



OmvoH (mirikizumab) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego

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:
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 05.07.2024 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszeko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszeko@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

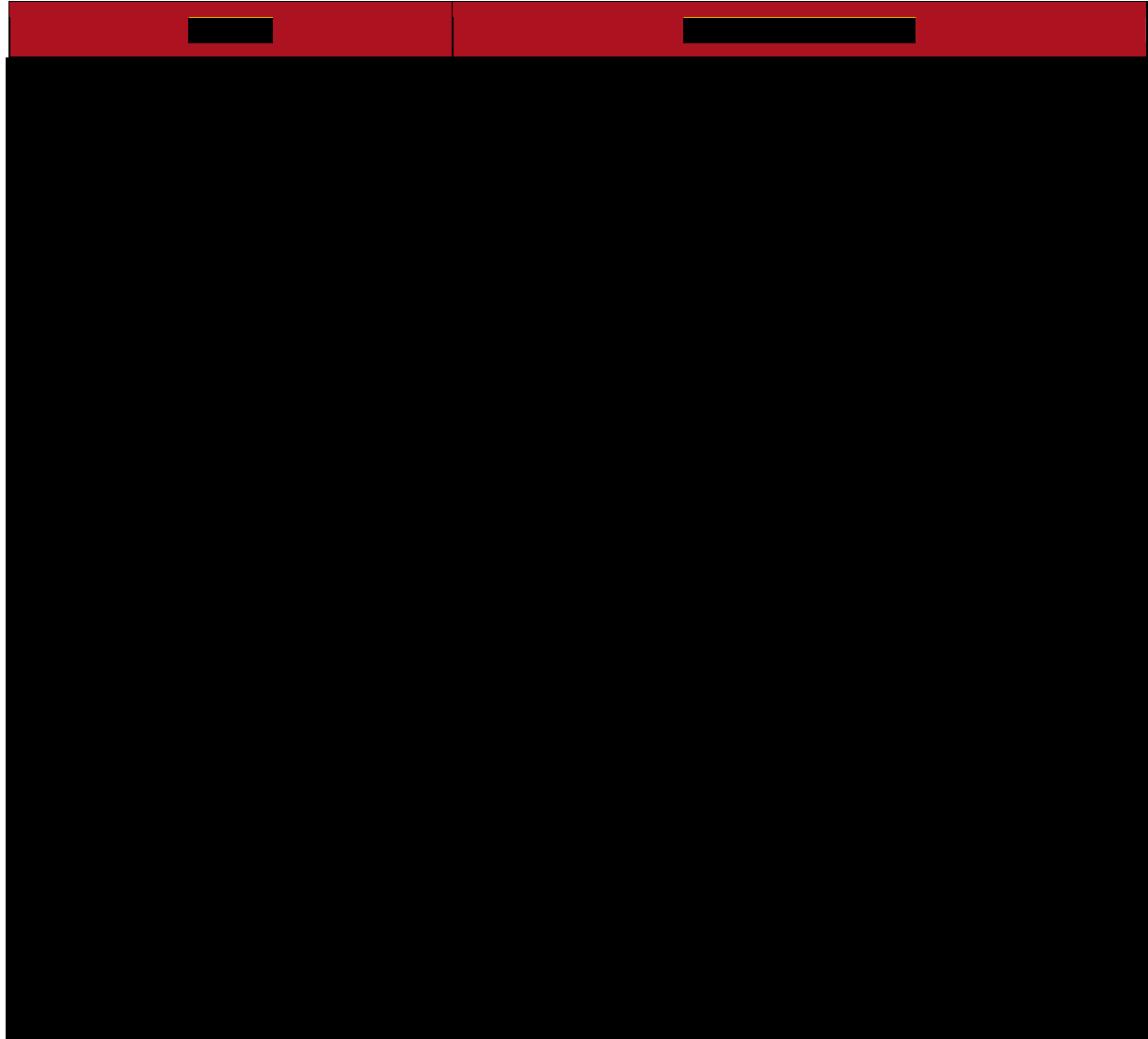
zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

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

W dniu 05.07.2024 r. *Analiza kliniczna* została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.423.1.19.2023.8.KO Pierwotnie analiza została zakończona 31 października 2023 r.



