy OLE badania *U-ENDURE*, w której okres obserwacji wynosi 100 tyg.

Wyniki zgromadzone dla 91 chorych dostarczyły dowodów na długotrwały efekt terapeutyczny uzyskany podczas terapii UPA - skuteczność UPA w zakresie osiągnięcia remisji klinicznej na podstawie PROs obserwowana w 52. tygodniu terapii utrzymywała się do 100. tygodnia leczenia.

Ocena bezpieczeństwa UPA vs INF, WED, UST oraz ADA – metaanaliza sieciowa

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocena bezpieczeństwa UPA vs PLC – porównanie bezpośrednie

Ocenę bezpieczeństwa UPA względem PLC przeprowadzono na podstawie dwóch randomizowanych badań dotyczących leczenia indukcyjnego (*U-EXCEED* i *U-EXCEL*) oraz randomizowanego badania obejmującego okres leczenia podtrzymującego (*U-ENDURE*).

Leczenie indukcyjne

W czasie 12. tyg. obserwacji w grupie chorych stosujących UPA wystąpił 1 przypadek **zgonu**, natomiast w grupie chorych otrzymujących PLC nie odnotowano żadnego zgonu. Należy jednak podkreślić, że zgon nastąpił >30 dni po przyjęciu ostatniej dawki UPA. Dodatkowo, w badaniach *U-EXCEL* oraz *U-EXCEED* nie obserwowano **zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu** w żadnej z analizowanych ramion.

Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między grupami w zakresie częstości występowania **ciężkich zdarzeń niepożądanych**⁹¹, **zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia** oraz **prowadzących do przerwania leczenia** – występowały one częściej w grupie PLC względem UPA.

Zdarzenia niepożądane i **zdarzenia niepożądane możliwe związane z leczeniem** występowały nieznacznie częściej w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (różnica odpowiednio nieznamienna i znamienna statystycznie).

Najczęstszymi **działaniami niepożądanymi** występującymi w czasie 12. tyg. obserwacji były zakażenie górnych dróg oddechowych, niedokrwistość oraz trądzik, które występowały statystycznie istotnie częściej w grupie UPA w porównaniu z PLC, z wyjątkiem niedokrwistości, w przypadku której różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Do najczęściej zgłaszanych **TEAE**, tj. występujących u $\geq 5,0\%$ chorych zaliczono trądzik, zapalenie nosogardzieli, niedokrwistość i ból głowy w grupie otrzymującej UPA (różnice nieistotne statystycznie na korzyść PLC, z wyjątkiem trądziku i zapalenia nosogardzieli, w przypadku których wystąpiła różnica znamienna statystycznie) oraz pogorszenie choroby, ból stawów i niedokrwistość w grupie otrzymującej PLC (różnice istotne statystycznie na korzyść UPA, z wyjątkiem niedokrwistości).

W badaniach *U-EXCEL* oraz *U-EXCEED* **AESI** zostały zdefiniowane jako zakażenia, zaburzenia wątroby, niedokrwistość, neutropenia, limfopenia, zwiększenie stężenia CPK, zaburzenia czynności nerek, orzeczona perforacja jelit, nowotwory, orzeczone MACE, orzeczona żylna choroba zakrzepowo-zatorowa oraz złamania. Zdarzenia te występowały ze zbliżoną częstością w obydwu analizowanych ramionach. Częstość występowania AESI była porównywalna pomiędzy grupami chorych z brakiem i po niepowodzeniu leczenia biologicznego.

Leczenie podtrzymujące

Częstość występowania **zdarzeń niepożądanych skorygowanych o ekspozycję**, w tym prowadzących do przerwania leczenia oraz możliwe związanych z badanym lekiem, była

⁹¹ do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych zaliczono pogorszenie ChLC i ropień odbytu

wyższa w grupach stosujących UPA 30 mg⁹² lub UPA 15 mg niż w grupie otrzymującej PLC. W przypadku AE o ciężkim stopniu nasilenia i SAE korzystniejsze wyniki względem PLC raportowano w grupie chorych leczonych UPA (odpowiednio UPA w obydwu dawkach i UPA 15 mg). W żadnej z analizowanych grup nie raportowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

Należy podkreślić, że zarówno ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, jak i związane z ChLC występowały częściej w grupie chorych otrzymujących PLC względem chorych stosujących UPA w obydwu dawkach w analizie skorygowanej o ekspozycję. W związku z powyższym nie należy interpretować częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych bez kontekstu czasu leczenia.

W przypadku UPA 15 mg najczęstszymi **działaniami niepożądanymi** występującymi w czasie 52. tyg. obserwacji były zakażenia górnych dróg oddechowych i gorączka (odpowiednio różnica nieistotna statystycznie i istotna statystycznie na korzyść PLC), natomiast w przypadku UPA 30 mg były to zakażenie górnych dróg oddechowych i gorączka (analogicznie do mniejszej dawki, odpowiednio różnica nieistotna statystycznie i istotna statystycznie na korzyść PLC).

Do najczęściej zgłaszanych **TEAE** podczas leczenia podtrzymującego zaliczono pogorszenie ChLC (różnica nieistotna statystycznie na korzyść UPA) w przypadku UPA w dawce 15 mg oraz COVID-19 (różnica istotna statystycznie na korzyść PLC) w przypadku UPA w dawce 30 mg. Częstość występowania TEAE (≥ 5 zdarzeń/100 pacjentolat) w grupie PLC była na ogół wyższa lub podobna do tych w grupach UPA, z wyjątkiem COVID-19, w obu grupach UPA oraz zakażenia górnych dróg oddechowych w grupie UPA 30 mg, które występowało częściej niż w grupie PLC.

W badaniu *U-ENDURE* **AESI** były zbieżne z AESI obserwowanymi w czasie leczenia indukcyjnego.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA, URPLW MiPB, ADRReports oraz WHO UMC. Należy mieć na uwadze, że przedstawione

⁹² W przypadku UPA 30 mg częściej w porównaniu z PLC raportowano wystąpienie SAE

Wykazano także znaczącą i istotną statystycznie przewagę UPA (w dawce 45 mg podczas leczenia indukcyjnego i w dawce 15 mg lub 30 mg podczas leczenia podtrzymującego) nad PLC w przypadku wszystkich pierwszorzędowych analizowanych punktów końcowych i większości punktów końcowych o niższej rzędowości.

Uwzględniając przewlekły charakter choroby, która rozpoznawana często w młodym życiu w sposób istotny obniża jakość życia chorych ze względu na obecność szeregu wyniszczających objawów stwierdzono, iż uzyskane wyniki wskazują na istotne klinicznie korzyści płynące z zastosowania upadacyty nibu w praktyce klinicznej i można go uznać za skuteczną metodę leczenia chorych na ChLC.

6. Dyskusja

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo upadacyty nibu w populacji dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Obecnie w Polsce chorzy na chorobę Leśniowskiego-Crohna mogą być leczeni w ramach programu lekowego B.32. (*Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)*) infliksymabem, wedolizumabem, ustekinumabem lub adalimumabem. Z tego powodu komparatory dla wnioskowanej interwencji stanowią INF, WED, UST oraz ADA.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych z liczną i zróżnicowaną grupą chorych. Wiarygodność wewnętrzną analizy (ang. *internal validity*) dotyczy tego, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistemu związkowi między badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym. Ocenę wiarygodności wewnętrznej przeprowadzono na podstawie poprawności przeprowadzonego porównania (odpowiednia metodyka analizy zapewniająca wiarygodne i niezaburzone wnioskowanie oraz prawidłowa analiza statystyczna) oraz na podstawie spójności wewnętrznej wniosków w zakresie poszczególnych punktów końcowych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzną analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzną analizy oceniona została jako umiarkowana, ponieważ w raporcie uwzględniono randomizowane badania kliniczne, natomiast nie uwzględniono badań obserwacyjnych. Pomimo tego badana w analizie populacja może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

Wyniki uzyskane w ramach niniejszej analizy, w tym m.in. wyniki porównań bezpośrednich, metaanalizy sieciowej przeprowadzonej dla UPA względem WED, ADA, UST i INF, jak również porównań pośrednich zaprezentowanych na podstawie przeglądów systematycznych oraz wyniki długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa UPA wskazują, że analizowana interwencja jest lekiem wysokiej skuteczności i cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa spośród wszystkich rozważanych w niniejszej analizie komparatorów. Wyniki analizy długookresowej jednoznacznie wskazują na utrzymywanie się korzystnych efektów klinicznych w czasie.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⁹³ W ramach NMA dotyczących leczenia podtrzymującego oceniano wyłącznie remisję kliniczną. UPA 30 mg/QD znalazł się na pierwszym, a UPA 15 mg/QD na trzecim miejscu rankingu SUCRA

Ze względu na prawdopodobną niejednorodność definicji działań niepożądanych w poszczególnych badaniach włączonych do NMA, interpretacja wyników analiz bezpieczeństwa powinna być dokonywana z ostrożnością. Profil bezpieczeństwa UPA i komparatorów wydaje się być zbliżony.

Z powodu braku odpowiednich danych nie było możliwe przeprowadzenie porównania UPA z INF w populacji chorych z niepowodzeniem leczenia biologicznego (w badaniach dla INF nie uczestniczyli chorzy leczeni biologicznie). Należy jednak podkreślić, że w wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano jeden abstrakt konferencyjny *Colombel 2023*, w ramach którego analizowano skuteczność INF w porównaniu z PLC w populacji chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego. Pomimo, że badanie to nie zostało umieszczone w niniejszej analizie z powodu braku wystarczających danych umożliwiających przeprowadzenie oceny homogeniczności, to nawet zaimplementowanie tego abstraktu nie dostarczyłoby wyników obejmujących populację chorych uprzednio leczonych biologicznie – przyczyną jest fakt, że do badania nie kwalifikowano chorych z leczeniem inhibitorami TNF-alfa lub leczeniem biologicznym w czasie 5 okresów półtrwania w wywiadzie.

Należy podkreślić, że w związku z brakiem publikacji pełnotekstowej wyniki porównania UPA vs PLC przedstawiono w oparciu o badania *U-EXCEED*, *U-EXCEL* i *U-ENDURE* umieszczone w dokumencie *EMA 2023*, ale uznano to za wiarygodne źródło informacji, ponieważ dokument ten stanowi podstawę rejestracji leku przez EMA.

Do analizy kwalifikowano badania, w których uczestniczyli chorzy niezależnie od stosowania uprzednio terapii biologicznej. Wyniki analiz dla UPA przeprowadzonych w podgrupach wyodrębnionych ze względu na stosowanie bądź brak uprzedniej terapii lekami biologicznymi, pochodzących z badań *U-EXCEL*, *U-EXCEED* i *U-ENDURE* wskazują na brak wpływu wcześniejszego leczenia biologicznego na uzyskiwane przez chorych remisji choroby, wygojenie błony śluzowej czy odpowiedzi na leczenie.

Co więcej, podkreślić należy, że efekt terapeutyczny związany ze stosowaniem UPA widoczny był od początku jego stosowania, co pokazują wyniki zgromadzone dla 4. tygodnia obserwacji.

W ramach niniejszej analizy zidentyfikowano łącznie 6 przeglądów systematycznych spełniających kryteria systematyczności Cook. Wyniki i wnioski autorów tych opracowań są w pełni zgodne z tymi przedstawionymi w ramach niniejszej analizy, tj. upadacytytib jest

lekiem o wysokiej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa, zarówno w krótkim-, jak i długim okresie obserwacji.

Choroba Leśniowskiego-Crohna charakteryzuje się nieswoistymi objawami oraz występowaniem okresów remisji i nawrotów o różnym czasie trwania. Rzuty choroby mogą mieć nasilenie ciężkie, umiarkowane lub łagodne. Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą przewlekłą i postępującą, w której rokowania co do wyleczenia są niekorzystne, a jakość życia chorych jest znacząco obniżona w porównaniu do populacji ogólnej, o czym świadczy nie tylko analiza ciężkości przebiegu choroby, ale także ocena zdrowia psychicznego. Chorzy na co dzień mierzą się z licznymi objawami żołądkowo-jelitowymi, w tym częstymi wypróżnieniami, parciem nagłym oraz związanym z tym nieustannym szukaniem możliwości dostępu do toalety. Występujące objawy zmuszają chorych do ograniczenia życia społecznego, rezygnacji z uprawiania sportu, spotkań towarzyskich oraz absencji w pracy. Jest to znamienne zwłaszcza w kontekście danych wskazujących, że choroba Leśniowskiego-Crohna rozpoznawana jest głównie u osób młodych. Redukcja nasilenia objawów wynikających ze stanu zapalnego ma bezpośredni wpływ na poprawę jakości życia chorych powodując, że ich szansa na aktywne funkcjonowanie chorego w życiu społecznym i zawodowym jest znacznie wyższa.

Obecne opcje leczenia chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna związane są z licznymi ograniczeniami: wielu chorych nie odpowiada na dostępne terapie, rozwija oporność na leki lub występują u nich działania niepożądane, które w sposób istotny ograniczają jakość życia i/lub stosowanego leczenia. Ze względu na fakt, że leki refundowane w ChLC należą do grupy leków biologicznych, uwagę zwraca często pojawiająca się utrata odpowiedzi na leczenie z powodu powstania przeciwciał przeciwelekowych, a także trudności wynikające z dożylniej lub podskórnej drogi podania leków, co wiąże się z kosztami ich przechowywania, częstymi wizytami w szpitalu, generującymi tym samym znaczne niedogodności dla chorych. W ciągu ostatniej dekady zaobserwować można wyraźny rozwój terapii małocząsteczkowych ukierunkowanych na choroby z grupy IBD, a więc także na chorobę Leśniowskiego-Crohna. Głównym celem badań jest złagodzenie lub całkowite wyeliminowanie wad terapii monoklonalnych – założenia te mogą zostać osiągnięte dzięki stosowaniu podawanych doustnie leków małocząsteczkowych, które odznaczają się szybkim rozpoczęciem działania i nie wywołują przeciwciał przeciwelekowych. W literaturze wskazuje się zwłaszcza na ścieżkę sygnałową JAK/STAT, od dawna uznawaną za centralny mediator stanu zapalnego, w tym

cytokin prozapalnych. Do grupy inhibitorów JAK należy upadacytynib, który tym samym stanowi oczekiwaną opcję leczenia ChLC [Parigi 2020].

Warto podkreślić, że w przypadku tofacytynibu, czyli pierwszego inhibitora JAK zatwierdzonego do stosowania w WZJG należącym do grupy chorób IBD, zgłaszano zwiększone ryzyko zakrzepów krwi i zgonu związanych ze stosowaniem ww. leku u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów. W dalszym ciągu nie wykazano jednak, aby ryzyko powstania tych zdarzeń niepożądanych było regulowane przez kinazy JAK, dlatego należy uznać, że dotyczy ono wyłącznie tofacytynibu, a nie wszystkich terapii należących do tej grupy leków [Parigi 2020].

Istnieje duża niezaspokojona potrzeba lecznicza wprowadzenia skuteczniejszych i bardziej precyzyjnych terapii biologicznych oraz przeanalizowanie danych dotyczących już stosowanych terapii pod względem kolejności włączania leków, momentu rozpoczęcia leczenia, dawkowania oraz kryteriów zakończenia lub zmiany leczenia.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Rinvoq® w praktyce klinicznej leczenia dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna i należy go uznać za skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w terapii chorych stanowiących populację docelową zgodną z zarejestrowanym wskazaniem.

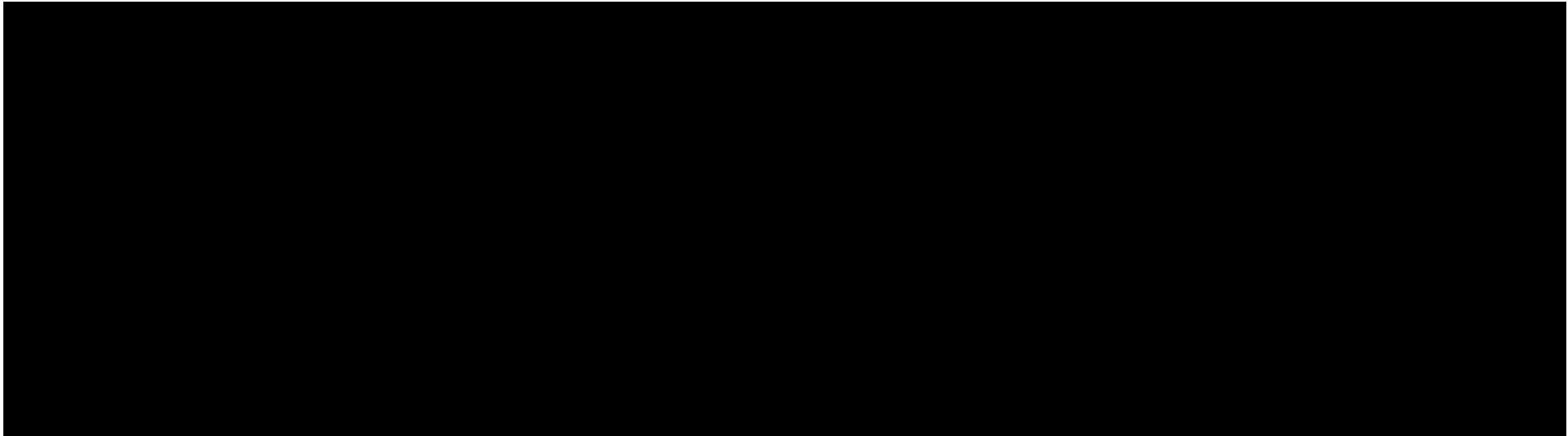
7. Załączniki

7.1. Dane wejściowe do NMA

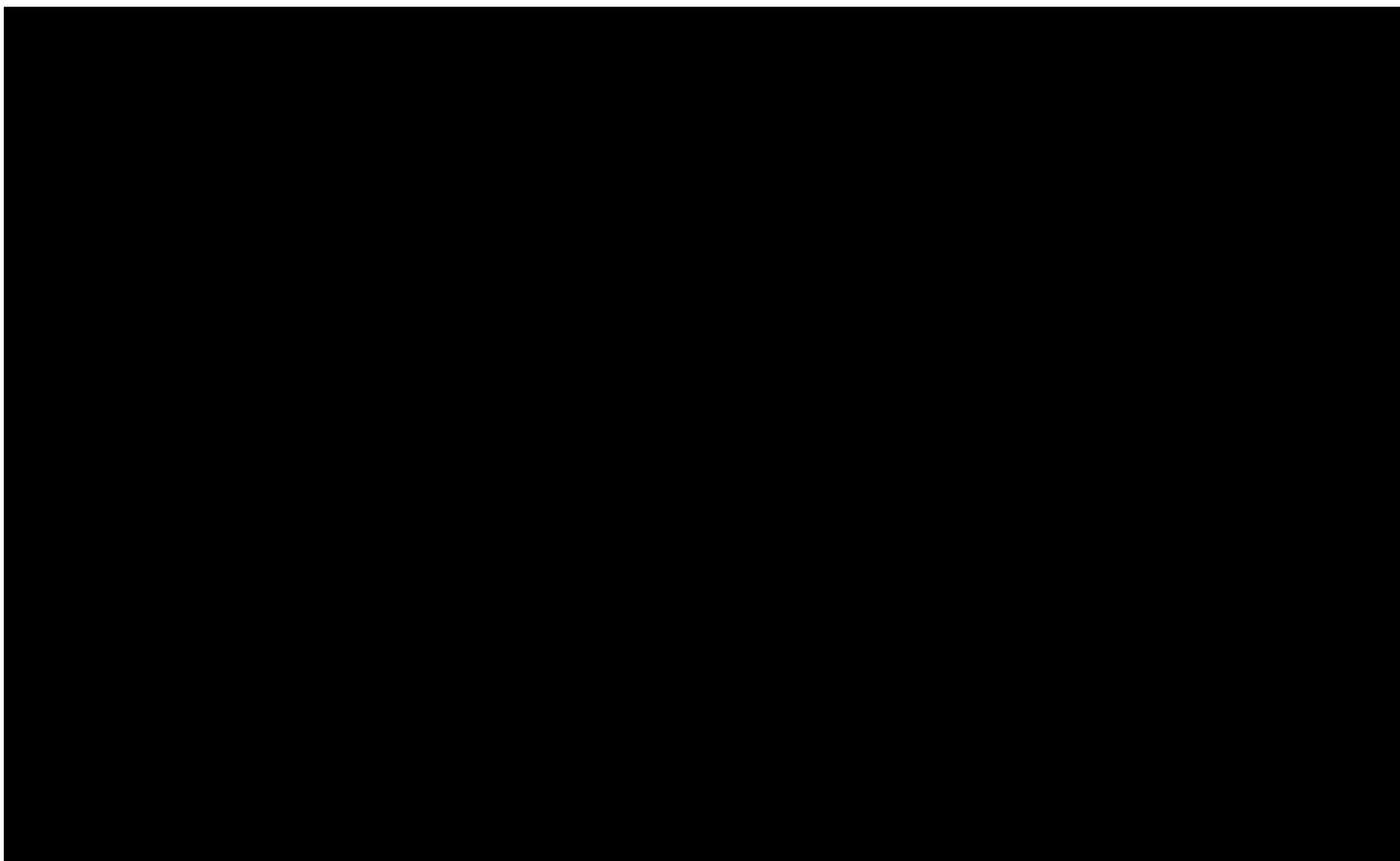
7.1.1. Dane wejściowe do NMA – skuteczność, leczenie indukcyjne

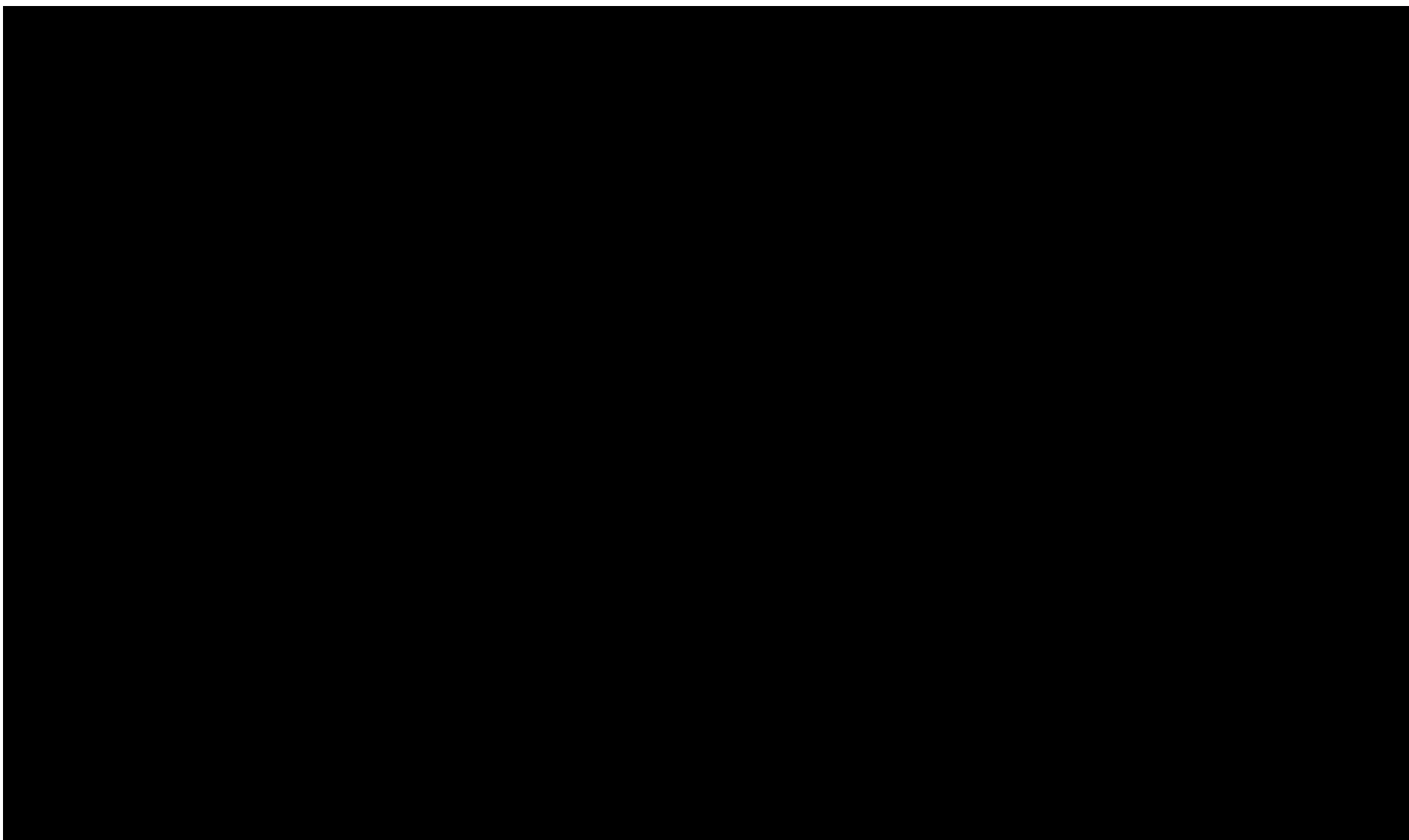
Tabela 81.

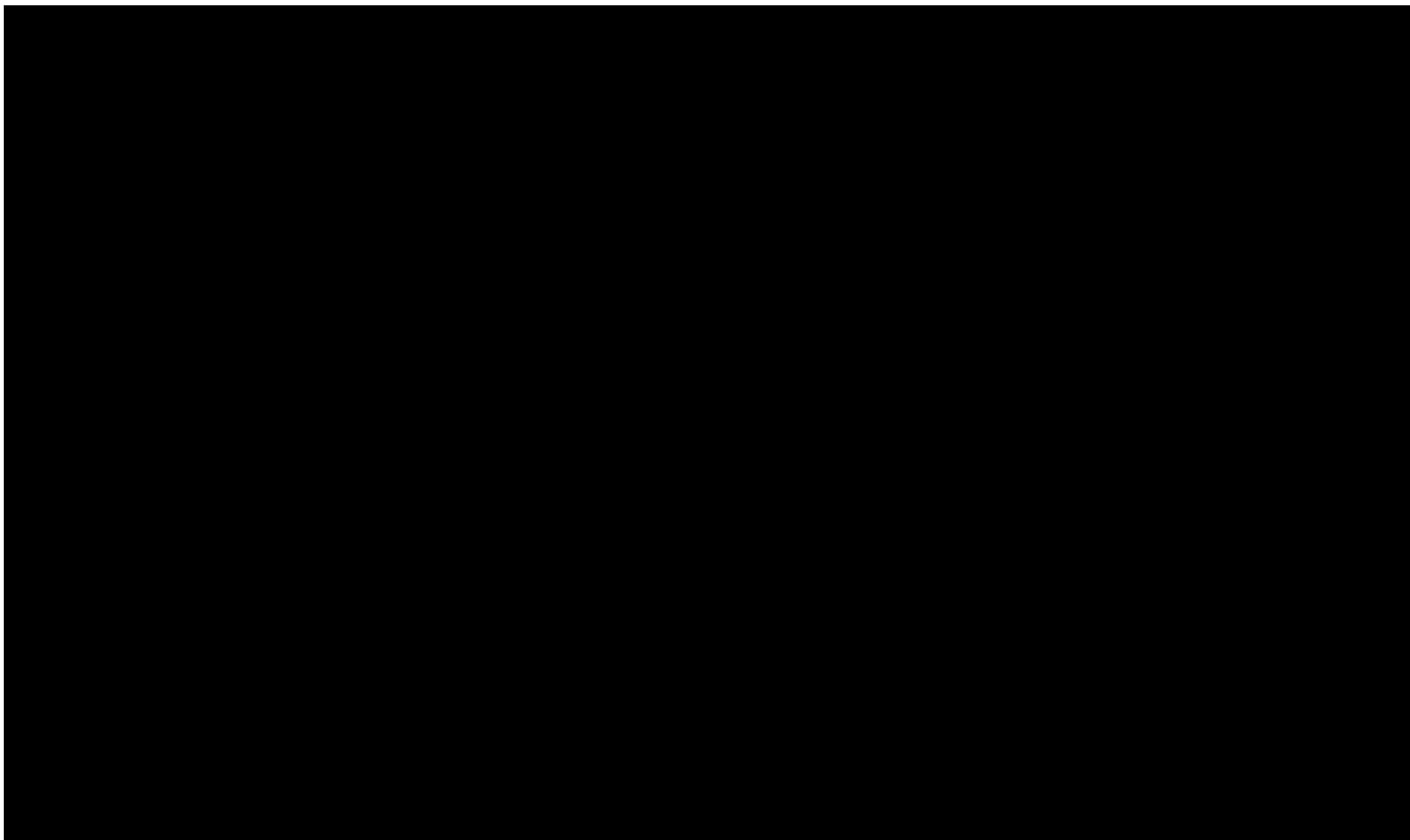
Dane wejściowe dla skuteczności - indukcja

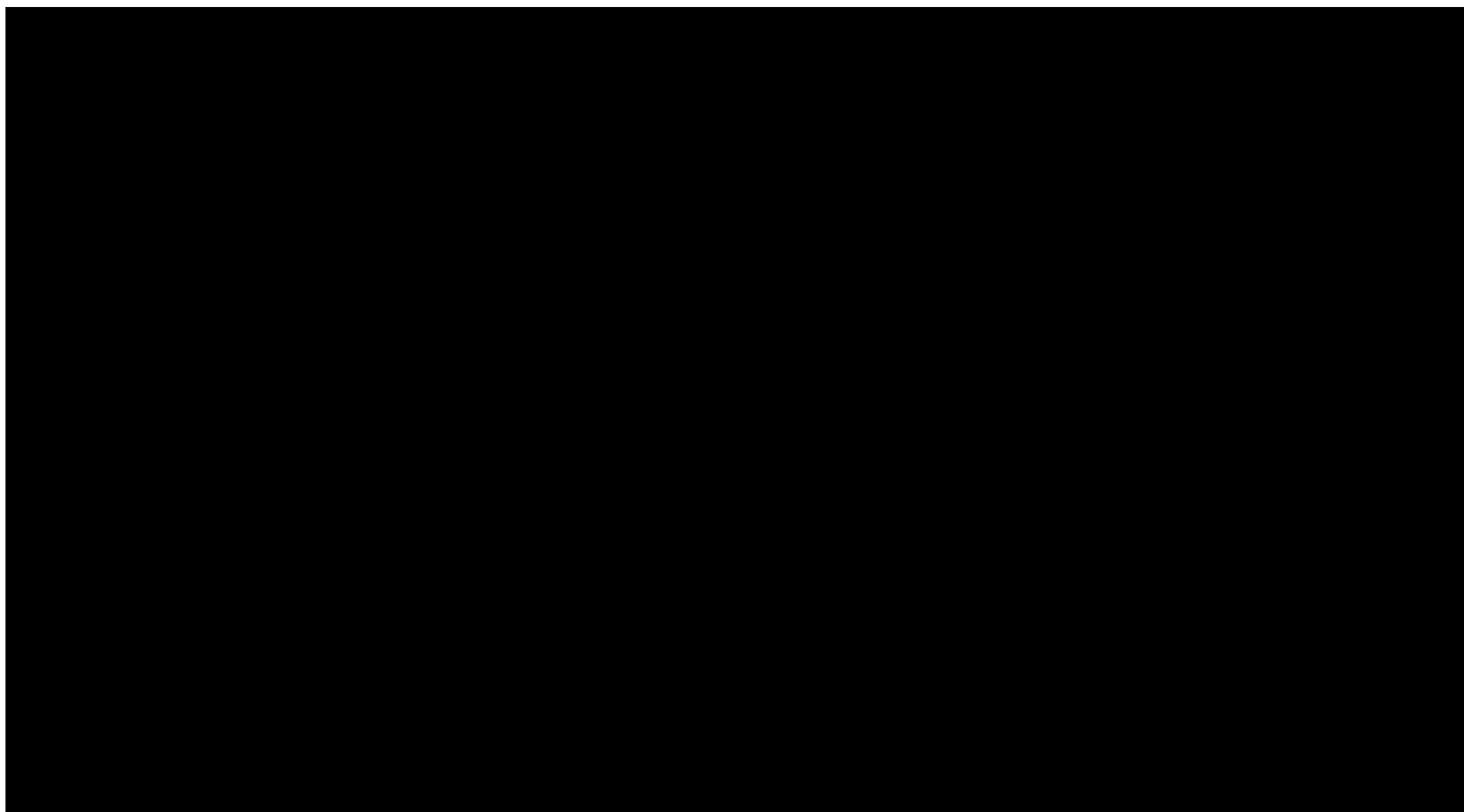


⁹⁴ badania *Chen 2020*, zgodnie z podejściem autorów NMA, nie uwzględniono w metaanalizie sieciowej, co zostało szczegółowo opisane w analizie statystycznej. Powodem wykluczenia niniejszego badania był fakt, iż w ramach jego kryteriów analizowano wyłącznie chorych azjatyckich