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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Eli Lilly Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

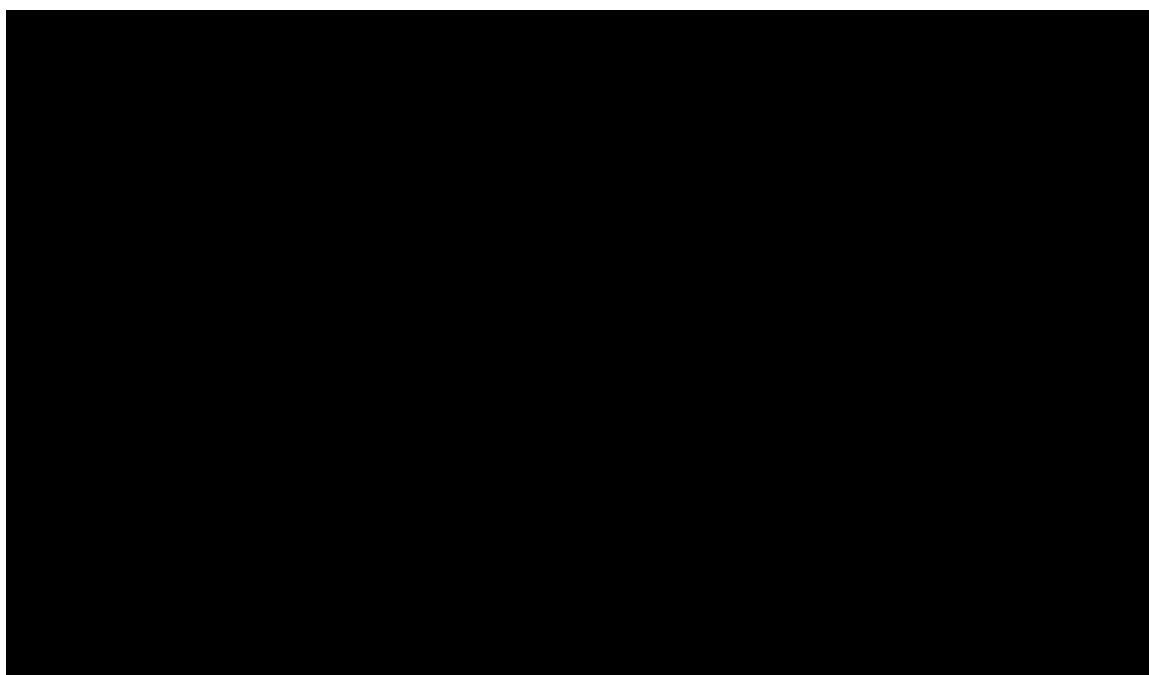
Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	14
Streszczenie	18
1. Cel analizy.....	25
2. Metodyka.....	26
3. Przegląd systematyczny – porównanie bezpośrednie.....	28
3.1. Źródła danych	28
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	29
3.3. Ocena jakości badań.....	29
3.4. Strategia wyszukiwania	29
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	30
3.6. Badania włączone	33
3.6.1. Badania pierwotne	36
3.6.2. Punkty końcowe	41
3.6.3. Ocena jakości informacji	55
3.7. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	57

4.





5. Ekstrakcja danych	138
6. Ocena skuteczności MIRI na podstawie badań <i>LUCENT-1</i>, <i>LUCENT-2</i> oraz <i>LUCENT-3</i>	141
6.1. Ocena skuteczności MIRI względem PLC w leczeniu indukcyjnym	146
6.1.1. Remisja kliniczna	146
6.1.2. Zastępcza remisja kliniczna.....	147
6.1.3. Remisja objawowa	148
6.1.4. Odpowiedź kliniczna	149
6.1.5. Remisja endoskopowa, poprawa histologiczno-endoskopowa (HEMI), remisja histologiczno-endoskopowa (HEMR)	150
6.1.6. Poprawa histologiczna (HI), remisja histologiczna (HR)	153
6.1.7. Zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec w skali UNRS.....	155
6.1.8. Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec	156