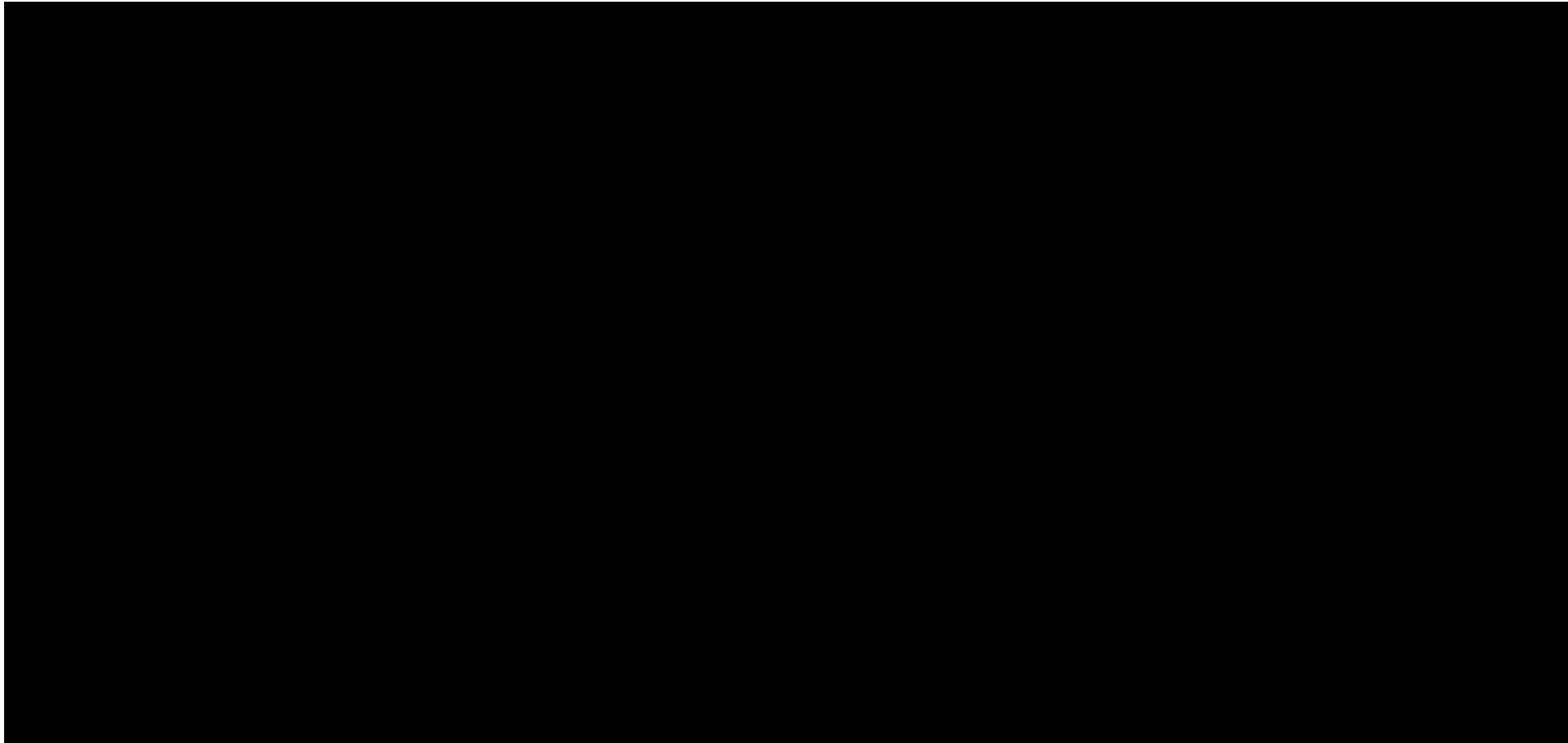


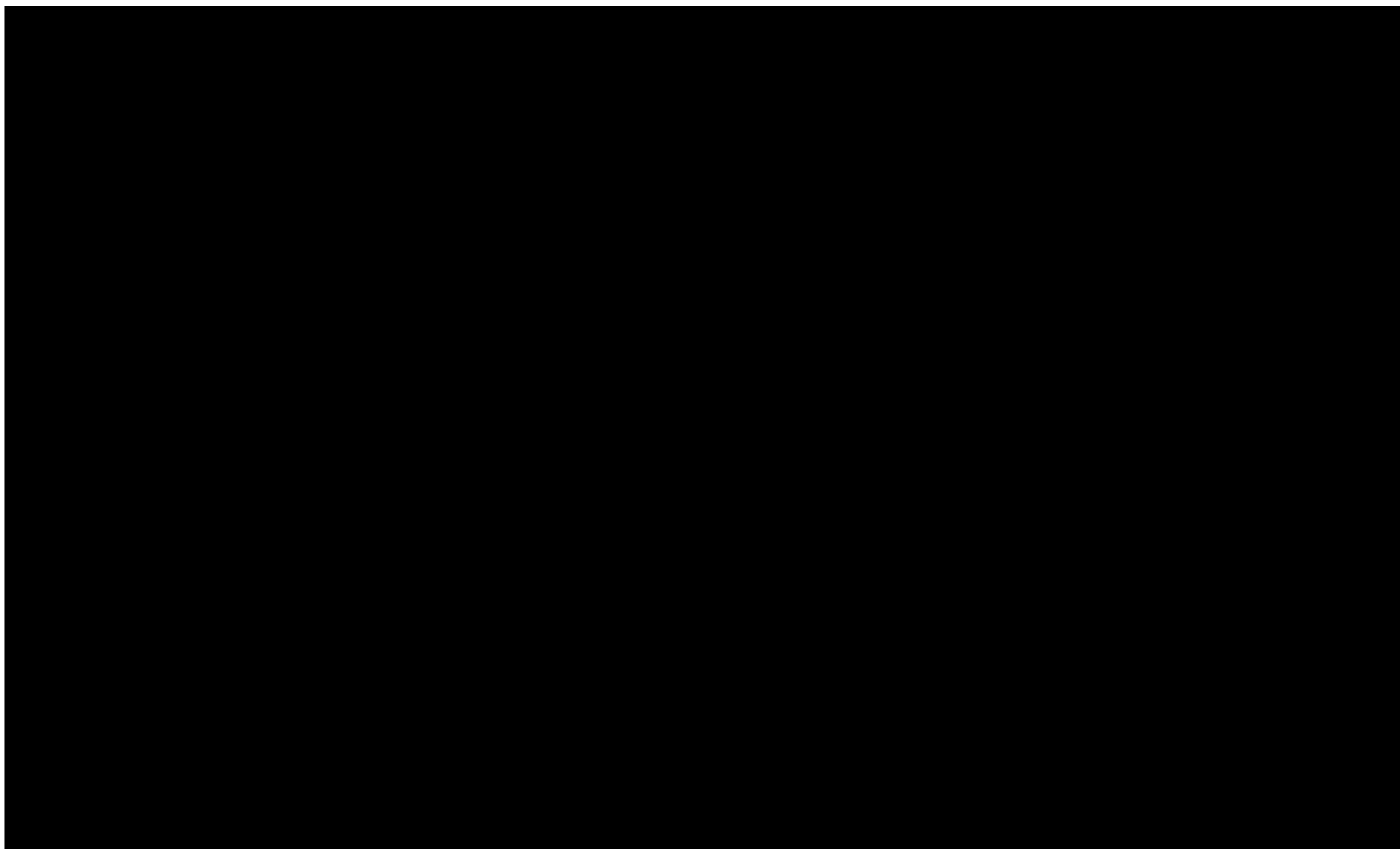


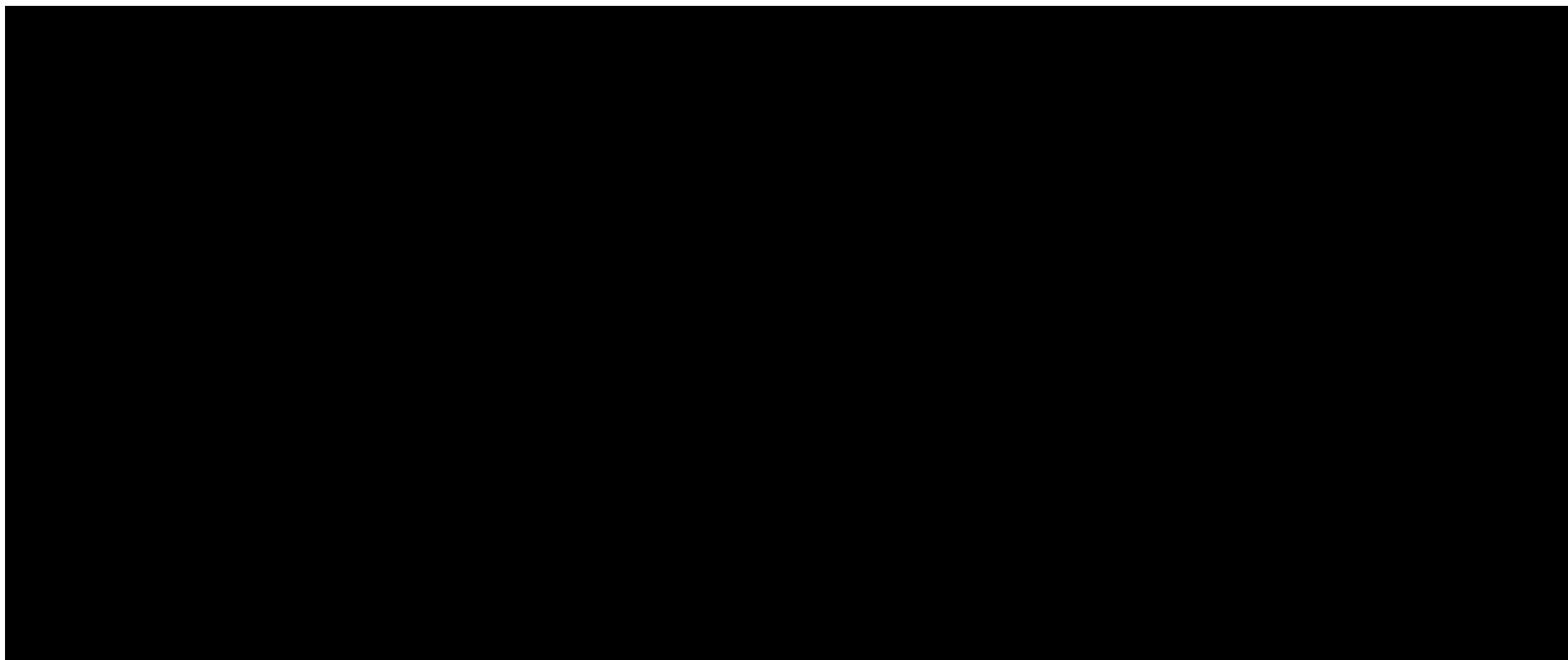


7.1.2. Dane wejściowe do NMA – skuteczność, leczenie podtrzymujące

Tabela 82.
Dane wejściowe dla skuteczności – leczenie podtrzymujące



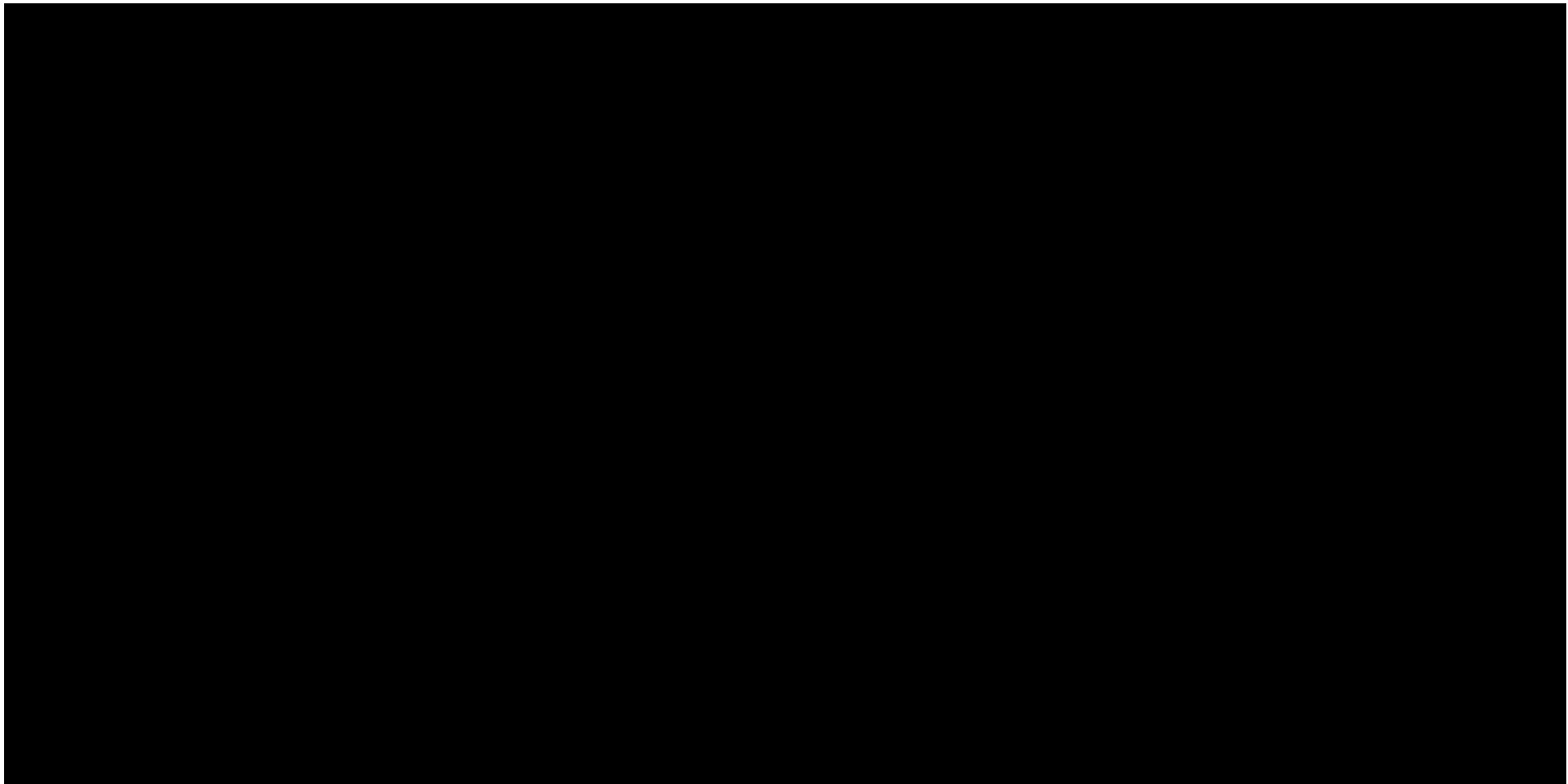


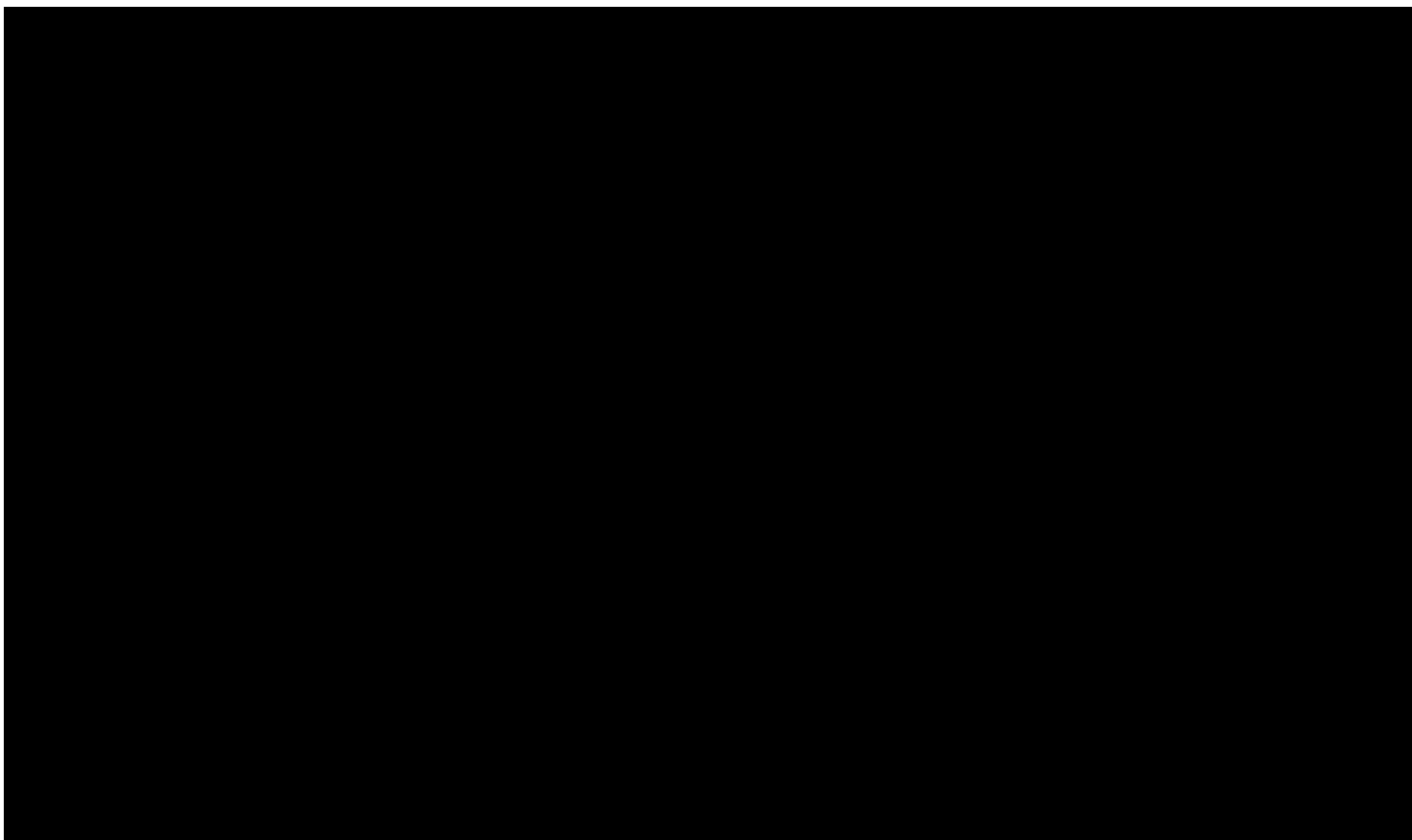


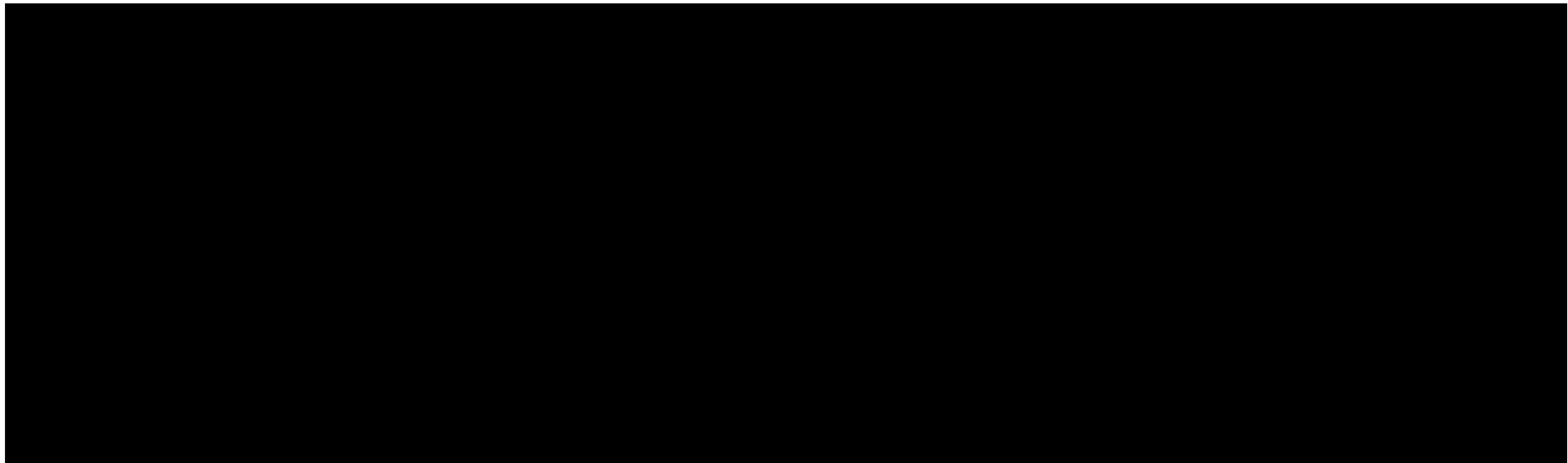
7.1.3. Dane wejściowe do NMA – bezpieczeństwo, indukcja

Tabela 83.

Dane wejściowe dla bezpieczeństwa – indukcja





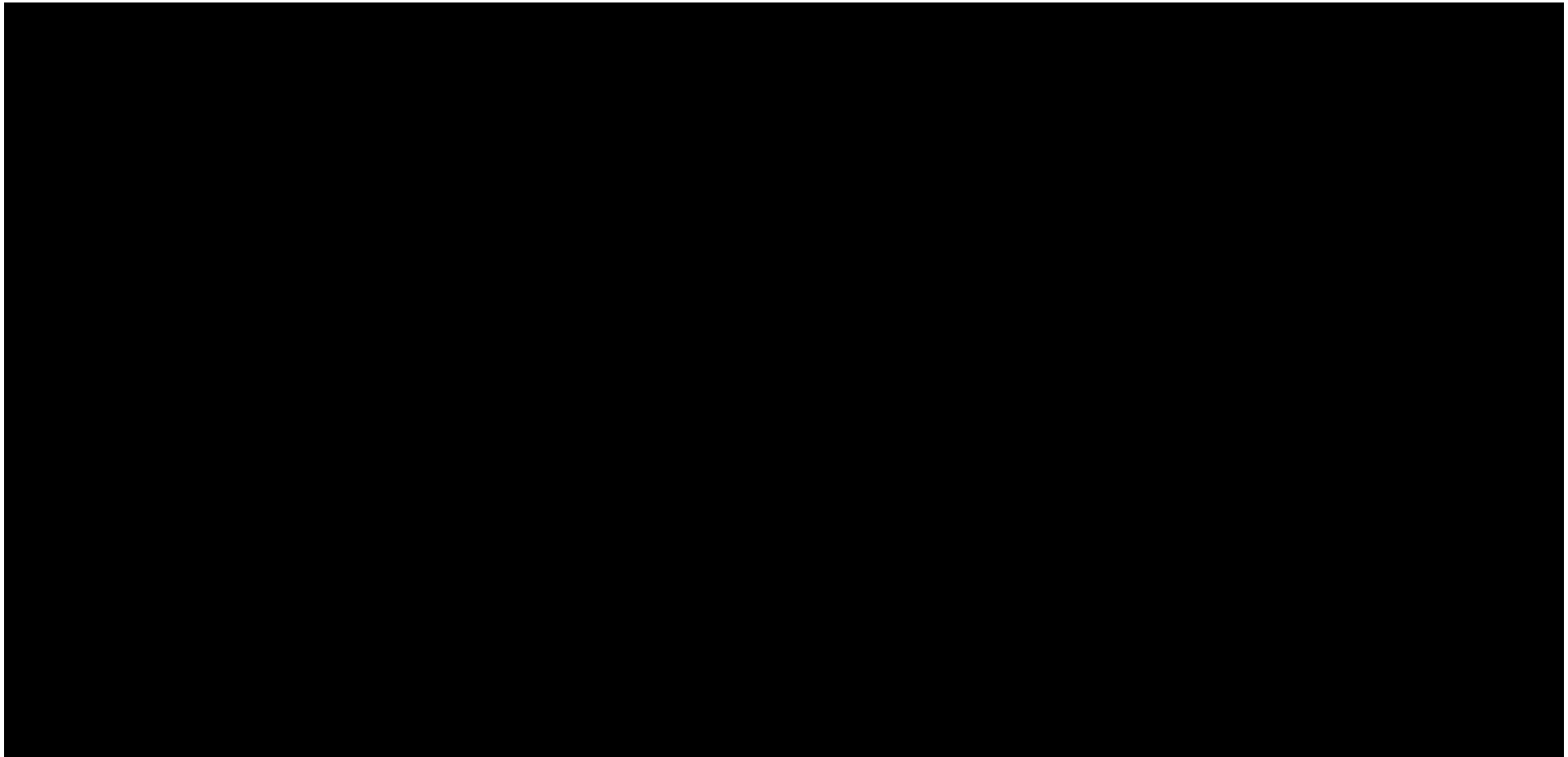


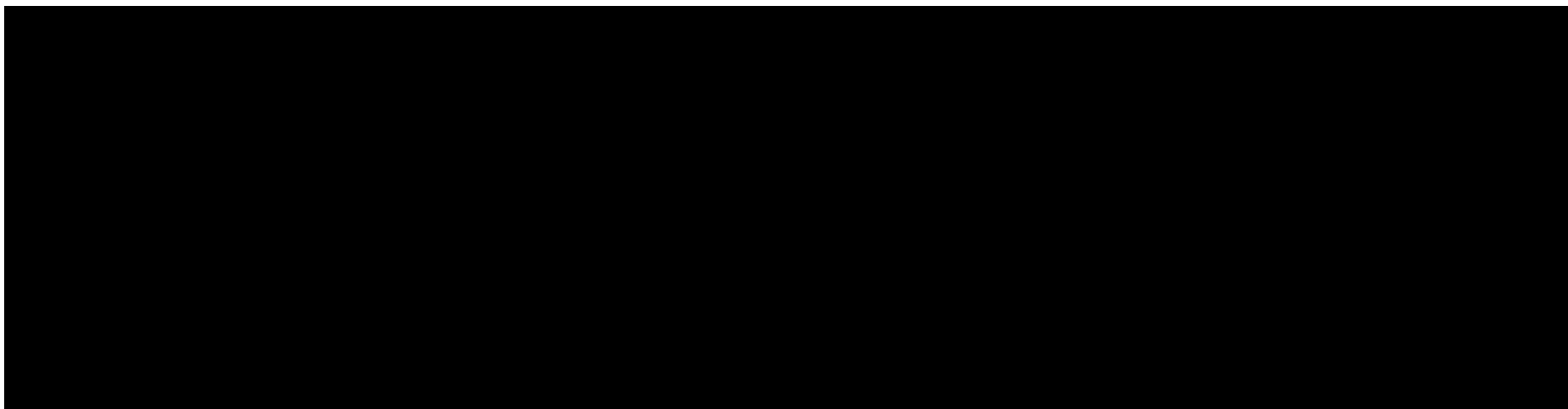
* badania obejmujące UPA i RIS w populacji bezpieczeństwa

7.1.4. Dane wejściowe do NMA – bezpieczeństwo, leczenie podtrzymujące

Tabela 84.

Dane wejściowe dla bezpieczeństwa – leczenie podtrzymujące





* badania obejmujące UPA i RIS w populacji bezpieczeństwa

7.2. Wyniki NMA – ocena skuteczności

7.2.1. Remisja kliniczna

7.2.1.1. Leczenie indukcyjne

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

7.2.1.2. Leczenie podtrzymujące

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.2.2. Odpowiedź kliniczna

7.2.2.1. Leczenie indukcyjne

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

7.2.3. Remisja endoskopowa

7.2.3.1. Leczenie indukcyjne

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.2.4. Odpowiedź endoskopowa

7.2.4.1. Leczenie indukcyjne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.3. Wyniki NMA – ocena bezpieczeństwa

7.3.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane

7.3.1.1. Leczenie indukcyjne

[Redacted text block]

7.3.1.2. Leczenie podtrzymujące

[Redacted text block]

7.3.2. Zdarzenia niepożądane

7.3.2.1. Leczenie indukcyjne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.3.2.2. Leczenie podtrzymujące

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.3.3. Ciężkie zakażenia

7.3.3.1. Leczenie indukcyjne

[Redacted text]

[Redacted text]

7.3.3.2. Leczenie podtrzymujące

[Redacted text]

[Redacted text]

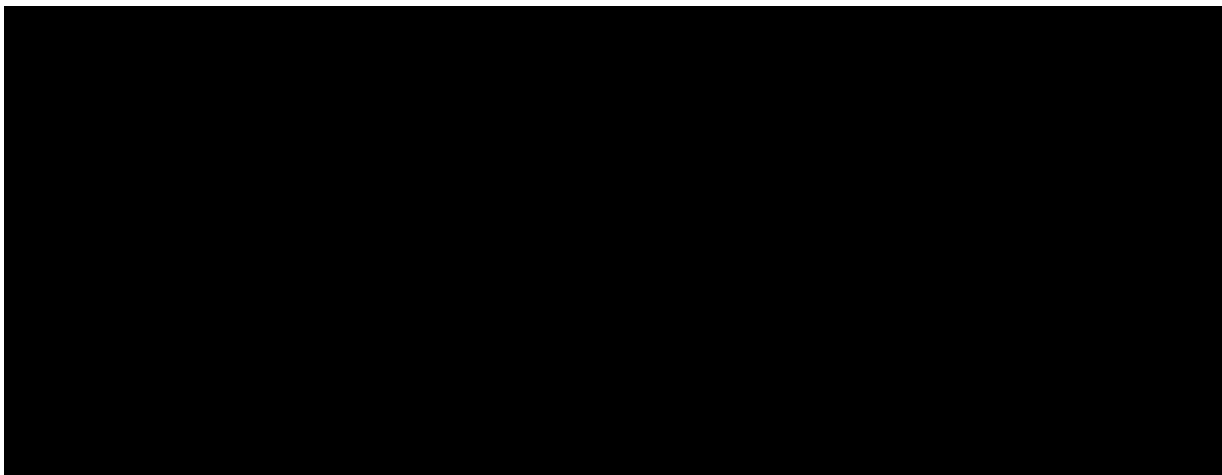
7.3.4. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

7.3.4.1. Leczenie indukcyjne

[Redacted text block]

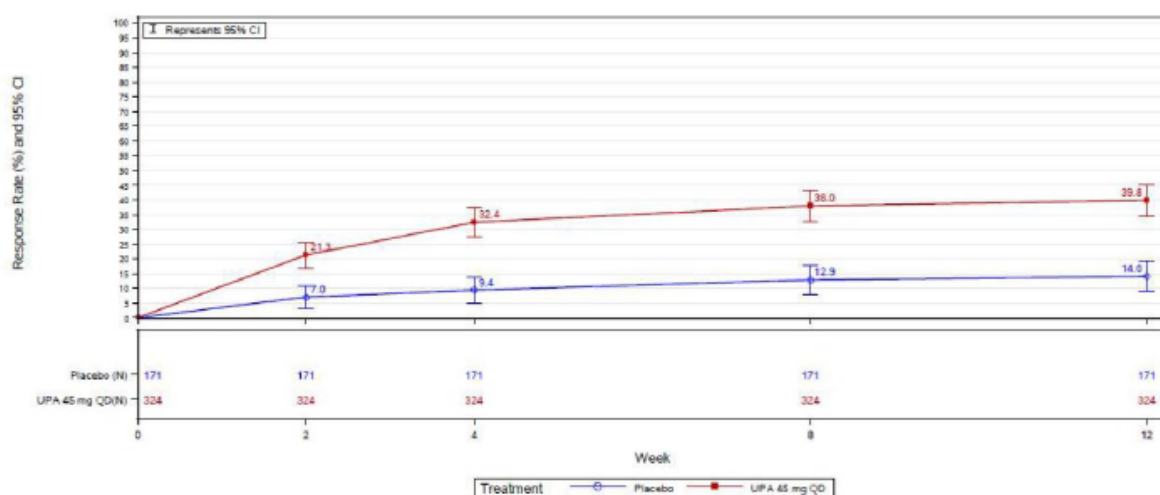
[Large redacted text block]