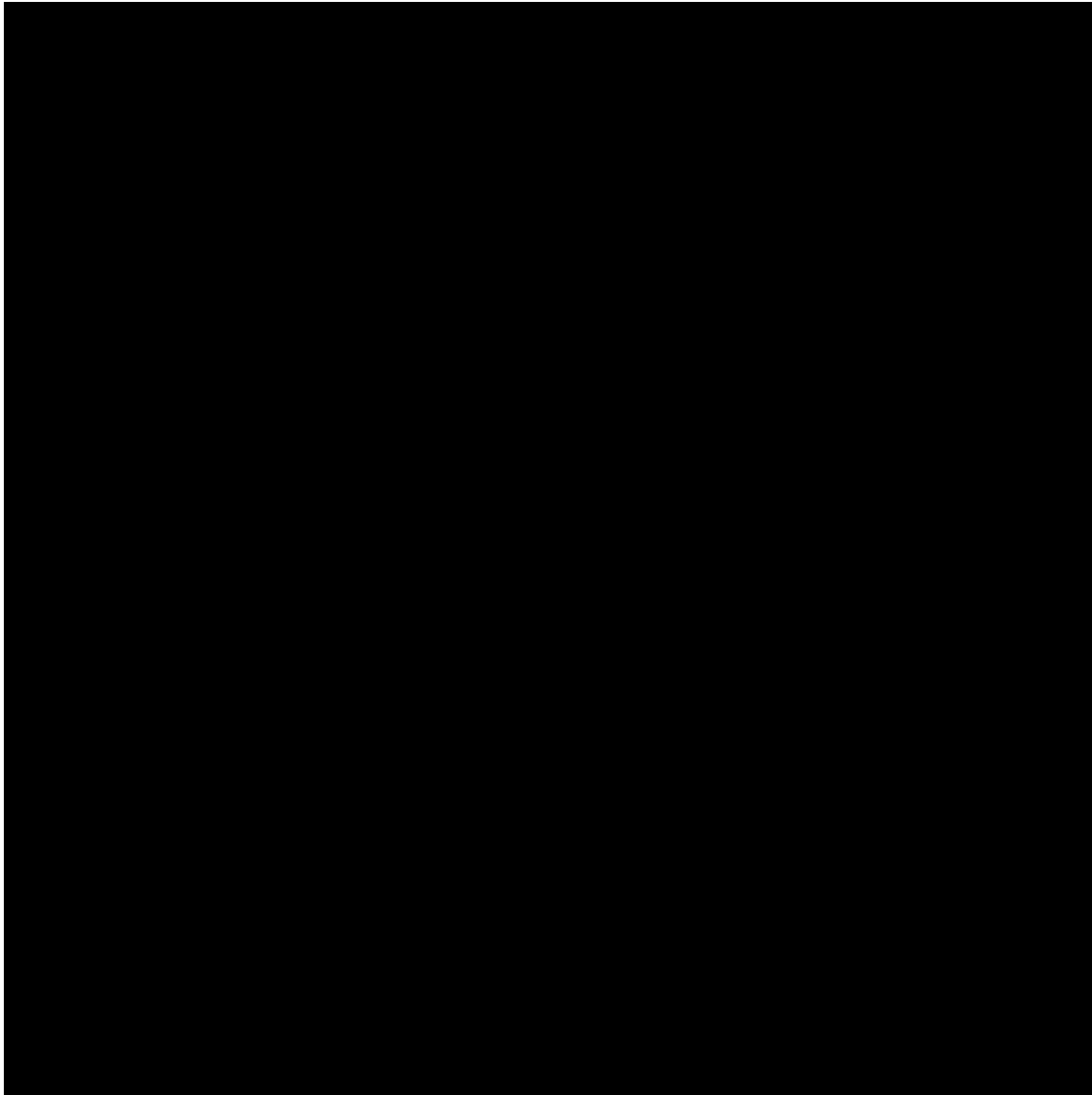
6.1.9. Jakość życia.....	157
6.1.10. Parametry laboratoryjne	164
6.2. Ocena skuteczności MIRI względem PLC w leczeniu podtrzymującym.....	166
6.2.1. Remisja kliniczna	166
6.2.2. Utrzymanie remisji klinicznej	167
6.2.3. Zastępcza remisja kliniczna.....	168
6.2.4. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów i operacji chirurgicznej	169
6.2.5. Odpowiedź kliniczna	170
6.2.6. Remisja endoskopowa, poprawa histologiczno-endoskopowa (HEMI), remisja histologiczno-endoskopowa (HEMR)	171
6.2.7. Poprawa histologiczna (HI), remisja histologiczna (HR)	174
6.2.8. Zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec w skali UNRS.....	176
6.2.9. Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec	185
6.2.10. Zależność między klinicznie istotną poprawą lub remisją nasilenia naglącego parcia na stolec a wskaźnikiem odpowiedzi w kwestionariuszu IBDQ w badaniu <i>Long 2024</i>	190
6.2.11. Zależność między klinicznie istotną poprawą lub remisją nasilenia naglącego parcia na stolec a wskaźnikiem remisji w kwestionariuszu IBDQ w badaniu <i>Long 2024</i>	191
6.2.12. Zależność między klinicznie istotną poprawą nasilenia naglącego parcia na stolec a istotną klinicznie różnicą wyniku w kwestionariuszu SF-36 w badaniu <i>Long 2024</i>	192