7.3.4.2. Leczenie podtrzymujące



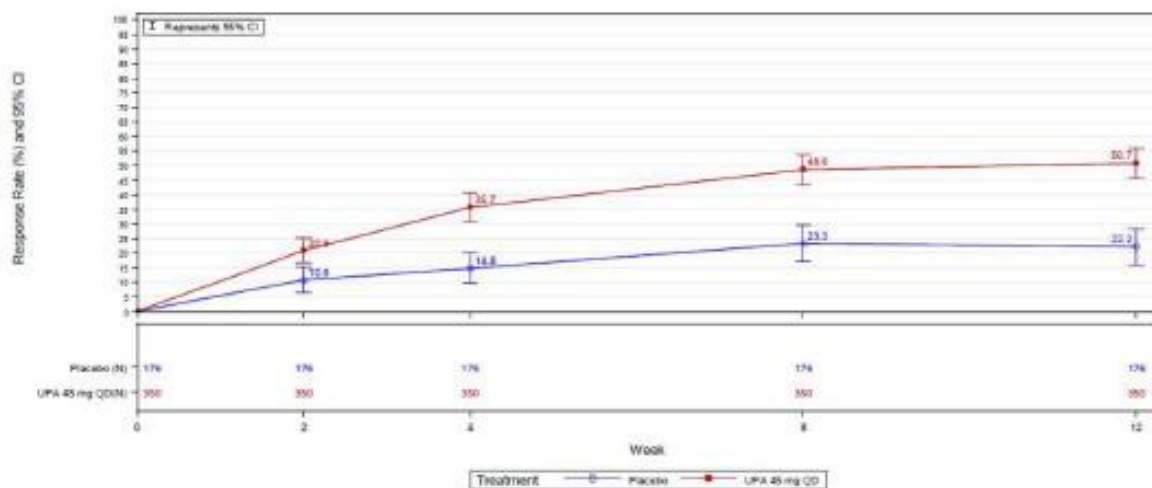
7.4. Dodatkowe wyniki skuteczności UPA vs PLC – indukcja

Rysunek 22.
Odsetek odpowiedzi na leczenie w czasie (*U-EXCEED*)



Źródło: EMA 2023

Rysunek 23.
Remisja kliniczna na podstawie SF/APS w czasie (U-EXCEL)



Źródło: EMA 2023

7.4.1. Odpowiedź kliniczna i remisja kliniczna w 2. i 4. tyg. obserwacji

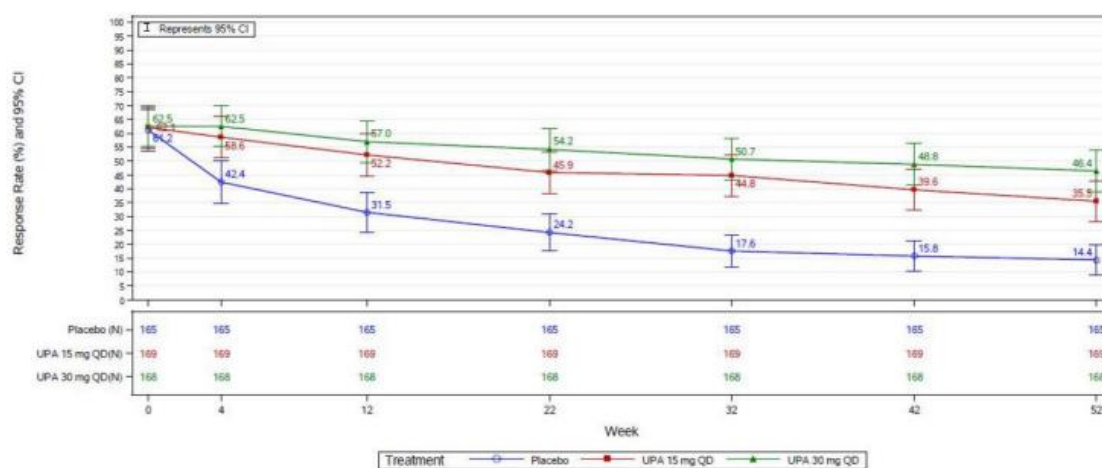
Tabela 85. Odpowiedź kliniczna i remisja kliniczna w 2. i 4. tyg. obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	UPA 45 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
Remisja kliniczna											
<i>U-EXCEED</i> (EMA 2023)	4 tyg.	Remisja kliniczna na podstawie PROs	Ogółem	105 (32,4)	324	16 (9,4)	171	4,64 (2,64; 8,17)	0,23 (0,16; 0,30)	5 (4; 7)	TAK p<0,0001
<i>U-EXCEL</i> (EMA 2023)				125 (35,7)	350	26 (14,8)	176	3,21 (2,00; 5,13)	0,21 (0,14; 0,28)	5 (4; 8)	
<i>U-EXCEED</i> (EMA 2023)	4 tyg.	Remisja kliniczna na podstawie CDAI	Ogółem	96 (29,6)	324	30 (17,7)	171	1,98 (1,25; 3,14)	0,12 (0,05; 0,20)	9 (5; 20)	TAK p=0,0013
<i>U-EXCEL</i> (EMA 2023)				130 (37,1)	350	47 (26,7)	176	1,62 (1,09; 2,42)	0,10 (0,02; 0,19)	10 (6; 50)	TAK p=0,0071
Odpowiedź kliniczna											
<i>U-EXCEED</i> (EMA 2023)	2 tyg.	Odpowiedź kliniczna CR-100	Ogółem	107 (33,0)	324	21 (12,3)	171	3,52 (2,11; 5,88)	0,21 (0,14; 0,28)	5 (4; 8)	TAK p<0,0001
<i>U-EXCEL</i> (EMA 2023)				113 (32,3)	350	36 (20,5)	176	1,85 (1,21; 2,85)	0,12 (0,04; 0,20)	9 (5; 25)	TAK p=0,0022

* wartość podana przez autorów publikacji

7.5. Dodatkowe wyniki skuteczności UPA vs PLC – leczenie podtrzymujące

Rysunek 24.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w czasie leczenia podtrzymującego



Źródło: EMA 2023

7.6. Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne

Tabela 86.

Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne dla upadacynibu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Biologic Therapy	NCT03345836	Zakończone (nieopublikowane)	AbbVie	RCT, podwójnie zaślepione, z grupą kontrolną placebo, faza III	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa UPA stosowanego w ramach leczenia indukcyjnego w porównaniu z placebo u chorych z ChLC o umiarkowanym do ciężkiego stopniu nasilenia.	29.11.2017 r.	11.08.2021 r.
A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Conventional and/or Biologic Therapies	NCT03345849	Zakończone (nieopublikowane)	AbbVie	RCT, podwójnie zaślepione, z grupą kontrolną placebo, faza III	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa UPA stosowanego w ramach leczenia indukcyjnego w porównaniu z placebo u chorych z ChLC o umiarkowanym do ciężkiego stopniu nasilenia.	7.12.2017 r.	13.01. 2022 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 23.03.2023 r.

7.7. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

7.7.1. Strategia wyszukiwania – interwencja

Tabela 87.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wynik w The Cochrane Library [All text]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1	(upadacitinib OR "ABT-494" OR Rinvoq OR "abt 494" OR abt494)	480	612	1 237*
#2	("Inflammatory Bowel Disease" or IBD or "Regional Enteritis" or Crohn or crohn or Crohns or Ileocolitis or Ileitis or Ileitides or Colitis or Enteritis or "cleron disease" or enterocolitis)	239 356	16 888	264 484
#3	#1 AND #2	80	137 [^]	214
#4	[embase]/lim	n/d	n/d	139

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (129), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła (Cochrane Reviews 5, Cochrane Protocols 3)

*zastosowane deskryptor: tn

Data wyszukiwania: 20.02.2023

7.7.2. Strategia wyszukiwania – NMA

Tabela 88.

Strategia wyszukiwania – przegląd systematyczny Wnioskodawcy

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline	Wyniki w bazie Embase
#1	Crohn Disease/	143 760	n/d
#2	Crohn disease/	n/d	143 760
#3	(Crohn disease\$ or Crohns disease\$ or Crohn's disease\$ or cleron disease\$ or Crohn Enteritis or Crohns Enteritis or Crohn's Enteritis or Crohn Colitis or Crohns Colitis or Crohn's Colitis or Regional Enteritis or Granulomatous Enteritis or Granulomatous Colitis or Ileocolitis or Terminal Ileitis or Regional Ileitides or Regional Ileitis or enteritis regionalis or morbus crohn or regional enterocolitis).ti,ab.	144 400	
#4	or/1-3	177 313	
#5	Ustekinumab/ or Adalimumab/ or Infliximab/ or Certolizumab Pegol/	96 308	n/d
#6	risankizumab/ or vedolizumab/ or ustekinumab/ or adalimumab/ or infliximab/ or ozanimod/ or filgotinib/ or mirikizumab/ or etrolizumab/ or	n/d	101 047

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline	Wyniki w bazie Embase
	certolizumab pegol/ or upadacitinib/ or guselkumab/ or brazikumab/ or etrasimod/		
#7	(risankizumab\$ or vedolizumab or ustekinumab or adalimumab\$ or infliximab\$ or ozanimod or filgotinib or mirikizumab or etrolizumab or certolizumab pegol or Upadacitinib or Guselkumab or Brazikumab or Etrasimod).ti,ab.	78 439	
#8	(SKYRIZI\$ or ENTYVIO\$ or STELARA\$ or HUMIRA\$ or REMICADE\$ or ZEPOSIA\$ or RPC1063 or Jyseleca\$ or GLPG0634 or GS-6034 or LY3074828 or rhuMAb Beta7 or CIMZIA\$ or RINVOQ\$ or TREMFYA\$ or MEDI2070 or "AMG 139" or APD334).ti,ab.	3 812	
#9	or/5-8	117 937	
#10	4 and 9	31 117	
#11	exp Randomized Controlled Trial/ or exp Random Allocation/ or exp randomization/	1 460 242	n/d
#12	exp Placebos/	443 690	n/d
#13	exp Double-Blind Method/ or exp Single-Blind Method/	611 369	n/d
#14	exp clinical trial/ or exp clinical trial, phase ii/ or exp clinical trial, phase iii/ or exp controlled clinical trial/	2 634 940	n/d
#15	exp controlled clinical trials as topic/ or exp Randomized Controlled Trials as Topic/ or exp clinical trials as topic/	805 919	n/d
#16	exp Multicenter Study/	644 092	n/d
#17	exp Randomized Controlled Trial/ or exp Random Allocation/ or exp randomization/	n/d	1 460 242
#18	exp placebo/	n/d	379 937
#19	exp double blind procedure/ or exp single blind procedure/ or exp crossover procedure/	n/d	283 021
#20	exp clinical trial/ or exp phase 2 clinical trial/ or exp phase 3 clinical trial/ or exp controlled clinical trial/	n/d	2 634 940
#21	exp "controlled clinical trial (topic)"/ or exp "clinical trial (topic)"/ or exp "randomized controlled trial (topic)"/	n/d	389 747
#22	exp multicenter Study/	n/d	644 092
#23	randomized controlled trial.pt.	1 123 804	
#24	controlled clinical trial.pt.	188 012	
#25	random\$.ti,ab,kw.	4 337 628	
#26	blind\$.ti,ab,kw.	1 184 654	
#27	(placebo\$ or assign* or allocat* or volunteer*).ti,ab,kw.	2 731 186	
#28	(parallel\$ or factorial\$ or crossover* or cross over*).ti,ab,kw.	1 204 777	

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline	Wyniki w bazie Embase
#29	trial.ti.	994 835	
#30	('phase 3' or 'phase 2' or 'phase III' or 'phase II').af.	616 443	
#31	((single or double or triple) adj3 (blind* or mask* or dummy)).af.	1 031 062	
#32	('double-blind' or 'double-blinded').af.	863 249	
#33	(open label or open-label).af.	229 350	
#34	or/11-33	9 192 999	
#35	10 and 34	11 227	
#36	(addresses or bibliography or biography or case report or comment or congresses or consensus development conference or duplicate publication or editorial or guideline or in vitro or interview or lectures or letter or monograph or news or "newspaper article" or practice guideline or "review" or "review literature" or "review of reported cases" or review, academic or review, multicase or review, tutorial or twin study).pt.	10 333 578	
#37	(animals/ not (humans/ and animals/)) or (animal/ not (human/ and animal/))	6 175 980	
#38	case report/ or case reports/	5 005 075	
#39	or/36-38	20 450 937	
#40	35 not 39	8 065	
#41	limit 40 to English	7 795	
#42	limit 41 to human	7 486	
#43	Deduplicate	5 774	

Źródło: na podstawie SLR 2022

Tabela 89.

Strategia wyszukiwania w bazach Medline Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – aktualizacja przeglądu wykonanego w dokumencie NMA 2022

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1	("Inflammatory Bowel Disease" or IBD or "Regional Enteritis" or Crohn or crohn or Crohns or Ileocolitis or Ileitis or Ileitides or Colitis or Enteritis or "cleron disease" or enterocolitis)	239 912	63 149	266 169
#2	(infliximab OR "MAb cA2" OR "monoclonal antibody cA2" OR Remicade OR Avakine OR Inflectra OR remsima OR revellex OR flixabi OR	17 686	2 926	34 838^

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
	Zessly OR Renflexis OR "Infliximab-abda" OR "Infliximab-dyyb" OR "abp 710" OR abp710 OR avsola OR "gp 1111" OR gp1111 OR "infliximab-axxq" OR "infliximab-qbtx" OR ixifi OR "pf 6438179" OR "pf 6438179" OR pf06438179 OR pf6438179 OR renflexis OR "ta 650" OR ta650)			
#3	(adalimumab OR humira OR amjevita OR D2E7 OR amgevita OR cyletzo OR imraldi OR solymbic OR exemptia OR fyzoclad OR hadlima OR halimatoz OR hefiya OR hulio OR idacio OR kromeya OR mabura OR raheara OR trudexa OR Hyrimoz OR LU200134 OR "adalimumab-adbm" OR "adalimumab-atto" OR "abp 501" OR abp501 OR abrilada OR "abt d2e7" OR abtd2e7 OR "adalimumab-adaz" OR "adalimumab-afzb" OR "adalimumab-bwwd" OR "adalimumab-fkjp" OR adaly OR amsparity OR "avt 02" OR avt02 OR "bat 1406" OR bat1406 OR "bax 2923" OR "bax 923" OR bax2923 OR bax923 OR "bcd 057" OR bcd057 OR "bi 695501" OR bi695501 OR "chs 1420" OR chs1420 OR cinnora OR "ct p17" OR ctp17 OR "da 3113" OR da3113 OR "dmb 3113" OR dmb3113 OR "fkb 327" OR fkb327 OR "gp 2017" OR gp2017 OR "hlx 03" OR hlx03 OR "ibi 303" OR ibi303 OR "lu 200134" OR "m 923" OR m923 OR "msb 11022" OR msb11022 OR "ons 3010" OR ons3010 OR "pf 06410293" OR "pf 6410293" OR pf06410293 OR pf6410293 OR qletli OR "sb 5" OR sb5 OR "zrc 3197" OR zrc3197)	11 562	4 056	26 244 [^]
#4	("vedolizumab" OR "entyvio" OR "MLN-02" OR "MLN02" OR "MLN 02" OR LDP-02 OR "LDP 02" OR "MLN0002" OR "MLN-0002" OR "MLN 0002" OR "LDP0002" OR "LDP-0002" OR "LDP 0002")	1 913	549	5 049 [^]
#5	("ustekinumab" OR "Stelara" OR "CNTO 1275" OR "CNTO-1275" OR "cnto1275" OR "1275, CNTO")	3 019	1 135	7 068 [^]
#6	("risankizumab" OR "ABBV-066" OR "ABBV066" OR "skyrizi" OR "risankizumab-rzaa" OR "risankizumab rzaa" OR "BI655066" OR "BI-655066")	346	250	683 [^]
#7	(#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)	27 079	7 650	54 304
#8	#1 AND #7	10 362	2 401 ^{^^}	22 827
#9	(random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking)	1 878 611	n/d	2 171 300 ^{^^^}
#10	#8 AND #9	1 159	n/d	2 782
#11	[embase]/lim	n/d	n/d	1 997
#12	#11/lim publication date: April 2022-current	75	146	213

[^]dotatkowo zastosowano deskryptor tn

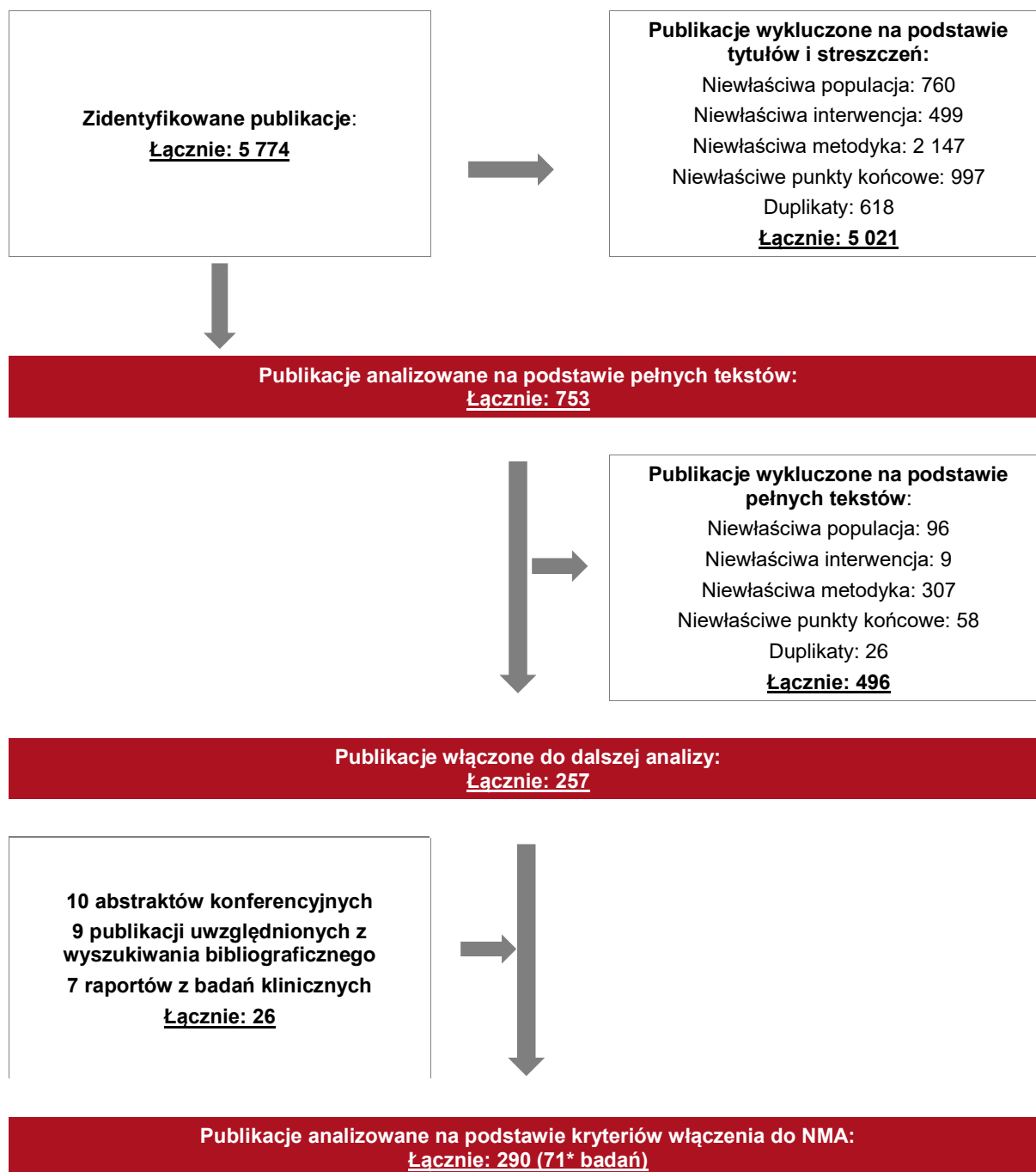
^{^^}w tym w bazie CENTRAL 2258, Cochrane Reviews 113, Cochrane Protocols 17, Clinical Answers 13

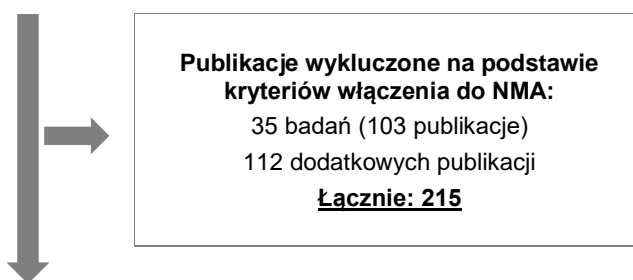
^^zastosowano dodatkowo deskryptor pt
Data wyszukiwania: 03.03.2023 r.

7.7.2.1. Diagram PRISMA NMA 2022

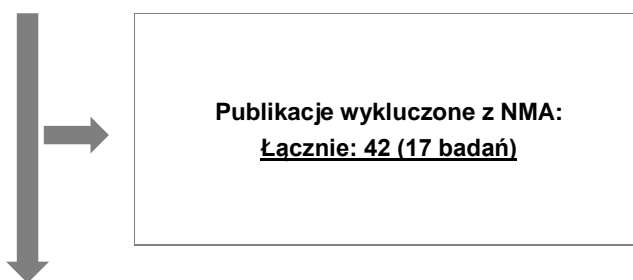
Rysunek 25.

Diagram PRISMA przedstawiający proces pierwotnej selekcji publikacji





**Publikacje włączone do dalszej analizy NMA:
Łącznie: 75 (36* badań)**



**Publikacje włączone do NMA:
Łącznie: 33 (19* badań)**

* badanie *Chen 2020* zgodnie z podejściem autorów NMA zostało wykluczone na podstawie oceny wykonalności, uwzględniając fakt, że analizowaną populację w ww. badaniu stanowili wyłącznie chorzy azjatyccy pochodzący z Chin. Zostało to szczegółowo opisane w analizie statystycznej.
Źródło: na podstawie *CR 2022*

7.8. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 90.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Upadacitinib	135
	Rinvoq	95
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(Upadacitinib OR Rinvoq)	1

Baza	Strategia	Wynik
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	(Upadacitinib OR Rinvoq)	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Upadacitinib	26
	Rinvoq	30
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(Upadacitinib OR Rinvoq) AND Crohn Disease	5
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(Upadacitinib OR Rinvoq) AND Crohn Disease	4
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Upadacytynib	2
	Rinvoq	2

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 30.03.2023 r.

7.9. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 91.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Ma 2019a</i>	Cook: 5/5; Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: bardzo niska	Baza PubMed; Baza Embase; Cochrane Library's CENTRAL. Data przeszukiwania baz: 01.11.2018 r. Przeprowadzono również przegląd materiałów konferencyjnych z Digestive Disease Week, United European Gastroenterology Week, and the Congress of the European Crohn's and Colitis Organization opublikowanych w latach 2013-2018.	Określenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów JAK w porównaniu z placebo w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG).	Do przeglądu systematycznego z metaanalizą włączono łącznie 12 badań RCT, z czego 5 dotyczyło ChLC. Leczenie inhibitorami JAK jest skuteczne w indukcji remisji uchorych z ChLC. Cztery badania oceniały skuteczność inhibitorów JAK jako terapii indukcyjnej w ChLC. Leczenie inhibitorem JAK wiązało się zarówno z remisją kliniczną (RR 1,38 [95% CI 1,04-1,83] p = 0,025, $\chi^2 = 3,47$, $I^2 = 14\%$), jak i odpowiedzią kliniczną (RR 1,34 [95% CI 1,13-1,58] p = 0,001, $\chi^2 = 3,38$, $I^2 = 0\%$) w porównaniu z PLC. W dwóch badaniach oceniano endoskopowe wyniki leczenia (FITZROY, CELEST). Leczenie inhibitorem JAK nie było istotnie związane z odpowiedzią endoskopową (RR 3,04 [95% CI 0,68-13,47] P = 0,114, $\chi^2 = 2,22$, $I^2 = 55\%$) lub remisją endoskopową (RR 2,83 [95% CI 0,76-10,56] P = 0,122, $\chi^2 = 1,18$, $I^2 = 15\%$) Leczenie inhibitorami JAK nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu w porównaniu z PLC. Zaobserwowano jednak zwiększone ryzyko występowania zakażeń, w tym półpaśca u chorych leczonych inhibitorami JAK w porównaniu z PLC.
<i>Rokkas 2021</i>	Cook: 5/5; Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: niska	Baza PubMed/ Medline; Baza Embase; Cochrane Library Data przeszukiwania baz: marzec 2021	Ocena skuteczności i tolerancji inhibitorów JAK w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna.	Do przeglądu systematycznego z metaanalizą włączono 4 badania RCT, obejmujące 811 chorych losowo przydzielonych do 11 interwencji PLC, TOF (1 mg BID, 5 mg BID, 10 mg BID, 15 mg BID), FIL 200 mg OD i UPA (3 mg BID, 6 mg BID, 12 mg BID, 24 mg BID i 24 mg OD).

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		Przeprowadzono również ręczne przeszukiwanie artykułów przeglądowych, opublikowanych artykułów redakcyjnych i wyszukanych prac oryginalnych. Tylko publikacje w języku angielskim.		Najlepsze wyniki skuteczności i tolerancji osiągnął UPA w dawce 6 mg BID i 24 mg BID oraz FIL 200 mg OD (SUCRA 96,7%, 84,6% i 78,7%), w związku z tym mogą one odgrywać rolę terapeutyczną w ChLC i dlatego należy je poddać szczegółowej ocenie w dobrze zaprojektowanych RCT.
<i>White 2018</i>	Cook: 4/5 (brak predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia); Klasyfikacja AOTMIT: IIA; Skala AMSTAR 2: bardzo niska	Baza PubMed/ Medline clinicaltrials.gov; clinicaltrialsregister.eu Przeprowadzono również ręczne przeszukiwanie bibliografii wstępnie włączonych publikacji oraz materiałów konferencyjnych z Digestive Disease Week, United European Gastroenterology Week and European Crohn's and Colitis congress. Data przeszukiwania baz: 1 marca 2018 r. Tylko publikacje w języku angielskim.	Przedstawienie przeglądu najnowszych badań klinicznych nad doustnymi lekami celowanymi nowej generacji, które mogą odegrać rolę w leczeniu IBD	Zaobserwowano korzyści z leczenia lakwinimodem w leczeniu chorych na ChLC w badaniu II fazy, a badania fazy III są w toku. Brak widocznych korzyści z leczenia TOF, chociaż może to być spowodowane krótkim czasem trwania badania. Pomimo braku statystycznie istotnej korzyści w badaniu fazy II FIL, badania fazy III dotyczące zarówno ChLC, jak i WZJG są obecnie aktywne. W przypadku FIL stosowanego w ChLC w badaniu fazy II osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy jakim była remisja kliniczna, jednak nie był to wynik istotny statystycznie. Obecnie trwają badania fazy III. W przeglądzie podkreślono, że stosowanie UPA w populacji chorych z ChLC wiąże się ze znaczną i trwałą redukcją markerów stanu zapalnego, a także osiągnięciem klinicznych oraz endoskopowych efektów terapeutycznych. Istnieje potrzeba bezpośrednich badań z istniejącymi metodami leczenia i długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa.
<i>Kerschbaumer 2020</i>	Cook: 5/5; Klasyfikacja AOTMIT: IIA; Skala AMSTAR 2: bardzo niska	Baza Embase; Baza Medline; Cochrane Library; Data przeszukiwania baz: 12 marca 2019 r.; Przeprowadzone również ręczne przeszukiwanie archiwów materiałów konferencyjnych EULAR Annual	Przegląd skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów JAK w leczeniu chorób zapalnych o podłożu immunologicznym.	Do przeglądu systematycznego włączono łącznie 8 badań, dotyczących IBD, z czego 4 dotyczyły ChLC. Trzy badania II fazy wykazały brak skuteczności TOF w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym chorych z aktywną postacią ChLC i niewystarczającą odpowiedzią na glikokortykosteroidy i środki immunomodulujące (w tym inhibitory TNF-alfa). Badanie fazy II mające na celu ustalenie dawki UPA wykazało kliniczną i endoskopową poprawę w umiarkowanej do ciężkiej

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		Meeting i American College of Rheumatology opublikowanych do 2018 roku.		<p>postaci ChLC (remisja kliniczna/endoskopowa w 16. tygodniu: 11%/0% vs 13%/10% vs 27%/8% vs 11%/8% vs 14%/14% vs 22%/22% odpowiednio dla PLC, 3 mg UPA, 6 mg UPA, 12 mg BID UPA, 24 mg OD UPA i 24 mg BID UPA). Zależność dawka-odpowiedź w wynikach klinicznych i endoskopowych następnie badano w 36. tygodniu leczenia u chorych z odpowiedzią na leczenie w fazie indukcji (remisja kliniczna/endoskopowa w 52. tygodniu: 41,2%/25% vs 62,5%/25% vs 73,3%/37,5% vs 40%/10% odpowiednio dla UPA 3 mg, 6 mg, 12 mg dwa razy dziennie i 24 OD).</p> <p>W przypadku selektywnego leczenia za pomocą produktu FIL 200 mg OD znacząco więcej chorych osiągnęło remisję kliniczną w porównaniu z PLC (CDAI <150 w 10. tygodniu: 47% vs. 23% odpowiednio dla produktu FIL 200 mg OD i PLC).</p> <p>Dodatkowo w celu ustalenia profilu bezpieczeństwa włączono 12 raportów obejmujących analizę bezpieczeństwa. Włączono badania RCT oraz długoterminowe badania przedłużone.</p> <p>Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych inhibitorami JAK należały zapalenie płuc, HZ, zapalenie dróg moczowych, zapalenie tkanki łącznej.</p> <p>Nie stwierdzono zwiększonej częstości występowania nowotworów złośliwych (z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry).</p> <p>Pomimo podwyższonego stężenia cholesterolu LDL i HDL nie stwierdzono zwiększonego ryzyko występowania ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych leczonych inhibitorami JAK</p>
<i>Lucaciu 2020</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny); Klasyfikacja AOTMIT: IIA; Skala AMSTAR 2: bardzo niska	Baza Pubmed; clinicaltrials.gov; Data przeszukiwania baz: maj 2019 r.;	Podsumowanie dostępnych danych i pozycjonowanie względem dostępnych terapii nowych leków małocząsteczkowych w leczeniu chorych	Do przeglądu włączono 17 badań RCT. Najlepsze wyniki w terapii pierwszego i drugiego rzutu w leczeniu ChLC niezależnie od wcześniejszej terapii inhibitorami TNF-alfa i jej skuteczności wykazały inhibitory JAK, takie jak FIL i UPA. Jednak FIL wykazywał wyższe

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		Tylko publikacje opublikowane w czasie ostatnich 5 lat.	z umiarkowaną do ciężkiej postaci IBD bez względu na wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF-alfa.	<p>wskaźniki odpowiedzi w populacji nieleczonej wcześniej biologicznie.</p> <p>Wykazano również skuteczność oraz dobry profil bezpieczeństwa ozanimodu i etrasimodu w leczeniu ChLC i WZJG.</p> <p>Skuteczność Mongersenu i lakwinimodu, pomimo ich początkowo obiecujących wyników, nie została potwierdzona w badaniach III fazy.</p>
<i>Barberio 2023</i>	Cook: 5/5; Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: niska	<p>Baza Medline; Baza Embase, Cochrane Library's CENTRAL; clinical trials.gov</p> <p>Data przeszukiwania baz: 1 lipca 2022 r.;</p> <p>Przeprowadzone również ręczne przeszukiwanie materiałów konferencyjnych z Digestive Diseases Week, American College of Gastroenterology, United European Gastroenterology Week and the Asian Pacific Digestive Week opublikowanych w latach 2001-2022 oraz bibliografii wszystkich włączonych publikacji.</p>	Ocena i porównanie skuteczności terapii biologicznych i małocząsteczkowych zarejestrowanych w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna	<p>Do przeglądu systematycznego z metaanalizą włączono 25 badań RCT, obejmujących 8720 chorych.</p> <p>Na podstawie braku remisji klinicznej INF w dawce 5 mg/kg mc. zajął pierwsze miejsce w porównaniu z PLC (RR=0,67, 95% CI=0,56 ; 0,79, p=0,95), na drugim miejscu znalazł się RIS w dawce 600 mg, a na trzecim UPA w dawce 45 mg raz na dobę.</p> <p>RIS w dawce 600 mg zajął pierwsze miejsce pod względem remisji klinicznej u chorych nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi (RR=0,66, 95% CI=0,52 ; 0,85, p=0,78) oraz u chorych przyjmujących leki biologiczne (RR=0,74, 95% CI=0,67 ; 0,82, p=0,92).</p> <p>W 15 badaniach obejmujących 4016 chorych, opartych na utrzymaniu remisji choroby, UPA w dawce 30 mg raz na dobę zajął pierwsze miejsce (RR=0,61, 95% CI=0,52 ; 0,72, p=0,93); ADA w dawce 40 mg raz na tydzień drugie miejsce i INF 10 mg/kg Q8W trzecie miejsce.</p> <p>Wśród chorych nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi pierwsze miejsce zajął ADA w dawce 40 mg co tydzień (RR=0,59, 95% CI=0,48 ; 0,73, p=0,86), a wśród chorych przyjmujących wcześniej leki biologiczne pierwsze miejsce zajął WED w dawce 108 mg Q2W (RR=0,70, 95% CI=0,57 ; 0,86, p=0,82).</p>

Domena		Ma 2019a	Rokkas 2021	White 2018	Kerschbaumer 2020	Lucaciu 2020	Barberio 2023
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	<u>TAK</u>	<u>TAK</u>	<u>NIE</u>	<u>TAK</u>	<u>NIE</u>	<u>TAK</u>
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	<u>TAK</u>	<u>TAK</u>	<u>n/d</u>	<u>n/d</u>	<u>n/d</u>	<u>TAK</u>
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	TAK	n/d	n/d	n/d	TAK
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem	<u>TAK</u>	<u>TAK</u>	<u>NIE</u>	<u>TAK</u>	<u>NIE</u>	<u>TAK</u>

Domena		Ma 2019a	Rokkas 2021	White 2018	Kerschbaumer 2020	Lucaciu 2020	Barberio 2023
	systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?						
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK
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)	<u>TAK</u>	<u>TAK</u>	<u>n/d</u>	<u>n/d</u>	<u>n/d</u>	<u>TAK</u>
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK [^]	TAK	TAK	TAK [^]	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		bardzo niska	niska	bardzo niska	bardzo niska	bardzo niska	niska

*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 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

[^]nie podano informacji o finansowaniu

7.11. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.11.1. U-EXCEED

M14 431 (U-EXCEED) [EMA 2023, NCT03345836]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepięone, kontrolowane placebo, dotyczące indukcji, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy 3

Opis metody randomizacji: tak; chorzy zostali losowo przydzieleni do otrzymywania wybranego leczenia (UPA 45 mg doustnie raz dziennie, PLC) w stosunku 2:1 z uwzględnieniem czynników stratyfikujących obejmujących przyjmowanie kortykosteroidów, nasilenie choroby endoskopowej i liczba przyjmowanych terapii biologicznych;

Opis metody zaślepienia: tak; podwójne. Chorzy, badacze i personel ośrodka byli zaślepieni w stosunku do przydzielonego leczenia. W celu utrzymania zaślepienia tabletki UPA i PLC dostarczone do badania miały identyczny wygląd^A;

Opis utraty chorych z badania:

Część 1. badania: Spośród 495 zrandomizowanych chorych utracono łącznie 55 (11,1%) chorych, w tym:

- W grupie UPA 45 mg utracono 33 (10,2%) z 324 chorych;
- W grupie PLC utracono 22 (12,9%) ze 171 chorych;

Część 2. badania (otwarta): Spośród 129 chorych przyjmujących UPA 45 mg utracono 6 (4,7%) chorych;

Część 3. badania: Spośród 147 zrandomizowanych chorych utracono łącznie 29 (19,7%) chorych, w tym:

- W grupie PLC/ UPA 45 mg utracono 11 (14,%) z 78 chorych;
- W grupie UPA 45 mg/ UPA 30 mg utracono 18 (26,1%) z 69 chorych;

Spośród 14 chorych przyjmujących UPA 45 mg/ UPA 30 mg w otwartej próbie utracono 6 (42,9%) chorych;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak; populacja zgodna z zamiarem leczenia (ITT1) jest zdefiniowana jako wszyscy zrandomizowani chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku badanego metodą podwójnie ślepej próby podczas 12-tygodniowego okresu indukcji z podwójnie ślepej próbą (Część 1).

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: AbbVie;

Liczba ośrodków: 229 (39 krajów);

Okres obserwacji: 12 tyg.;

Analiza statystyczna: Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe skuteczności zostały przeanalizowane na podstawie populacji ITT dla części 1 badania. Nie przeprowadzono porównań statystycznych dla Części 2 i Części 3. Pierwszorzędomą analizę przeprowadzono po ukończeniu przez wszystkich włączonych chorych wszystkich części badania. Była to jedyna i ostateczna analiza skuteczności. Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe analizowano między grupą UPA i PLC w 12. tygodniu przy użyciu testu CMH. Zmienne ciągłe zbierane podłużnie analizowano przy użyciu modelu powtarzalnego pomiaru modelu mieszanego efektu. Ciągłe zmienne dotyczące skuteczności, które zostały zebrane tylko podczas jednej wizyty po wizycie wyjściowej (takie jak SES-CD), zostały przeanalizowane przy użyciu modelu analizy kowariancji (ANCOVA). Przedstawiono oszacowania punktowe i 95% przedział ufności średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w każdej grupie leczenia oraz różnicę między grupą UPA i PLC;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek 18-75 lat;
- rozpoznana, trwająca ≥ 3 miesiące ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (zdefiniowana jako: średnia dzienna częstość bardzo miękkich lub płynnych stolców ≥ 4 i/lub średnia dzienna ocena bólu brzucha ≥ 2 oraz dowody na zapalenie błony śluzowej, zdefiniowane jako SES-CD ≥ 6 (≥ 4 dla chorych z izolowaną chorobą jelita krętego), z wyłączeniem obecności elementu zwężającego);

M14 431 (U-EXCEED) [EMA 2023, NCT03345836]

- niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na ≥ 1 lek biologiczny (tj. ADA, CER, INF, UST i/lub WED);

Kryteria wykluczenia:

- WZJG, nieokreślone zapalenie jelita grubego;
- w przypadku chorych przyjmujących antybiotyki związane z ChLC: odstawienie w czasie 14 dni od rozpoczęcia badania lub nie przyjmowanie przez ≥ 14 dni przed punktem wyjściowym ;
- w przypadku chorych przyjmujących aminosalicylany: odstawienie w czasie 14 dni od rozpoczęcia badania lub nie przyjmowanie przez ≥ 14 dni przed punktem wyjściowym;
- w przypadku chorych przyjmujących kortykosteroidy: przyjmowanie prednizonu lub dawki równoważnej >30 mg/dobę, budezonidu 9 mg/dobę lub nie przyjmowanie kortykosteroidów przez ≥ 14 dni przed punktem wyjściowym i nie przyjmowanie stabilnej dawki przez ≥ 7 dni przed punktem wyjściowym;
- w przypadku chorych przyjmujących MTX: nie przyjmowanie MTX przez ≥ 42 dni przed punktem wyjściowym i nie przyjmowanie stabilnej dawki przez ≥ 28 dni przed punktem wyjściowym;
- powikłania ChLC: ropień (brzuszny, okołoodbytniczy), objawowe zwężenia jelit, >2 całe brakujące segmenty następujących 5 segmentów: końcowego jelita krętego, prawej okrężnicy, poprzecznicy, esicy i lewej okrężnicy oraz odbytnicy, piorunujące zapalenie jelita grubego, toksyczne rozszerzenie okrężnicy, lub jakiegokolwiek inne objawy, które mogą wymagać operacji podczas badania;
- stomia lub torebka krętniczo-odbytnicza;
- stany, mogące zakłócać wchłanianie leku, w tym między innymi zespół krótkiego jelita;
- chirurgiczna resekcja jelita w czasie ostatnich 3 miesięcy przed punktem wyjściowym lub >3 resekcje jelita w wywiadzie;

Dane demograficzne

Parametr		UPA 45 mg	PLC
Liczba chorych		324	171
Mężczyźni, n (%)		169 (52,2)	96 (56,1)
Wiek, średnia (SD)		38,4 (13,71)	37,5 (12,12)
Grupa wiekowa, n (%)	18 - <40 r.ż.	187 (57,7)	96 (56,1)
	40 - <65 r.ż.	122 (37,7)	71 (41,5)
	≥ 65 r.ż.	15 (4,6)	4 (2,3)
Rasa, n (%)	Biała	230 (71,0)	126 (73,7)
	Czarna lub Afroamerykanie	19 (5,9)	6 (3,5)
	Azjaci	69 (21,3)	38 (22,2)
	Indianie amerykańscy / rdzenni mieszkańcy Alaski	1 (0,3)	1 (0,6)
	Rdzenni Hawajczycy lub mieszkańcy innych wysp Pacyfiku	0 (0,0)	0 (0,0)
	Wielorasowi	5 (1,5)	0 (0,0)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Latynoskie lub hiszpańskie	24 (7,4)	8 (4,7)
	Inne niż latynoskie lub hiszpańskie	300 (92,6)	163 (95,3)

M14 431 (U-EXCEED) [EMA 2023, NCT03345836]			
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		24,16 (5,98)	23,90 (6,19)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		12,05 (9,54)	10,94 (7,99)
Liczba niepowodzeń terapii biologicznych, n (%)	≤1	126 (38,9)	68 (39,8)
	2	92 (28,4)	55 (32,2)
	≥3	106 (32,7)	48 (28,1)
Niepowodzenie terapii inhibitorami TNF-alfa, n (%)		308 (95,1)	164 (95,9)
Niepowodzenie leczenia WED/NAT, n (%)		99 (30,6)	47 (27,5)
Niepowodzenie leczenia UST, n (%)		118 (36,4)	57 (33,3)
Wyjściowy wynik w skali CDAI, średnia (SD)		306,64 (89,423)/ N=322	308,08 (84,267)
Wyjściowy wynik w skali SES-CD, średnia (SD)		15,2 (7,82)	14,9 (7,75)
Lokalizacja choroby wg SES-CD, n (%)	Jelito kręte	48 (14,8)	23 (13,5)
	Okreźnica	112 (34,6)	68 (39,8)
	Jelito kręte i okreźnica	164 (50,6)	80 (46,8)
Dzienna liczba bardzo miękkich lub płynnych stolców, średnia (SD)		5,73 (3,36)/ N=323	6,09 (3,34)
Dzienna ocena bólu brzucha, średnia (SD)		1,85 (0,69)/ N=323	1,8 (0,68)
Wyjściowe stężenie hs-CRP, średnia (SD) [mg/l]		20,86 (25,97)/ N=319	18,98 (24,02)/ N=163
Wyjściowe stężenie kalprotektyny, średnia (SD) [µg/g]		2286,6 (3880,36)/ N=298	2184,7 (3148,34)/ N=159
Obecność drenujących przetok, n (%)	Tak	27 (8,4)	16 (9,4)
	Nie	296 (91,4)	155 (90,6)
	Brak danych	1 (0,3)	0 (0,0)
Obecność niedrenujących przetok, n (%)	Tak	31 (9,6)	16 (9,4)
	Nie	292 (90,4)	155 (90,6)
	Brak danych	1 (0,3)	0 (0,0)
Leczenie kortykosteroidami w wywiadzie, n (%)		108 (33,3)	60 (35,1)
Leczenie immunosupresantami w wywiadzie, n (%)		24 (7,4)	13 (7,6)
INTERWENCJA			
<p>Część 1. badania: Interwencja badana: UPA doustnie 45 mg raz dziennie do 12.tyg. Interwencja kontrolna: PLC doustnie raz dziennie do 12.tyg</p> <p>Część 2. badania: Interwencja badana: UPA 45 mg raz dziennie w otwartej próbie; W przypadku chorych, u których nie było odpowiedzi klinicznej w 12. tygodniu okresu indukcyjnego wydłużono okres leczenia o 12 tygodni i podzielono chorych w następujący sposób:</p>			

M14 431 (U-EXCEED) [EMA 2023, NCT03345836]

- Kohorta 1: chorzy, którzy otrzymywali PLC w Części 1, kwalifikowali się do otrzymywania podwójnie ślepej próby UPA w dawce 45 mg raz na dobę przez 12 tygodni (do 24. tygodnia).
- Kohorta 2: chorzy, którzy otrzymywali UPA w Części 1, kwalifikowali się do otrzymywania podwójnie ślepej próby UPA w dawce 30 mg raz na dobę przez 12 tygodni (do 24. tygodnia).
- Kohorta 3: chorzy, którzy otrzymywali UPA w Części 2, kwalifikowali się do otwartego badania i otrzymywania UPA w dawce 30 mg QD przez 12 tygodni (do 24. tygodnia).