6.2.13. Zależność między remisją nasilenia naglącego parcia na stolec a istotną klinicznie różnicą w kwestionariuszu SF-36 w badaniu <i>Long 2024</i>	193
6.2.14. Zależność między klinicznie istotną poprawą lub remisją nasilenia naglącego parcia na stolec a zmianą wyniku w kwestionariuszu SF-36 w badaniu <i>Long 2024</i>	194
6.2.15. Zależność między klinicznie istotną poprawą lub remisją nasilenia naglącego parcia na stolec a zmianą wyniku w kwestionariuszu EQ-5D-5L w badaniu <i>Long 2024</i>	195
6.2.16. Zależność między klinicznie istotną poprawą lub remisją nasilenia naglącego parcia na stolec a zmianą wyniku w kwestionariuszu WPAI:UC i skali UNRS w badaniu <i>Long 2024</i>	196
6.2.17. Zależność między klinicznie istotną poprawą lub remisją nasilenia naglącego parcia na stolec a zmianą wyniku w skali PGRS i PGRC w badaniu <i>Long 2024</i>	197
6.2.18. Zależność między klinicznie istotną poprawą lub remisją nasilenia naglącego parcia na stolec a liczbą stolców nocnych w badaniu <i>Long 2024</i>	199
6.2.19. Jakość życia.....	200
6.2.20. Parametry laboratoryjne	205
6.3. Ocena skuteczności MIRI w fazie przedłużonej indukcji	208
6.3.1. Odpowiedź kliniczna	208
6.3.2. Remisja kliniczna	209
6.3.3. Odpowiedź objawowa	211
6.3.4. Remisja objawowa	211
6.3.5. Remisja endoskopowa, poprawa histologiczno-endoskopowa (HEMI), poprawa histologiczna	212

6.3.6. Zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec w skali UNRS.....	212
6.3.7. Parametry laboratoryjne	213
6.4. Ocena skuteczności MIRI w leczeniu podtrzymującym u chorych z odpowiedzią na przedłużoną indukcję	215
6.4.1. Odpowiedź kliniczna	215
6.4.2. Remisja kliniczna	215
6.4.1. Odpowiedź objawowa	216
6.4.2. Remisja objawowa i remisja bez konieczności stosowania kortykosteroidów	217
6.4.3. Remisja endoskopowa, poprawa histologiczno-endoskopowa (HEMI), poprawa histologiczna	218
6.4.4. Zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec w skali UNRS.....	219
6.4.1. Parametry laboratoryjne	221
6.5. Ocena skuteczności MIRI w leczeniu podtrzymującym w badaniu długoterminowym <i>LUCENT-3</i>	222
6.5.1. Remisja kliniczna	223
6.5.2. Zastępcza remisja kliniczna.....	224
6.5.1. Odpowiedź kliniczna	225
6.5.2. Remisja objawowa i remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów.....	226
6.5.3. Remisja endoskopowa, remisja histologiczno-endoskopowa (HEMR), poprawa histologiczno-endoskopowa (HEMI)	229

6.5.4. Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec, istotna klinicznie poprawa nasilenia naglącego parcia na stolec oraz zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec.....	231
6.5.5. Ocena objawów (częstość wypróżnień, krwawienia z odbytu, ból brzucha)	234
6.5.6. Jakość życia.....	235

7.