Leczenie wspomagające: Chorzy mogli przyjmować stabilne dawki antybiotyków związanych z ChLC, aminosalicylanów lub MTX oraz kortykosteroidy.[^]

W przypadku kortykosteroidów dawkę można było zmniejszyć po 4 tygodniach od rozpoczęcia badania w przypadku umiarkowanej do ciężkiej toksyczności związanej z leczeniem.[^]

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- remisja kliniczna w 4. i 12. tyg.;
- odpowiedź endoskopowa w 12. tyg.;
- remisja endoskopowa w 12. tyg.;
- wygojenie błony śluzowej w 12. tyg.;
- odpowiedź na leczenie w 2. i 12. tyg.;
- aktywność choroby w 12. tyg.;
- częstość występowania hospitalizacji związanych z ChLC w 12. tyg.;
- jakość życia w 12. tyg.;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

- punkty końcowe dotyczące farmakodynamiki i farmakokinetyki;
- punkty końcowe przedstawione dla populacji innej niż *PC_IND Analysis Set*;
- punkty końcowe przedstawione dla zintegrowanej analizy badań (ang. *pooled analyses* oraz wyniki dla innych subpopulacji);
- punkty końcowe, w przypadku których niedostępne były dane liczbowe lub dane dla obydwu analizowanych ramion.

[^] informacja pochodząca z NCT w związku z brakiem publikacji pełnotekstowej i brakiem informacji w assesment report (EMA 2023)

7.11.2. U-EXCEL

M14 433 (U-EXCEL) [ab.konf.Loftus 2022, EMA 2023, NCT03345849]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, indukcji, wieloośrodkowe, międzynarodowe. fazy 3

Opis metody randomizacji: tak; chorzy zostali losowo przydzieleni do otrzymywania wybranego leczenia (UPA 45 mg doustnie raz dziennie, PLC) w stosunku 2:1 z uwzględnieniem czynników stratyfikujących obejmujących przyjmowanie kortykosteroidów, nasilenie choroby endoskopowej i liczba przyjmowanych terapii biologicznych;

Opis metody zaślepienia: tak; podwójne. Chorzy, badacze i personel ośrodka byli zaślepieni w stosunku do przydzielonego leczenia. W celu utrzymania zaślepienia tabletki UPA i PLC dostarczone do badania miały identyczny wygląd[^];

Opis utraty chorych z badania:

Część 1. badania: Spośród 526 zrandomizowanych chorych utracono łącznie 42 (8,0%) chorych, w tym:

- W grupie UPA 45 mg utracono 20 (5,7%) z 350 chorych;
- W grupie PLC utracono 22 (12,5%) ze 176 chorych;

Część 2. badania (przedłużone leczenie): Spośród 116 chorych utracono łącznie 18 (15,5%) chorych, w tym:

- W grupie PLC/UPA 45 mg utracono 8 (14,0%) z 57 chorych;
- W grupie UPA 45 mg/ UPA 30 mg utracono 10 (16,9%) z 59 chorych;

Skala Jadad: 5/5;

M14 433 (U-EXCEL) [ab.konf.Loftus 2022, EMA 2023, NCT03345849]

Wyniki dla populacji ITT: tak; populacja zgodna z zamiarem leczenia (ITT1) jest zdefiniowana jako wszyscy zrandomizowani chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku badanego metodą podwójnie ślepej próby podczas 12-tygodniowego okresu indukcji z podwójnie ślepa próbą;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: AbbVie;

Liczba ośrodków: 209 (42 kraje);

Okres obserwacji: 12 tyg;

Analiza statystyczna: Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe skuteczności zostały przeanalizowane na podstawie populacji ITT dla części 1 badania. Nie przeprowadzono porównań statystycznych dla Części 2 i Części 3. Pierwszorzędową analizę przeprowadzono po ukończeniu przez wszystkich włączonych chorych wszystkich części badania. Była to jedyna i ostateczna analiza skuteczności. Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe analizowano między grupą UPA i PLC w 12. tygodniu przy użyciu testu CMH. Zmienne ciągłe zbierane podłużnie analizowano przy użyciu modelu powtarzalnego pomiaru modelu mieszanego efektu. Ciągłe zmienne dotyczące skuteczności, które zostały zebrane tylko podczas jednej wizyty po wizycie wyjściowej (takie jak SES-CD), zostały przeanalizowane przy użyciu modelu analizy kowariancji (ANCOVA). Przedstawiono oszacowania punktowe i 95% przedział ufności średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w każdej grupie leczenia oraz różnicę między grupą UPA i PLC;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA
Kryteria włączenia:

- wiek 18-75 lat;
- rozpoznana, trwająca ≥ 3 miesiące ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (zdefiniowana jako: średnia dzienna częstość bardzo miękkich lub płynnych stolców ≥ 4 i/lub średnia dzienna ocena bólu brzucha ≥ 2 oraz dowody na zapalenie błony śluzowej, zdefiniowane jako SES-CD ≥ 6 (≥ 4 dla chorych z izolowaną chorobą jelita krętego), z wyłączeniem obecności elementu zwężającego);
- niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na ≥ 1 terapię konwencjonalną lub i/lek biologiczny;

Kryteria wykluczenia:

- WZJG, nieokreślone zapalenie jelita grubego;
- w przypadku chorych przyjmujących antybiotyki związane z ChLC: odstawienie w czasie 14 dni od rozpoczęcia badania lub nie przyjmowanie przez ≥ 14 dni przed punktem wyjściowym;
- w przypadku chorych przyjmujących aminosalicylany: odstawienie w czasie 14 dni od rozpoczęcia badania lub nie przyjmowanie przez ≥ 14 dni przed punktem wyjściowym;
- w przypadku chorych przyjmujących kortykosteroidy: przyjmowanie prednizonu lub dawki równoważnej >30 mg/dobę, budezonidu 9 mg/dobę lub nie przyjmowanie kortykosteroidów przez ≥ 14 dni przed punktem wyjściowym i nie przyjmowanie stabilnej dawki przez ≥ 7 dni przed punktem wyjściowym;
- w przypadku chorych przyjmujących MTX: nie przyjmowanie MTX przez ≥ 42 dni przed punktem wyjściowym i nie przyjmowanie stabilnej dawki przez ≥ 28 dni przed punktem wyjściowym;
- powikłania ChLC: ropień (brzuszy, okołoodbytniczy), objawowe zwężenia jelit, >2 całe brakujące segmenty następujących 5 segmentów: końcowego jelita krętego, prawej okrężnicy, poprzecznicy, esicy i lewej okrężnicy oraz odbytnicy, piorunujące zapalenie jelita grubego, toksyczne rozszerzenie okrężnicy, lub jakiegokolwiek inne objawy, które mogą wymagać operacji podczas badania;
- stomia lub torebka krętniczo-odbytnicza;
- stany, mogące zakłócać wchłanianie leku, w tym między innymi zespół krótkiego jelita;
- chirurgiczna resekcja jelita w czasie ostatnich 3 miesięcy przed punktem wyjściowym lub >3 resekcje jelita w wywiadzie;

Dane demograficzne

Parametr	UPA 45 mg	PLC
Liczba chorych	350	176
Mężczyźni, n (%)	189 (54,0)	94 (53,4)

M14 433 (U-EXCEL) [ab.konf.Loftus 2022, EMA 2023, NCT03345849]			
Wiek, średnia (SD)		39,7 (13,71)	39,3 (13,63)
Grupa wiekowa, n (%)	18 - <40 r.ż.	193 (55,1)	91 (51,7)
	40 - <65 r.ż.	142 (40,6)	80 (45,5)
	≥65 r.ż.	15 (4,3)	5 (2,8)
Rasa, n (%)	Biała	258 (73,7)	130 (73,9)
	Czarna lub Afroamerykanie	17 (4,9)	4 (2,3)
	Azjaci	73 (20,9)	36 (20,5)
	Indianie amerykańscy / rdzenni mieszkańcy Alaski	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rdzenni Hawajczycy lub mieszkańcy innych wysp Pacyfiku	0 (0,0)	0 (0,0)
	Wielorasowi	2 (0,6)	6 (3,4)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Latynoskie lub hiszpańskie	27 (7,7)	8 (4,5)
	Inne niż latynoskie lub hiszpańskie	323 (92,3)	168 (95,5)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		24,5 (6,0)	25,6 (7,0)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		9,3 (9,5)	8,1 (8,0)
Niepowodzenie terapii biologicznej, n (%)		161 (46,0)	78 (44,3)
Stosowanie terapii biologicznej wśród chorych bez niepowodzenia, n (%)	Tak	16 (8,5)/ N=189	9 (9,2)/ N=98
	Nie	173 (91,5)/ N=189	89 (90,8)/ N=98
Liczba niepowodzeń terapii biologicznych*, n (%)	1	58 (36,0)/ N=161	28 (35,9)/ N=78
	2	52 (32,3)/ N=161	24 (30,8)/ N=78
	≥3	51 (31,7)/ N=161	26 (33,3)/ N=78
Niepowodzenie terapii inhibitorami TNF-alfa*, n (%)		157 (97,5)/ N=161	75 (96,2)/ N=78
Niepowodzenie leczenia WED/NAT*, n (%)		49 (30,4)/ N=161	25 (32,1)/ N=78
Niepowodzenie leczenia UST*, n (%)		64 (39,8)/ N=161	33 (42,3)/ N=78
Wyjściowy wynik w skali CDAI, średnia (SD)		292,42 (81,25)/ N=349	293,85 (85,38)
Wyjściowy wynik w skali SES-CD, średnia (SD)		13,7 (7,29)	13,6 (6,95)
Lokalizacja choroby wg SES-CD, n (%)	Jelito kręte	58 (16,6)	27 (15,3)
	Okreźnica	121 (34,6)	57 (32,4)
	Jelito kręte i okreźnica	171 (48,9)	92 (52,3)
Dzienna liczba bardzo miękkich lub płynnych stolców, średnia (SD)		5,19 (2,61)	5,09 (2,84)

M14 433 (U-EXCEL) [ab.konf.Loftus 2022, EMA 2023, NCT03345849]			
Dzienna ocena bólu brzucha, średnia (SD)		1,89 (0,68)	1,91 (0,69)
Wyjściowe stężenie hs-CRP, średnia (SD) [mg/l]		15,97 (20,47)/ N=341	16,19 (22,08)
Wyjściowe stężenie kalprotektyny, średnia (SD) [µg/g]		2170,2 (3991,69)/ N=319	1792,1 (2773,81)/ N=161
Obecność drenujących przetok, n (%)	Tak	17 (4,9)	6 (3,4)
	Nie	333 (95,1)	170 (96,6)
Obecność niedrenujących przetok, n (%)	Tak	25 (7,1)	13 (7,4)
	Nie	325 (92,9)	163 (92,6)
Leczenie kortykosteroidami w wywiadzie, n (%)		126 (36,0)	64 (36,4)
Leczenie immunosupresantami w wywiadzie, n (%)		224 (64,0)	112 (63,6)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: UPA doustnie 45 mg raz dziennie do 12.tyg.</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC doustnie raz dziennie do 12.tyg.</p> <p>W przypadku chorych, u których nie było odpowiedzi klinicznej w 12. tygodniu okresu indukcyjnego wydłużono okres leczenia o 12 tygodni i podzielono chorych w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kohorta 1: chorzy, którzy otrzymywali PLC i nie uzyskali odpowiedzi klinicznej w 12. tygodniu, otrzymywali podwójnie zaślepienie leczenie indukcyjne UPA w dawce 45 mg raz na dobę przez 12 tygodni (do 24. tygodnia). Kohorta 2: chorzy, którzy otrzymywali UPA i nie uzyskali odpowiedzi klinicznej w 12. tygodniu, otrzymywali podwójnie zaślepienie UPA w dawce 30 mg raz na dobę przez 12 tygodni (do 24. tygodnia); <p>Leczenie wspomagające: Chorzy mogli przyjmować stabilne dawki antybiotyków związanych z ChLC, aminosalicylanów lub MTX oraz kortykosteroidy.[^]</p> <p>W przypadku kortykosteroidów dawkę można było zmniejszyć po 4 tygodniach od rozpoczęcia badania w przypadku umiarkowanej do ciężkiej toksyczności związanej z leczeniem.[^]</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> remisja kliniczna w 4. i 12. tyg.; odpowiedź endoskopowa w 12. tyg.; remisja endoskopowa w 12. tyg.; wygojenie błony śluzowej w 12. tyg.; odpowiedź na leczenie w 2. i 12. tyg.; aktywność choroby w 12. tyg.; częstość występowania hospitalizacji związanych z ChLC w 12. tyg.; jakość życia w 12. tyg.; profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> punkty końcowe dotyczące farmakodynamiki i farmakokinetyki; punkty końcowe przedstawione dla populacji innej niż <i>PC_IND Analysis Set</i>; punkty końcowe przedstawione dla zintegrowanej analizy badań (ang. <i>pooled analyses</i> oraz wyniki dla innych podpopulacji); punkty końcowe, w przypadku których niedostępne były dane liczbowe lub dane dla obydwu analizowanych ramion. 			

[^] informacja pochodząca z NCT w związku z brakiem publikacji pełnotekstowej i brakiem informacji w assesment report (EMA 2023)

*wśród chorych z niepowodzeniem terapii biologicznej

7.11.3. U-ENDURE

M14 430 (U-ENDURE) [ab.konf. Panes 2022, EMA 2023]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, przedłużenia, wielośrodkowe, fazy 3

Opis metody randomizacji: tak; chorzy, którzy przyjmowali leczenie indukcyjne UPA w dawce 45 mg przez 12 tygodni w badaniu M14-431 (z części 1. lub 2.) lub M14-433 (część 1.) oraz chorzy, którzy otrzymywali leczenie indukcyjne UPA w dawce 45 mg raz na dobę przez 12 tygodni podczas przedłużonego okresu leczenia w badaniu M14-431 (część 3.) lub badaniu M14-433 (część 2.) i osiągnęli odpowiedź kliniczną zostali ponownie randomizowani w stosunku 1:1:1 do otrzymywania UPA w dawce 15 mg, UPA w dawce 30 mg i PLC. Randomizację stratyfikowano według populacji z wcześniejszego badania indukcyjnego;

Opis metody zaślepienia: b/d; podwójne;

Opis utraty chorych z badania: Spośród 502 chorych ponownie zrandomizowanych, włączonych do Kohorty 1. i ocenianych w pierwotnej analizie skuteczności utracono łącznie 121 (24,1%) chorych, w tym:

- W grupie UPA 30 mg utracono 34 (20,2%) z 168 chorych;
- W grupie UPA 15 mg utracono 43 (25,4%) z 169 chorych;
- W grupie PLC utracono 44 (26,7%) z 165 chorych;

Skala Jadad: 4/5 (brak opisu metody zaślepienia);

Wyniki dla populacji ITT: tak; populacja zgodna z zamiarem leczenia (ITT1) jest zdefiniowana jako pierwszych 502 chorych zrandomizowanych do kohorty 1, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku w podbadaniu 1;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: AbbVie;

Liczba ośrodków: 277 (43 kraje);

Okres obserwacji: 52 tyg.;

Analiza statystyczna: Analiza skuteczności obejmowała chorych, którzy ukończyli podbadanie 1 lub zostali włączeni co najmniej 52 tygodnie wcześniej, ale przedwcześnie wycofali się z podbadania 1. Analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkich chorych włączonych do podbadania 1 z odcięciem danych na dzień 30 marca 2022 r. Równorzędne pierwszorzędowe i kluczowe drugorzędowe punkty końcowe skuteczności przeanalizowano na podstawie populacji ITT1 dla kohorty 1. Nie przeprowadzono porównań statystycznych dla Kohorty 2 i Kohorty 3. Dla wszystkich punktów końcowych skuteczności statystyki opisowe zostały dostarczone dla każdej kohorty i dla grupy leczonej dla Kohorty 1. O ile nie określono inaczej, każdy chory, który został zrandomizowany na podstawie niewłaściwej stratyfikacji, był analizowany zgodnie z rzeczywistą warstwą, do której należał. W przypadku zmiennych kategoriowych, częstości i wartości procentowe podano dla każdej kohorty i dla grupy leczonej dla Kohorty 1. W populacji ITT1 przeprowadzono porównanie parami każdej grupy UPA i PLC, stosując test CMH z uwzględnieniem czynników stratyfikacyjnych. Dla zmiennych ciągłych podano średnią i błąd standardowy oparty na modelu. Porównanie parami każdej grupy UPA i PLC przeprowadzono przy użyciu MMRM;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek 18-75 lat;
- uzyskanie odpowiedzi klinicznej lub ukończenie badania⁹⁵ M14-431 (U-EXCEED) lub M14-433 (U-EXCEL);

Kryteria wykluczenia:

⁹⁵ ukończenie 12. tygodnia terapii (u chorych, którzy osiągnęli odpowiedź w 12. tygodniu) lub 24. tygodnia (u chorych, którzy osiągnęli odpowiedź w 24. tygodniu) zgodnie z procedurami badań U-EXCEED i U-EXCEL. Dopuszczalny był brak danych dotyczących endoskopowych punktów końcowych na koniec okresu obserwacji, jeśli wynikał on z braku możliwości wykonania badań w związku z pandemią COVID-19

M14 430 (U-ENDURE) [ab.konf. Panes 2022, EMA 2023]				
<ul style="list-style-type: none"> uznanie chorego za nieodpowiedniego kandydata w opinii badacza; nadwrażliwość na UPA lub substancje pomocnicze lub wystąpienie zdarzenia niepożądanego podczas badań M14-431 i M14-433 lub 1 fazy badania M14-430, wykluczające z badania w ocenie badacza; aktywna lub przewlekła nawracająca infekcja, która w oparciu o ocenę badacza wyklucza chorego do udziału w badaniu⁹⁶ ; dysplazja okrężnicy wysokiego stopnia lub nowotwór złośliwy zdiagnozowany podczas endoskopii przeprowadzonej podczas wizyty końcowej w badaniach M14-431, M14-433 lub badaniu podrzędnym 1 badania M14-430 (tydzień 52); 				
Dane demograficzne⁹⁷				
Parametr	UPA 30 mg	UPA 15 mg	PLC	
Liczba chorych	168	169	165	
Mężczyźni, n (%)	93 (55,4)	102 (60,4)	88 (53,3)	
Wiek, średnia (SD)	37,0 (13,27)	38,1 (13,46)	38,1 (13,03)	
Grupa wiekowa, n (%)	18 - <40 r.ż.	101 (60,1)	102 (60,4)	97 (58,8)
	40 - <65 r.ż.	60 (35,7)	62 (36,7)	62 (37,6)
	≥65 r.ż.	7 (4,2)	5 (3,0)	6 (3,6)
Rasa, n (%)	Biała	114 (67,9)	118 (69,8)	119 (72,1)
	Czarna lub Afroamerykanie	7 (4,2)	6 (3,6)	11 (6,7)
	Azjaci	45 (26,8)	43 (25,4)	35 (21,2)
	Indianie amerykańscy / rdzenni mieszkańcy Alaski	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rdzenni Hawajczycy lub mieszkańcy innych wysp Pacyfiku	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Wielorasowi	2 (1,2)	2 (1,2)	0 (0,0)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Latynoskie lub hiszpańskie	13 (7,7)	11 (6,5)	9 (5,5)
	Inne niż latynoskie lub hiszpańskie	155 (92,3)	158 (93,5)	156 (94,5)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	24,17 (6,56)	24,10 (6,04)	24,64 (6,65)	
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	9,30 (8,42)	10,59 (8,91)	10,34 (8,95)	
Niepowodzenie terapii biologicznej, n (%)	127 (75,6)	124 (73,4)	126 (76,4)	

⁹⁶ chorzy z poważnymi infekcjami poddawani leczeniu mogli zostać włączeni do badania, ale nie mogli otrzymać dawki do czasu zakończenia leczenia infekcji i ustąpienia infekcji, na podstawie oceny badacza

⁹⁷ chorzy, którzy zostali zrandomizowani i otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku w Kohorcie podbadania 1 badania M14-430 i zostali włączeni do populacji ITT1 w celu przeprowadzenia pierwotnej analizy skuteczności