8. Ocena bezpieczeństwa MIRI na podstawie badań <i>LUCENT-1</i> , <i>LUCENT-2</i> oraz <i>LUCENT-3</i>	259
--	-----

8.1. Ocena bezpieczeństwa MIRI względem PLC w leczeniu indukcyjnym	259
8.1.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	259
8.1.2. Zgony	262
8.1.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	262
8.1.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE).....	267
8.1.5. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)	272
8.1.6. Podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych.....	275
8.2. Ocena bezpieczeństwa MIRI względem PLC w leczeniu podtrzymującym	277
8.2.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	277
8.2.2. Zgony	279
8.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	280
8.2.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE).....	285
8.2.5. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)	291
8.2.6. Podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych.....	294
8.3. Ocena bezpieczeństwa MIRI w fazie przedłużonej indukcji	296
8.3.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	296
8.3.2. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE).....	297
8.3.3. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)	298
8.4. Ocena bezpieczeństwa MIRI w leczeniu podtrzymującym u chorych z opóźnioną odpowiedzią na lek.....	299
8.4.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	299

8.4.2. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE).....	300
8.4.3. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)	301
8.5. Ocena bezpieczeństwa MIRI w leczeniu podtrzymującym w badaniu długoterminowym	302
8.5.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	302
8.5.1. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE).....	303
8.5.1. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)	304
9.	
10. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	308
10.1.1. Ocena na podstawie dokumentu <i>EMA Assessment Report</i>	308
11. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	310
11.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	310
11.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	310
11.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie <i>FDA 2024</i>	315
11.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC.....	315
12. Ograniczenia.....	317
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	319

14. Dyskusja	330
15. Załączniki	336
15.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	336
15.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – przegląd dla interwencji.....	338
15.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – aktualizacja przeglądu dla komparatorów	338
15.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	340
15.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	342
15.5.1. <i>LUCENT-1</i>	342
15.5.2. <i>LUCENT-2</i>	346
15.5.3. <i>LUCENT-3</i>	351
15.6. Uzupełnienie wyników dotyczących skuteczności – okres leczenia indukcyjnego i podtrzymującego.....	355
15.6.1. Remisja kliniczna – wyniki z uwzględnieniem podziału na podgrupy chorych	355
15.6.2. Histologiczna i endoskopowa ocena błony śluzowej.....	360
15.6.3. Średnia zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec przy użyciu modelu ANCOVA	364
15.6.4. Średnia zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec w skali UNRS.....	365
15.6.5. Istotna klinicznie poprawa w skali UNRS.....	366
15.6.6. Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec	367
15.6.7. Stężenie kalprotektyny w kale ≤ 250 mg/kg.....	368

15.6.8. Stężenie białka CRP ≤ 6 mg/l.....	370
15.6.9. Odpowiedz i remisja kliniczna w fazie przedłużenia indukcji.....	371
15.6.10. Odpowiedz i remisja kliniczna w leczeniu podtrzymującym u chorych z opóźnioną odpowiedzią na MIRI.....	372
15.6.11. Jakość życia – wynik kwestionariusza IBDQ	373
15.6.12. Jakość życia – odpowiedź na podstawie kwestionariusza IBDQ	374
15.6.13. Jakość życia – remisja na podstawie kwestionariusza IBDQ	375
15.6.14. Jakość życia – wynik w skali EQ-5D-5L VAS	376
15.6.15. Jakość życia – wynik kwestionariusza SF-36	377
15.6.16. Jakość życia – wynik kwestionariusza WPAI:UC.....	379
15.6.17. Jakość życia – wynik w skali PGRS i PGRC	380
15.6.18. Analiza mNRI oraz OC dla danych długookresowych (<i>LUCENT-3</i>) ...	382
15.6.19. Ocena objawów w badaniu <i>LUCENT-3</i>	387
15.6.20. Zależność między klinicznie istotną poprawą lub remisją nasilenia naglącego parcia na stolec a zmianą wyniku w kwestionariuszu WPAI:UC i skali UNRS w badaniu <i>Long 2024</i>	387
15.7. Dane wejściowe wykorzystane do przeprowadzenia NMA	389
15.8. Skale oceny jakości badań.....	395
15.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	400
15.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	401
15.11. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego dla interwencji badanej wg PRISMA	402

15.12. Publikacje wykluczone z analizy w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego dla komparatorów wg PRISMA	404
16. Spis tabel	406
17. Spis rysunków	418
18. Bibliografia.....	424