M14 430 (U-ENDURE) [ab.konf. Panes 2022, EMA 2023]				
Niepowodzenie terapii konwencjonalnej, n (%)		41 (24,4)	45 (26,6)	39 (23,6)
Liczba niepowodzeń terapii biologicznych*, n (%)	1	43 (33,9)/ N=127	52 (41,9)/ N=124	52 (41,3)/ N=126
	2	35 (27,6)/ N=127	31 (25,0)/ N=124	32 (25,4)/ N=126
	≥3	49 (38,6)/ N=127	41 (33,1)/ N=124	42 (33,3)/ N=126
Niepowodzenie terapii inhibitorami TNF-alfa*, n (%)		123 (96,9)/ N=127	117 (94,4)/ N=124	118 (93,7)/ N=126
Niepowodzenie leczenia WED/NAT*, n (%)		43 (33,9)/ N=127	39 (31,5)/ N=124	38 (30,2)/ N=126
Niepowodzenie leczenia UST*, n (%)		49 (38,6)/ N=127	41 (33,1)/ N=124	48 (38,1)/ N=126
Wyjściowy wynik w skali CDAI, średnia (SD)		312,13 (75,38)/ N=168	300,78 (90,80)/ N=168	308,42 (82,29)/ N=164
Wyjściowy wynik w skali SES-CD, średnia (SD)		15,5 (8,1)/ N=168	15,8 (7,64)/ N=169	14,8 (7,71)/ N=165
Lokalizacja choroby wg SES-CD, n (%)	Jelito kręte	20 (11,9)	22 (13,0)	24 (14,5)
	Okreźnica	70 (41,7)	62 (36,7)	67 (40,6)
	Jelito kręte i okreźnica	78 (46,4)	85 (50,3)	74 (44,8)
Dzienna liczba bardzo miękkich lub płynnych stolców, średnia (SD)		5,54 (2,79)/ N=168	5,38 (3,27)/ N=168	5,60 (2,80)/ N=165
Dzienna ocena bólu brzucha, średnia (SD)		1,94 (0,60)/ N=168	1,85 (0,70)/ N=168	1,94 (0,66)/ N=165
Wyjściowe stężenie hs-CRP, średnia (SD) [mg/l]		20,63 (26,09)/ N=164	19,53 (23,01)/ N=164	19,25 (24,53)/N=162
Wyjściowe stężenie kalprotektyny, średnia (SD) [µg/g]		2663,3 (4320,95)/ N=148	3200,5 (5315,40)/ N=151	1866,8 (2655,81)/ N=156
Obecność drenujących przetok, n (%)	Tak	11 (6,5)	17 (10,1)	8 (4,8)
	Nie	157 (93,5)	151 (89,3)	157 (95,2)
	Brak danych	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Obecność niedrenujących przetok, n (%)	Tak	8 (4,8)	20 (11,8)	17 (10,3)
	Nie	160 (95,2)	148 (87,6)	148 (89,7)
	Brak danych	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Leczenie kortykosteroidami w wywiadzie, n (%)		63 (37,5)	63 (37,3)	61 (37,0)
Leczenie immunosupresantami w wywiadzie, n (%)		9 (5,4)	5 (3,0)	11 (6,7)
INTERWENCJA				
<p>Kohorta 1.: Interwencja badana: UPA doustnie 30 mg codziennie do 12. tygodnia UPA doustnie 15 mg codziennie do 12. tygodnia Interwencja kontrolna: PLC doustnie codziennie do 12. tygodnia</p> <p>Kohorta 2.: chorzy, którzy otrzymali 12-tygodniowe leczenie indukcyjne PLC i uzyskali odpowiedź kliniczną w badaniach M14-431 lub M14-433, nadal otrzymywali PLC;</p>				

M14 430 (U-ENDURE) [ab.konf. Panes 2022, EMA 2023]

Kohorta 3.: chorzy, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej po 12-tygodniowym leczeniu indukcyjnym UPA w dawce 45 mg, którzy otrzymali 12-tygodniowe przedłużone leczenie UPA w dawce 30 mg i uzyskali odpowiedź kliniczną w badaniach M14-431 lub M14-433, kontynuowali przyjmowanie UPA w dawce 30 mg QD;

Leczenie wspomagające: b/d

PUNKTY KOŃCOWE
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- remisja kliniczna w 52. tyg. oraz remisja kliniczna w 100. tyg. (badanie *U-ENDURE OLE*);
- głęboka remisja w 52. tyg.;
- utrzymanie remisji klinicznej w 52. tyg.;
- odpowiedź endoskopowa w 52. tyg.;
- remisja endoskopowa w 52. tyg.;
- wygojenie błony śluzowej w 52. tyg.;
- odpowiedź na leczenie w 52. tyg.;
- aktywność choroby w 52. tyg.;
- częstość występowania hospitalizacji związanych z ChLC w 52. tyg.;
- jakość życia w 52. tyg.;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

- punkty końcowe dotyczące farmakodynamiki i farmakokinetyki;
- punkty końcowe przedstawione dla populacji innej niż *RESP_MAIN Analysis Set*;
- punkty końcowe przedstawione dla zintegrowanej analizy badań (ang. *pooled analyses* oraz wyniki dla innych podpopulacji);
- punkty końcowe, w przypadku których niedostępne były dane liczbowe lub dane dla obydwu analizowanych ramion.

*wśród chorych z niepowodzeniem terapii biologicznej

7.12. Badania wykluczone

7.12.1. Badania wykluczone – interwencja

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
ab. konf. <i>D'Haens 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak dodatkowych wyników w stosunku do publikacji pełnotekstowej <i>D'Haens 2022</i> – zgodnie z kryteriami włączenia, do raportu nie włączano abstraktów niezawierających danych zgromadzonych dla dłuższego okresu obserwacji niż w publikacji pełnotekstowej.	D'Haens G.R., Panés J., Louis E., i in. , Composite and Individual Measures of Efficacy and Safety of Upadacitinib Treatment for Crohn's Disease: 12-Month Results from the Ongoing Phase 2 CELEST Open-Label Extension Study, American Journal of Gastroenterology (2020) 115:SUPPL (S322-S323)
ab. konf. <i>D'Haens 2020a</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak dodatkowych wyników w stosunku do publikacji pełnotekstowej <i>D'Haens 2022</i> – zgodnie z kryteriami włączenia, do raportu nie włączano abstraktów niezawierających danych zgromadzonych dla dłuższego okresu obserwacji niż w publikacji pełnotekstowej.	D'Haens G.R., Panés J., Louis E., i in. , Composite and individual measures of efficacy and safety after 2 years of upadacitinib treatment for Crohn's disease: Results from the ongoing phase 2 celest open-label extension study, United European Gastroenterology Journal (2020) 8:8 SUPPL (63-64).

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>ab. konf. Loftus 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja, w której dawkowanie UPA było niezgodne z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Rinvoq®.	Loftus E.V., Rubin D.T., Panes J., i in., Impact of upadacitinib on the general clinical condition of patients with Crohn's disease (CD): Data from the randomised CELEST study, Journal of Crohn's and Colitis (2019) 13 Supplement 1 (S257).
<i>ab. konf. Loftus 2019a</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja, w której dawkowanie UPA było niezgodne z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Rinvoq®.	Loftus E.V., Rubin D.T., Panes J., i in., IMPACT OF UPADACITINIB ON THE GENERAL CLINICAL CONDITION OF PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE (CD): DATA FROM THE RANDOMISED CELEST STUDY, Gastroenterology (2019) 156:6 Supplement 1 (S-1095).
<i>ab. konf. Chugh 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Zgodnie z PICOS do analizy włączano badania obserwacyjne, w których udział brało co najmniej 50 chorych, natomiast w tym przypadku liczba chorych wynosiła 45. Dodatkowo, jest to abstrakt konferencyjny do badania opublikowanego w publikacji pełnotekstowej (<i>Chugh 2022</i>) niewłączonego do niniejszej analizy.	Chugh R., Terdiman J.P., El-Nachef N., i in., REAL-WORLD OUTCOMES FOR UPADACITINIB IN CROHN'S DISEASE PATIENTS AT A SINGLE CENTER, Gastroenterology (2022) 162:7 Supplement (S-990) https://eposters.ddw.org/ddw/2022/ddw-2022/355668/ishika.chugh.real-world.outcomes.for.upadacitinib.in.crohn.s.disease.patients.html?f=listing%3D1%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D2%2Ace_id%3D2236%2Alabel%3D24500%2Aot_id%3D27140 (data dostępu: 12.05.2023 r.).
<i>ab. konf. Feagan 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja, w której dawkowanie UPA było niezgodne z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Rinvoq®.	Feagan B., Sandborn W., Schreiber S., i in., Changes in Simplified Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) during a 16-week induction treatment with upadacitinib: Analysis of the randomised controlled CELEST study, Journal of Crohn's and Colitis (2019) 13 Supplement 1 (S294-S295).
<i>ab. konf. Neto 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja, której celem było zidentyfikowanie chorych z kodem ICD dla CD i UPA w ich dokumentacji medycznej - brak możliwości wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie wnioskowanej interwencji oraz brak możliwości wykorzystania w NMA.	Neto M.B.B., Schoenoff S., Becker M., i in., Real world experience with off-label upadacitinib in crohn's disease at a tertiary care center, American Journal of Gastroenterology (2021) 116:SUPPL (S368-S369).
<i>ab. konf. Panaccione 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja, w której dawkowanie UPA było niezgodne z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Rinvoq®.	Panaccione R., Schreiber S., Van Assche G., i in., Correlation between clinical and endoscopic endpoints and remission per inflammatory bowel disease questionnaire score in patients with Crohn's disease: Data from celest, United European Gastroenterology Journal (2018) 6:8 Supplement (A120-A121).
<i>ab. konf. Peyrin-Biroulet 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja, w której dawkowanie UPA było	Peyrin-Biroulet L., Danese S., Louis E., i in., EFFECT OF UPADACITINIB ON EXTRA-

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		niezgodne z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Rinvoq®.	INTESTINAL MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE CROHN'S DISEASE: DATA FROM THE CELEST STUDY, Gastroenterology (2019) 156:6 Supplement 1 (S-856)
<i>ab. konf. Peyrin-Biroulet 2019a</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja, w której dawkowanie UPA było niezgodne z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Rinvoq®.	Peyrin-Biroulet L., Danese S., Louis E., i in., Effect of upadacitinib on extra-intestinal manifestations in patients with moderate to severe Crohn's disease: Data from the CELEST study, Journal of Crohn's and Colitis (2019) 13 Supplement 1 (S057).
<i>ab. konf. Sandborn 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak dodatkowych wyników w stosunku do publikacji pełnotekstowej <i>Sandborn 2022</i> – zgodnie z kryteriami włączenia, do raportu nie włączano abstraktów niezawierających danych zgromadzonych dla dłuższego okresu obserwacji niż w publikacji pełnotekstowej.	Sandborn W.J., Lewis J., Panés J., i in. , Association between proposed definitions of clinical remission/response and well-being in patients with Crohn's disease, United European Gastroenterology Journal (2018) 6:8 Supplement (A641).
<i>ab. konf. Sandborn 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja, w której dawkowanie UPA było niezgodne z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Rinvoq®.	Sandborn W.J., Panes J., Peyrin-Biroulet L., i in., DOSE ESCALATION OF UPADACITINIB IN CROHN'S DISEASE PATIENTS WITH INADEQUATE RESPONSE: DATA FROM THE RANDOMISED CELEST STUDY, Gastroenterology (2020) 158:6 Supplement 1 (S-1187).
<i>ab. konf. Traboulsi 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak dodatkowych wyników w stosunku do publikacji pełnotekstowej <i>Traboulsi 2022</i> - zgodnie z kryteriami włączenia, do raportu nie włączano abstraktów niezawierających danych zgromadzonych dla dłuższego okresu obserwacji niż w publikacji pełnotekstowej.	Traboulsi C., Ayoub F., Silfen A., i in. , Effectiveness and safety of upadacitinib for crohn's disease: Real-world data from a tertiary center, American Journal of Gastroenterology (2021) 116:SUPPL (S445-S446).
<i>Aguilar 2021</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja, w której punkt końcowy stanowiła ocena mechanizmu działania UPA na podstawie biopsji części chorych - brak możliwości wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie wnioskowanej interwencji oraz brak możliwości wykorzystania w NMA	Aguilar D., Revilla L., Garrido-Trigo A. i in., Randomized Controlled Trial Substudy of Cell-specific Mechanisms of Janus Kinase 1 Inhibition With Upadacitinib in the Crohn's Disease Intestinal Mucosa: Analysis From the CELEST Study, Inflamm Bowel Dis. 2021, 27(12):1999-2009
<i>Chugh 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Zgodnie z PICOS do analizy włączano badania obserwacyjne, w których udział brało co najmniej 50 chorych, natomiast w tym	Chugh R., Braga-Neto M.B., Fredrick T.W. I in., Multicenter Real-world Experience of Upadacitinib in the Treatment of Crohn's Disease, J Crohns Colitis 2023, 17(4):504-512

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		przypadku liczba chorych, dla których zgromadzono dane dot. skuteczności wynosiła 33. Dodatkowo, przedstawiono dane jedynie dla 21 chorych stosujących UPA podczas leczenia indukcyjnego i odpowiednio 6 oraz 12 chorych (w zależności od dawki UPA) podczas leczenia podtrzymującego.	
<i>Dell'Avallé 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny według kryteriów Cook. Publikacja zawierająca opinię ekspertów.	Dell'Avallé C., D'Amico F., Gabbadini R. i in., JAK inhibitors in crohn's disease: ready to go?, Expert Opin Investig Drugs 2022, 31(2):145-161
<i>D'Haens 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja, w której dawkowanie UPA było niezgodne z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Rinvoq®.	D'Haens G., Panés J., Louis E. i in., Upadacitinib Was Efficacious and Well-tolerated Over 30 Months in Patients With Crohn's Disease in the CELEST Extension Study., Clin Gastroenterol Hepatol. 2022, 20(10):2337-2346.e3.
<i>Din 2022</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja, w której wyniki przedstawione są łącznie dla chorych z IBD, brak wyników dla podgrupy chorych z ChLC.	Din S., Selinger C.P., Black C.J. i in., Systematic review with network meta-analysis: Risk of Herpes zoster with biological therapies and small molecules in inflammatory bowel disease., Aliment Pharmacol Ther. 2022
<i>Grossberg 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny według kryteriów Cook.	Grossberg L.B., Papamichael K., Cheifetz A.S., Review article: emerging drug therapies in inflammatory bowel disease., Aliment Pharmacol Ther. 2022, 55(7):789-804
<i>Lewis 2020</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja, w której punkty końcowe dotyczą oceny wiarygodności i korelacji skal oceny nasilenia ChLC - brak możliwości wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie wnioskowanej interwencji oraz brak możliwości wykorzystania w NMA.	Lewis J.D., Rutgeerts P., Feagan B.G., D'haens G. i in., Correlation of Stool Frequency and Abdominal Pain Measures With Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease., Inflamm Bowel Dis. 2020, 26(2):304-313
<i>Ma 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny według kryteriów Cook.	Ma C., Jairath V., Vande Casteele N., Pharmacology, efficacy and safety of JAK inhibitors in Crohn's disease., Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2019, 38-39:101606
<i>Mohamed 2019</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja, w której punkty końcowe dotyczą farmakokinetyki - brak możliwości wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie wnioskowanej interwencji oraz brak możliwości wykorzystania w NMA.	Mohamed M.F., Klünder B., Lacerda A.P., Othman A.A., Exposure-Response Analyses for Upadacitinib Efficacy and Safety in the Crohn's Disease CELEST Study and Bridging to the Extended-Release Formulation., Clin Pharmacol Ther. 2020, 107(3):639-649

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Olivera 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja, w której wyniki przedstawione są łącznie dla chorych z IBD, brak wyników dla podgrupy chorych z ChLC.	Olivera P.A., Lasa J.S., Bonovas S. i in., Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis, Gastroenterology. 2020, 158(6):1554-1573.e12.
<i>Petitdemange 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja, w której wyniki przedstawione są łącznie dla chorych z IBD, brak wyników dla podgrupy chorych z ChLC.	Petitdemange A., Blaess J., Sibilia J., i in., Shared development of targeted therapies among autoimmune and inflammatory diseases: a systematic repurposing analysis, Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease (2020):12
<i>Peyrin-Biroulet 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja, w której dawkowanie UPA było niezgodne z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Rinvoq®.	Peyrin-Biroulet L., Louis E., Loftus E.V. i in., Quality of Life and Work Productivity Improvements with Upadacitinib: Phase 2b Evidence from Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease, Adv Ther. 2021, 38(5):2339-2352
<i>Pokryszka 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja, w której badaną populację stanowiło mniej niż 10 chorych - zgodnie z kryteriami PICOS do analizy nie włączano publikacji, w których badaną populację stanowiło mniej niż 10 chorych.	Pokryszka J., Reinisch S., Primas C. i in., Induction Efficacy of Upadacitinib in Therapy-Refractory Crohn's Disease: A Retrospective Case Series., Clin Gastroenterol Hepatol. 2023 Feb;21(2):532-534.e3
<i>Sandborn 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja, w której dawkowanie UPA było niezgodne z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Rinvoq®.	Sandborn W.J., Feagan B.G., Loftus E.V. i in., Efficacy and Safety of Upadacitinib in a Randomized Trial of Patients With Crohn's Disease., Gastroenterology. 2020, 158(8):2123-2138.e8
<i>Sandborn 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja, w której dawkowanie UPA było niezgodne z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Rinvoq®.	Sandborn W.J., Lewis J.D., Panes J. i in., Association Between Proposed Definitions of Clinical Remission/Response and Well-Being in Patients With Crohn's Disease, J Crohns Colitis. 2022, 16(3):444-451
<i>Shukla 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny według kryteriów Cook.	Shukla T., Sands B.E., Novel Non-biologic Targets for Inflammatory Bowel Disease, Curr Gastroenterol Rep. 2019, 21(5):22
<i>Traboulsi 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja, w której dawkowanie UPA było niezgodne z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Rinvoq®.	Traboulsi C., Ayoub F., Silfen A. i in., Upadacitinib Is Safe and Effective for Crohn's Disease: Real-World Data from a Tertiary Center, Dig Dis Sci 2023, 68(2):385-388

7.12.2. Badania wykluczone – aktualizacja NMA

Tabela 93.
Badania wykluczone z NMA – aktualizacja

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
ab. konf. Colombel 2023	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w którym nie umieszczono wystarczających danych umożliwiających wykonanie oceny homogeniczności.	Colombel J.F., Hanauer S.B., Sandborn W., Subcutaneous infliximab (CT-P13 SC) as maintenance therapy for Crohn's disease: A phase 3, randomised, placebo-controlled study (LIBERTY-CD). Journal of Crohn's and Colitis (2023) 17 Supplement 1 (i161-i162). Date of Publication: 1 Feb 2023
ab. konf. D'Haens 2023	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w którym zawarto opis metodyki badania, natomiast nie umieszczono w nim żadnych wyników - brak możliwości wykorzystania do NMA.	D'Haens G.; Taxonera C.; Lopez-Sanroman A., i in. Prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease with vedolizumab: First results of the prospective placebo-controlled randomised trial REPREVIO. Journal of Crohn's and Colitis (2023) 17 Supplement 1 (i19). Date of Publication: 1 Feb 2023
ab. konf. Schreiber 2023	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny, w którym analizowaną populację stanowili chorzy z wtórną utratą odpowiedzi na leczenie, a więc węższą względem populacji analizowanej w ramach NMA. Brak możliwości wykorzystania do NMA.	Schreiber S.W.; Lee S.; Van Der Woude C.J., i in. Efficacy and safety of intravenous ustekinumab re-induction therapy in Crohn's disease patients with secondary loss of response to ustekinumab maintenance therapy: Week 16 results from the POWER trial. Journal of Crohn's and Colitis (2023) 17 Supplement 1 (i19). Date of Publication: 1 Feb 2023
Kucharzik 2023	Niewłaściwy komparator	Publikacja, w ramach której przeprowadzono porównanie UST podawanego w dwóch schematach - brak możliwości wykorzystania do NMA.	Kucharzik T, Wilkens R, D'Agostino MA., I in. Early Ultrasound Response and Progressive Transmural Remission After Treatment With Ustekinumab in Crohn's Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023 Jan;21(1):153-163.e12.
Louis 2023	Niewłaściwy komparator	Wpływ zakończenia leczenia na utrzymanie remisji. W badaniu uczestniczyli chorzy stosujący INF i leczenie immunosupresyjne, leczenie immunosupresyjne w monoterapii lub INF w monoterapii.	Louis E, Resche-Rigon M, Laharie D., i in. Withdrawal of infliximab or concomitant immunosuppressant therapy in patients with Crohn's disease on combination therapy (SPARE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023 Mar;8(3):215-227.
Sands 2022	Niewłaściwa metodyka	Publikacja, w której nie przedstawiono wyników w okresie obserwacji obejmującym koniec fazy indukcji - brak możliwości wykorzystania do NMA.	Sands BE, Irving PM, Hoops T., i in. Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in biologic-naive patients with moderately to severely active Crohn's disease: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3b trial. Lancet. 2022 Jun 11;399(10342):2200-2211

7.13. Skale oceny jakości badań

Tabela 94.
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 95.
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 dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

Tabela 96.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

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

Tabela 97.
Ocena jakości danych wg skali NICE

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

Tabela 98.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE		
<u>Uwaga:</u> 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
Dobór próby		
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	*
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych	
	c) brak opisu	
	 (max. ****)

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			
Porównywalność				
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)	*		
Ekspozycja				
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	*		
	b) nie			
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*		
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi			
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia			

Tabela 99.

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

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	
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	* (max. ****)
	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)		

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
	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		
Porównywalność			
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)	*	
Punkt końcowy			
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)	* (max. ***)
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	* (max. ***)
	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 100.

Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

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

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

Tabela 101.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

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

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

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

³ Kontrolowana próba kliniczna;

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

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

7.14. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 102.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			

Tabela 103.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

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

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

Tabela 104.
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"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, Rozdział 3.
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Rozdział 3.7.1., 7.9. oraz 7.10.
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdział 3.10. i 3.11. (porównanie RIS z komparatorami) oraz 3.12., 3.13., 7.2. i 1.1. (porównanie RIS z PLC)
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Rozdział 3.7.2. i 3.7.3.
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Rozdział 7.7. i 7.8.
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, Rozdział 3.6. i 7.12.
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
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 3.7.3. oraz 7.11.
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdział 3.7.3. oraz 7.11.
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdział 3.7.3. oraz 7.11.
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdział 3.7.3. oraz 7.11.
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdział 3.7.3. oraz 7.11.
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdział 3.7.2.2, 3.7.3.4. oraz 7.11.
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdział 3.7.3. oraz 7.11.
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdział 3.7.3. oraz 7.11.

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)
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Rozdział 3.10. i 3.11. oraz 3.12. i 3.13.
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 3.15.