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
5-ASA	kwas 5-aminosalicylowy
6-MP	6-merkaptopuryna
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ACG	ang. <i>American College of Gastroenterology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
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 zainteresowania
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
ANCOVA	ang. <i>analysis of covariance</i> – analiza kowariancji
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
AZA	azatiopryna
b/d	brak danych
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
ChLC	Choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CMI	ang. <i>clinically meaningful improvement</i> – istotna klinicznie poprawa
CONSORT	ang. <i>Consolidated Standards Of Reporting Trials</i> – ujednolicone standardy raportowania badań
CrI	ang. <i>credible interval</i> – przedział wiarygodności
CRP	białko C-reaktywne
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
DDW	ang. <i>Digestive Disease Week</i> – Tydzień chorób układu pokarmowego
DIC	ang. <i>deviance information criterion</i> – kryterium informacji o odchyleniu
ECCO	ang. <i>European Crohn's and Colitis Organisation</i> – Europejska Organizacja Choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
EQ-5D-5L VAS	ang. <i>Euro-QoL-5D</i> – kwestionariusz służący do oceny ogólnej jakości życia chorego
FCP	ang. <i>fecal calprotectin</i> – kalprotektyna w kale
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FIL	filgotynib

Skrót	Rozwinięcie
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	górną granicą normy
GOL	golimumab
HEMI	ang. <i>histological-endoscopic mucosal improvement</i> – poprawa histologiczno-endoskopowa
HEMR	ang. <i>histological-endoscopic mucosal remission</i> – remisja histologiczno-endoskopowa
HI	ang. <i>histological improvement</i> – poprawa histologiczna
HR	ang. <i>histological remission</i> – remisja histologiczna
i.v.	ang. <i>intravascular</i> – dożylnie
IBDQ	ang. <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i> – Kwestionariusz chorób zapalnych jelit
IgG	immunoglobulina G
IMiDs	ang. <i>immunomodulatory drugs</i> – leki immunomodulujące
INF	infliksymab
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp międzykwartyłowy
IS	istotność statystyczna
it	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
IWRS	ang. <i>interactive web response system</i> – interaktywny system odpowiedzi sieciowej
IxRS	ang. <i>centralized interactive voice- and Web-based activated response system</i> – scentralizowany interaktywny, głosowy i internetowy system odpowiedzi aktywowanych
kw	ang. <i>keywords</i> – słowa kluczowe
LSM	ang. <i>least squares mean</i> – średnia najmniejszych kwadratów
LSMD	ang. <i>least squares mean difference</i> – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów
m.c.	masa ciała
MACE	ang. <i>major adverse cardiac event</i> – ciężki niepożądane zdarzenie sercowe
MAdCAM-1	białko MAdCAM-1
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna różnica istotna klinicznie
MCS	ang. <i>Mental Component Summary</i> – Sumaryczny Komponent Zdrowia Psychicznego
MCSE	ang. <i>Monte Carlo standard error</i> – estymacja błędu standardowego Monte Carlo
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
mNRI	ang. <i>modified nonresponder imputation</i> – zmodyfikowana imputacja braku odpowiedzi
mITT	ang. <i>modified intention-to-treat</i> – zmodyfikowana populacja ITT
MMS	ang. <i>Modified Mayo Score</i> – zmodyfikowana skala Mayo
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa

Skrót	Rozwinięcie
NNH	ang. <i>number needed to harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed to treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NRI	ang. <i>nonresponder imputation</i> – imputacja braku odpowiedzi
OBS	okres obserwacji
OC	ang. <i>observed case</i> – analiza danych zaobserwowanych
OIBD	ang. <i>International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases</i> – Międzynarodowa Organizacja Badań nad Zapaleniem Jelit
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PGRC	ang. <i>Patient's Global Rating of Change</i> – ogólna ocena zmian przez chorego
PGRS	ang. <i>Patient's Global Rating of Severity</i> – ogólna ocena ciężkości choroby przez chorego
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PK	punkt końcowy
PLC	placebo
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
Q12W	co 12 tygodni
Q2W	co 2 tygodnie
Q4W	co 4 tygodnie
Q8W	co 8 tygodni
RBS	ang. <i>rectal bleeding subscore</i> – podskala krwawienia z odbytu
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnym
S1P	ang. <i>sphingosine 1-phosphate receptor</i> –receptor S1P
SAE	ang. <i>serious adverse event</i> – ciężkie zdarzenia niepożądane
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SF-36	ang. <i>The Short Form (36) Health Survey</i> – kwestionariusz oceny jakości życia SF-36
SFS	ang. <i>stool frequency subscore</i> – podskala częstości oddawania stolca
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse event</i> – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – czynnik martwicy nowotworu alfa