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.....	27
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.....	30
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>U-ENDURE</i> , <i>U-EXCEL</i> oraz <i>U-ENDURE</i>	40
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>U-ENDURE</i> , <i>U-EXCEL</i> oraz <i>U-EXCEED</i> wg zaleceń Cochrane.....	48
Tabela 5. Badania uwzględnione w metaanalizie sieciowej.....	53
Tabela 6. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do NMA – indukcja cz.1.....	63
Tabela 7. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do NMA – indukcja cz.2.....	66
Tabela 8. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do NMA – indukcja cz.3.....	69
Tabela 9. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do NMA – leczenie podtrzymujące cz.1.....	73
Tabela 10. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do NMA – leczenie podtrzymujące cz.2.....	75
Tabela 11. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do NMA – leczenie podtrzymujące cz.3.....	77
Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do NMA cz.1.....	79
Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do NMA cz.2.....	85
Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do NMA cz.3.....	94
Tabela 15. Charakterystyka badań włączonych do NMA cz.4.....	101

Tabela 16. Charakterystyka badań włączonych do NMA cz.5	107
Tabela 17. Charakterystyka badań włączonych do NMA cz.6	121
Tabela 18. Definicje punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie NMA od Wnioskodawcy	130
Tabela 19. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do NMA wg zaleceń Cochrane.....	144
Tabela 20. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	150
.....	163
.....	164
.....	166
.....	167
.....	168
.....	169
.....	170
.....	171
.....	172

[Redacted]	173
[Redacted]	174
[Redacted]	174
[Redacted]	175
[Redacted]	176
Tabela 35. Częstość występowania remisji klinicznej – porównanie UPA 45 mg vs PLC	179
Tabela 36. Częstość występowania odpowiedzi endoskopowej – porównanie UPA 45 mg vs PLC	182
Tabela 37. Częstość występowania remisji endoskopowej – porównanie UPA 45 mg vs PLC	184
Tabela 38. Częstość występowania wygojenia błony śluzowej – porównanie UPA 45 mg vs PLC	186
Tabela 39. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej CR-100 na leczenie – porównanie UPA 45 mg vs PLC	188
Tabela 40. Częstość występowania zmniejszenia aktywności choroby – porównanie UPA 45 mg vs PLC	190
Tabela 41. Częstość wstępowania hospitalizacji – porównanie UPA 45 mg vs PLC	191
Tabela 42. Zmiana wyniku względem wartości początkowych w kwestionariuszach oceniających jakość życia – porównanie UPA 45 mg vs PLC	193
Tabela 43. Częstość występowania remisji klinicznej – porównanie UPA 15 mg vs PLC	197

Tabela 44. Częstość występowania remisji klinicznej – porównanie UPA 30 mg vs PLC	199
Tabela 45. Częstość występowania odpowiedzi endoskopowej – porównanie UPA 15 mg vs PLC	203
Tabela 46. Częstość występowanie odpowiedzi endoskopowej – porównanie UPA 30 mg vs PLC	204
Tabela 47. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej CR-100 na leczenie – porównanie UPA 15 mg vs PLC	206
Tabela 48. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej CR-100 na leczenie – porównanie UPA 30 mg vs PLC	206
Tabela 49. Częstość występowania remisji endoskopowej – porównanie UPA 15 mg vs PLC	208
Tabela 50. Częstość występowanie remisji endoskopowej – porównanie UPA 30 mg vs PLC	208
Tabela 51. Częstość występowania wygojenia błony śluzowej – porównanie UPA 15 mg vs PLC	210
Tabela 52. Częstość występowanie wygojenia błony śluzowej – porównanie UPA 30 mg vs PLC	210
Tabela 53. Częstość występowania zmniejszenia aktywności choroby – porównanie UPA 15 mg vs PLC.....	212
Tabela 54. Częstość występowania zmniejszenia aktywności choroby – porównanie UPA 30 mg vs PLC.....	212
Tabela 55. Średni skorygowany wskaźnik częstości hospitalizacji – porównanie UPA 15 mg vs PLC.....	214
Tabela 56. Średni skorygowany wskaźnik częstości hospitalizacji – porównanie UPA 30 mg vs PLC.....	214

Tabela 57. Zmiana wyniku względem wartości początkowych w kwestionariuszach oceniających jakość życia – porównanie UPA 15 mg vs PLC	216
Tabela 58. Zmiana wyniku względem wartości początkowych w kwestionariuszach oceniających jakość życia – porównanie UPA 30 mg vs PLC	216
Tabela 59. Częstość występowania remisji klinicznej na podstawie badania <i>U-ENDURE OLE</i> – porównanie UPA vs PLC	218
Tabela 60. Profil bezpieczeństwa ogółem – porównanie UPA 45 mg vs PLC.....	221
Tabela 61. Profil bezpieczeństwa ogółem w przeliczeniu na 100 pacjentolat – porównanie UPA 45 mg vs PLC	223
Tabela 62. Częstość występowania działań niepożądanych – porównanie UPA 45 mg vs PLC.....	225
Tabela 63. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – porównanie UPA 45 mg vs PLC.....	228
Tabela 64. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania – porównanie UPA 45 mg vs PLC.....	232
Tabela 65. Częstość występowania złamań w przeliczeniu na 100 pacjentolat – porównanie UPA vs PLC.....	235
Tabela 66. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – porównanie UPA 45 mg vs PLC	237
Tabela 67. Profil bezpieczeństwa ogółem w przeliczeniu na 100 pacjentolat – porównanie UPA vs PLC.....	240
Tabela 68. Częstość występowania działań niepożądanych – porównanie UPA 15 mg vs PLC.....	242
Tabela 69. Częstość występowania działań niepożądanych – porównanie UPA 30 mg vs PLC.....	244
Tabela 70. SAE związane z leczeniem w przeliczeniu na 100 pacjentolat – porównanie UPA 15 mg vs PLC	246

Tabela 71. SAE związane z leczeniem w przeliczeniu na 100 pacjentolat – porównanie UPA 30 mg vs PLC.....	247
Tabela 72. Częstość występowania ciężkich zakażeń związanych z leczeniem będących zdarzeniami niepożądanymi specjalnego zainteresowania w przeliczeniu na 100 pacjentolat – porównanie UPA vs PLC.....	248
Tabela 73. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania – porównanie UPA 15 mg vs PLC.....	251
Tabela 74. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania – porównanie UPA 30 mg vs PLC.....	252
Tabela 75. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania w przeliczeniu na 100 pacjentolat – porównanie UPA 15 mg vs PLC	254
Tabela 76. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania w przeliczeniu na 100 pacjentolat – porównanie UPA 30 mg vs PLC	254
Tabela 77. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – porównanie UPA 15 mg vs PLC	256
Tabela 78. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – porównanie UPA 30 mg vs PLC	257
Tabela 79. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych upadacytyribem	267
Tabela 80. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych upadacytyribem	272
Tabela 81. Dane wejściowe dla skuteczności - indukcja.....	290
Tabela 82. Dane wejściowe dla skuteczności – leczenie podtrzymujące	295
Tabela 83. Dane wejściowe dla bezpieczeństwa – indukcja	298
Tabela 84. Dane wejściowe dla bezpieczeństwa – leczenie podtrzymujące.....	301
Tabela 85. Odpowiedź kliniczna i remisja kliniczna w 2. i 4. tyg. obserwacji	315

Tabela 86. Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne dla upadacytyribu w populacji docelowej	317
Tabela 87. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań.....	318
Tabela 88. Strategia wyszukiwania – przegląd systematyczny Wnioskodawcy	318
Tabela 89. Strategia wyszukiwania w bazach Medline Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – aktualizacja przeglądu wykonanego w dokumencie <i>NMA 2022</i>	320
Tabela 90. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	323
Tabela 91. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy....	325
Tabela 92. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	329
Tabela 93. Badania wykluczone z NMA – aktualizacja	346
Tabela 94. Kryteria Cook	348
Tabela 95. Skala AMSTAR 2	348
Tabela 96. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	350
Tabela 97. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	350
Tabela 98. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	350
Tabela 99. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	351
Tabela 100. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	353
Tabela 101. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹.....	354
Tabela 102. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	355

Tabela 103. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	355
Tabela 104. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>.....	356

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie bezpośrednie 33

Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – aktualizacja przeglądu systematycznego do porównania pośredniego (NMA)..... 35

Rysunek 3. Konstrukcja badań *U-EXCEED*, *U-EXCEL* i *U-ENDURE*..... 38

.....
.....
..... 303

.....
.....
..... 303

.....
.....
..... 304

.....
.....
..... 304

.....
.....
..... 305

.....
.....
..... 306

.....
.....
..... 306

[Redacted]	307
[Redacted]	307
[Redacted]	308
[Redacted]	309
[Redacted]	309
[Redacted]	310
[Redacted]	310
[Redacted]	311
[Redacted]	311
[Redacted]	312
[Redacted]	313
Rysunek 22. Odsetek odpowiedzi na leczenie w czasie (U-EXCEED)	313

Rysunek 23. Remisja kliniczna na podstawie SF/APS w czasie (U-EXCEL).....	314
Rysunek 24. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w czasie leczenia podtrzymującego	316
Rysunek 25. Diagram PRISMA przedstawiający proces pierwotnej selekcji publikacji	322

10. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
ab. konf Colombel 2023	Colombel J. F., Hanauer S. B., Sandborn W., Subcutaneous infliximab (CT-P13 SC) as maintenance therapy for Crohn's disease: A phase 3, randomised, placebo-controlled study (LIBERTY-CD)., <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2023; 17 Supplement 1 (i161-i162)
APD Rinvoq®	Analiza problemu decyzyjnego, Rinvoq® (upadacetynyb) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2023
Bossuyt 2018	Bossuyt P., Louis E., Mary J. i in., Defining Endoscopic Remission in Ileocolonic Crohn's Disease: Let's Start from Scratch, <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2018, 12(10):1245–1248
CADTH 2016	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Entyvio (Vedolizumab), APPENDIX 5VALIDITY OF OUTCOME MEASURES, 2016
ChPL Rinvoq®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 09.05.2023 r.)
Cohen 2014	Cohen B. L., Zoëga H., Shah S. A., i in., Fatigue is highly associated with poor health-related quality of life, disability and depression in newly-diagnosed patients with inflammatory bowel disease, independent of disease activity., <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2014 ; 39(8):811-22
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C. D., Haynes R. B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med.</i> 1997; 126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Davis 2022	Davis J., Hospital Care for Crohn's: What You Should Know, https://www.webmd.com/ibd-crohns-disease/crohns-disease/crohns-hospital-care (data dostępu: 27.06.2023 r.)
EMA EPAR 2019	European Medicines Agency, Rinvoq (upadacitinib), EMA/174755/2023, 2019 https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/rinvoq-epar-medicine-overview_en-0.pdf (data dostępu: 03.08.2023 r.)
Ferrante 2022	Ferrante M., Panaccione R., Baert F. i in., Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial, <i>Lancet</i> 2022, 399(10340): 2031-2046
Higgins 2022	Higgins J. P. T., Thomas J., Chandler J. i in. (editors), <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.3. Cochrane, 2022. https://training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 16.02.2023 r.)
Jadad 1996	Jadad A. R., Moore R. A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17:1-12
Kim 2022	Kim K.O., Endoscopic activity in inflammatory bowel disease: clinical significance and application in practice., <i>Clin Endosc.</i> 2022; 55(4):480-488
Kohut 2010	Kohut M., Koziół K., Olek E. i in., Serum C-reactive protein level does not correlate with Crohn's Disease Activity Index, <i>Przegląd Gastroenterologiczny</i> 2010, 5(5): 274–278
Klenske 2019	Klenske E., Bojarski C., Waldner M. i in., Targeting mucosal healing in Crohn's disease: what the clinician needs to know, <i>Therap Adv Gastroenterol.</i> 2019, 12:1756284819856865

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Koutroumpakis 2016	Koutroumpakis E., Katsanos K., Implementation of the simple endoscopic activity score in crohn's disease, Saudi J Gastroenterol. 2016, 22(3):183-91
Łodyga 2021	Łodyga M., Eder P., Gawron-Kiszka M. i in., Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna, Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne 2021, https://ptge.org.pl/wytyczne/wytyczne-ptge-konsultanta-krajowego-w-dziedzinie-gastroenterologii-dotyczace-postepowania-z-pacjentem-z-choroba-lesniowskiego-crohna/ (data dostępu: 16.02.2023 r.)
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence, Ustekinumab for moderately to severely active Crohn's disease after previous treatment [TA456] Technology appraisal guidance, National Institute for Health and Care Excellence 2017, https://www.nice.org.uk/guidance/ta456/resources/ustekinumab-for-moderately-to-severely-active-crohns-disease-after-previous-treatment-pdf-82604848449733 (data dostępu: 03.08.2023 r.)
Parigi 2020	Parigi T., D'Amico F., Danese S., Upadacitinib for Crohn's disease and ulcerative colitis treatment: hitting the selective JAKpot, Gastroenterology 2020, 160(5): 1472-1474
PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J, i in.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta--analyses: the PRISMA statement., Ann Intern Med. 2009; 151:264–269
RECIST	RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, https://recist.eortc.org/recist-1-1-2/ (data dostępu: 16.02.2023 r.)
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
Sandborn 2002	Sandborn W., Feagan B., Hanauer S. i in., A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's Disease, Gastroenterology 2002 ; 122: 512-530
Sandborn 2022	Sandborn W. J., Lewis J. D., Panes J. i in., Association Between Proposed Definitions of Clinical Remission/Response and Well-Being in Patients With Crohn's Disease. J Crohns Colitis. 2022; 16(3):444-451
Shah 2015	Shah S. C., Colombel J. F., Sands B. E. i in., Systematic review with meta-analysis: mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn's disease., Aliment Pharmacol Ther. 2016; 43(3):317-33
Shea 2017	Shea B. J., Reeves B. C., Wells G. A. i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, BMJ 2017;358:j4008
Formularz NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 16.02.2023 r.)
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
Williet 2014	Williet N., Sandborn W., Peyrin-Biroulet L., Patient-reported outcomes as primary end points in clinical trials of inflammatory bowel disease, Clin Gastroenterol Hepatol. 2014,12(8): 1246-56.e6

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Wong 2021	Wong E. C. L., Buffone E., Lee S. J., i in., End of Induction Patient-reported Outcomes Predict Clinical Remission but Not Endoscopic Remission in Crohn's Disease., J Crohns Colitis. 2021; 15(7):1114-1119
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
Badania włączone do analizy	
ab. konf. Loftus 2022	Loftus E., Colombel J. F., Lacerda A. P., i in. EFFICACY AND SAFETY OF UPADACITINIB INDUCTION THERAPY IN PATIENTS WITH MODERATELY TO SEVERELY ACTIVE CROHN'S DISEASE: RESULTS FROM A RANDOMIZED PHASE 3 U-EXCEL STUDY. United European Gastroenterology Journal 2022, 10(S8) OP129
ab. konf. Panes 2022	Panes J., Loftus E., Lacerda A. i in., Efficacy and Safety of Upadacitinib Maintenance Therapy in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: U-ENDURE Phase 3 Results. The American Journal of Gastroenterology 2022; 117:37
Chen 2020	Chen B., Gao X., Zhong J. i in., Efficacy and safety of adalimumab in Chinese patients with moderately to severely active Crohn's disease: results from a randomized trial., Therap Adv Gastroenterol 2020; 13: p. 1756284820938960
CHARM (Colombel 2007)	Colombel J. F., Sandborn W. J., Rutgeerts P. i in., Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial., Gastroenterology 2007; 132(1):p.52-65
CR 2022	Dane od Wnioskodawcy: Abbvie CD Updated Clinical Excel Report - 03AUG2022
EMA 2018	European Medicines Agency, Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's Disease, CPMP/EWP/2284/99 Rev. 2, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-crohns-disease-revision-2_en.pdf (data dostępu: 14.05.2023 r.)
EMA 2023	European Medicines Agency, Assessment report Rinvoq®, EMA/113995/2023 https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-ii-0027-epar-assessment-report-variation_en.pdf (data dostępu: 24.04.2023 r.)
Feagan 2016	Feagan B. G., Sandborn W. J., Gasink C. i in., Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease., N Engl J Med 2016; 375(20):p. 1946-1960
ACCENT 1 (Hanauer 2002)	Hanauer S. B., Feagan B. G., Lichtenstein G. R. i in., Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial., Lancet 2002; 359(9317):p.1541-9
Hanauer 2006	Hanauer S. B., Sandborn W. J., Rutgeerts P. i in., Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial., Gastroenterology 2006; 130(2): p.323-33; quiz 591
NMA 2022	Dane od Wnioskodawcy: The Relative Efficacy and Safety of Upadacitinib (UPA) versus Other Advanced Treatments for Patients with Active Moderate-to-Severe Crohn's Disease (CD). A Bayesian Network Meta-analysis (NMA), 2022
Rutgeerts 2018	Rutgeerts P., Gasink C., Chan D. i in., Efficacy of Ustekinumab for Inducing Endoscopic Healing in Patients With Crohn's Disease., Gastroenterology 2018; 155(4): p.1045-1058
GAIN (Sandborn 2007)	Sandborn W. J., Rutgeerts P., Enns R. i in., Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial., Ann Intern Med 2007; 146(12): p.829-38
Sandborn 2013	Sandborn W. J., Feagan B. G., Rutgeerts P. i in., Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease., N Engl J Med 2013; 369(8):p.711-21

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Sands 2014	Sands B. E., Feagan B. G., Rutgeerts P. i in., Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed., <i>Gastroenterology</i> 2014; 147(3):p.618-627.e3.
Sands 2017	Sands B. E., Sandborn W. J., Van Assches G. i in., Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease in Patients Naïve to or Who Have Failed Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy., <i>Inflamm Bowel Dis</i> 2017; 23(1):p.97-106
SLR 2022	Dane od Wnioskodawcy: The efficacy and safety of risankizumab for moderate to severe active Crohn's disease
Targan 1997	Targan S. R., Hanauer S. B., van Deventer S. J. H. i in., A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group., <i>N Engl J Med</i> 1997; 337(15):p.1029-35
Turner 2021	Turner D., Ricciuto A., Lewis A. i in., Dignass A; International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD, <i>Gastroenterology</i> 2021, 160(5): 1570-1583
Vermeire 2020	Vermeire S., D'Haens G., Baert F. i in., 950 THE VISIBLE 2 PHASE 3 STUDY OF EFFICACY AND SAFETY OF VEDOLIZUMAB SC FOR MODERATE-TO-SEVERE CROHN'S DISEASE., <i>Gastroenterology</i> 2020; 158(6):p.S-194
Vermeire 2022	Vermeire S., D'Haens G., Baert F. i in., Efficacy and Safety of Subcutaneous Vedolizumab in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results From the VISIBLE 2 Randomised Trial., <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2022;16(1):p.27-38
Watanabe 2012	Watanabe M., Hibi T., Lomax K. G. i in., Adalimumab for the induction and maintenance of clinical remission in Japanese patients with Crohn's disease., <i>J Crohns Colitis</i> 2012; 6(2):p.160-73
Watanabe 2020	Watanabe K., Motoya S., Ogata H., i in., Effects of vedolizumab in Japanese patients with Crohn's disease: a prospective, multicenter, randomized, placebo-controlled Phase 3 trial with exploratory analyses., <i>J Gastroenterol</i> 2020; 55(3):p.291-306
Opracowania wtórne włączone do analizy	
Barberio 2023	Barberio B., Gracie D., Black C., Ford A., Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis, <i>Gut</i> 2023, 72(2): 264-274
Ma 2019a	MA C., Lee J. K., Mitra A .R. i in., Systematic review with meta-analysis: efficacy and safety of oral Janus kinase inhibitors for inflammatory bowel disease., <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2019; 50:5–23
Rokkas 2021	Rokkas T., Ekmektzoglou K., Niv Y., Comparative Efficacy and Tolerability of Janus Kinase Inhibitor Therapies for Moderate to Severe Crohn's Disease: A Network Meta-analysis., <i>J Gastrointestin Liver Dis</i> 2021; 30(3):388-397
White 2018	White J. R., Philips F., Monaghan T. i in., Review article: novel oral-targeted therapies in inflammatory bowel disease., <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2018; 1–13
Kerschbaumer 2020	Kerschbaumer A., Smolen J. S., Nash P. i in., Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a systematic literature research. <i>RMD Open</i> 2020; 6:e001374.
Lucaciu 2020	Lucaciu L. A., Seicean R., Seicean A. Small molecule drugs in the treatment of inflammatory bowel diseases: which one, when and why? – a systematic review., <i>European Journal of Gastroenterology & Hepatology</i> 2020; 32(6)
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	

Odwołanie	Opis bibliograficzny
ADR 2023	Dane zgłoszone do Europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, http://www.adrreports.eu/ (data dostępu: 30.03.2023 r.)
ChPL Rinvoq®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 09.05.2023 r.)
EMA 2023	European Medicines Agency, Assessment report Rinvoq®, EMA/113995/2023 https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-ii-0027-epar-assessment-report-variation_en.pdf (data dostępu: 24.04.2023 r.)
FDA 2022	Highlights of prescribing information, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/211675s003lbl.pdf (data dostępu: 30.03.2023 r.)
URPLW MiPB 2023a	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Cibinqo (abrocycytnib), Jyseleca (filgotynib), Olumiant (baricytytib), Rinvoq (upadacytytib) i Xeljanz (tofacytytib) – Zaktualizowane zalecenia dotyczące minimalizacji ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, ciężkich zakażeń, żyłnej choroby zakrzepowozatorowej oraz śmiertelności, związanego ze stosowaniem inhibitorów kinaz janusowych (JAK), 15.03.2023 https://www.urpl.gov.pl/pl/cibinqo-abrocycytnib-jyseleca-filgotynib-olumiant-baricytytib-rinvoq-upadacytytib-i-xeljanz-0 (data dostępu: 12.05.2023 r.)
URPLW MiPB 2023b	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Cibinqo (abrocycytnib), Jyseleca (filgotynib), Olumiant (baricytytib), Rinvoq (upadacytytib) i Xeljanz (tofacytytib) – Zaktualizowane zalecenia dotyczące minimalizacji ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, ciężkich zakażeń, żyłnej choroby zakrzepowozatorowej oraz śmiertelności, związanego ze stosowaniem inhibitorów kinaz janusowych (JAK), 15.03.2023 https://www.urpl.gov.pl/pl/cibinqo-abrocycytnib-jyseleca-filgotynib-olumiant-baricytytib-rinvoq-upadacytytib-i-xeljanz (data dostępu: 12.05.2023 r.)
WHO UMC 2023	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 30.03.2023 r.)