Skrót	Rozwinięcie
TOF	tofacytyrib
UCSS	ang. <i>Ulcerative colitis symptom score</i> – skala objawów wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
UNRS	ang. <i>urgency numeric rating scale</i> – skala numeryczna dotycząca oceny nasilenia naglącego parcia na stolec
UPA	upadacytyrib
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UST	ustekinumab
WED	wedolizumab
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
WPAI:UC	ang. <i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Ulcerative Colitis</i> – kwestionariusz zdolności do pracy i upośledzenia wykonywania czynności
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku OmvoH® (mirikizumab) stosowanego w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego 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 6.4.

POPULACJA

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego OmvoH® populację docelową dla mirikizumabu stanowią chorzy dorośli na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie konwencjonalne lub terapię biologiczną, utrata odpowiedzi na takie leczenie lub jego nietolerancja.

Populacja docelowa jest zgodna z populacją zdefiniowaną wskazaniem rejestracyjnym dla mirikizumabu (OmvoH®).

Charakterystyka populacji docelowej jest szczegółowo doprecyzowana zapisami Programu lekowego.

INTERWENCJA

OmvoH® (mirikizumab) dostępny w trzech postaciach i dawkach:

- w dawce 300 mg w postaci jałowego koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji;
- w dawce 100 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce;
- w dawce 100 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.

Zalecany schemat dawkowania mirikizumabu:

Dawka indukcyjna

Dawka indukcyjna wynosi 300 mg w infuzji dożylniej trwającej co najmniej 30 minut w tygodniach 0., 4. i 8.

Dawka podtrzymująca

Dawka podtrzymująca wynosi 200 mg (tj. dwie ampułko-strzykawki lub dwa wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione) we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie po zakończeniu dawkowania indukcyjnego.

Chorzy powinni być oceniani po 12-tygodniowym dawkowaniu indukcyjnym, a w przypadku wystąpienia dostatecznej odpowiedzi na leczenie należy przejść do dawkowania podtrzymującego.

Przedłużone leczenie indukcyjne

Chorzy, którzy nie osiągną dostatecznej korzyści terapeutycznej do 12. tygodnia leczenia indukcyjnego, mogą kontynuować podawanie mirikizumabu w dawce 300 mg w infuzji dożylniej w tygodniach 12., 16. i 20.

Ponowna indukcja

Chorzy, u których stwierdzono utratę odpowiedzi terapeutycznej podczas leczenia podtrzymującego mogą otrzymywać mirikizumab 300 mg w infuzji dożylniej co 4 tygodnie, co daje łącznie 3 dawki. Jeśli ta dodatkowa terapia dożylna przyniesie korzyści kliniczne, chorzy mogą wznowić podskórne podawanie mirikizumabu co 4 tygodnie.

KOMPARATOR

Leki finansowane w ramach *Programu lekowego* dotyczącego leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w dawce zgodnej z *Charakterystyką Produktu Leczniczego*:

- 1) **wedolizumab (WED);**
- 2) **ustekinumab (UST);**
- 3) tofacytynib (TOF);
- 4) ozanimod (OZA);
- 5) filgotynib (FIL);
- 6) infliksymab (INF);
- 7) upadacytynib (UPA).

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną oraz obecnym finansowaniem leków w analizowanym wskazaniu uznano, iż głównymi komparatorami dla mirikizumabu (stosowanego zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego OmvoH® dożylnie w ramach indukcji remisji oraz podskórnie w ramach leczenia podtrzymującego) jest **wedolizumab i ustekinumab**. Jedynie wedolizumab i ustekinumab występują bowiem w postaci podania dożylnego i podskórnego. Warto przy tym zaznaczyć, że dostępność do leków o różnych drogach podania pozwala na optymalizację terapii zgodnie z preferencjami chorego, a ze względu na przewlekły i złożony charakter choroby, konieczność indywidualizacji leczenia jest coraz częściej wymieniana w wytycznych klinicznych leczenia WZJG.

Dodatkowo, według statystyk NFZ, w II połowie 2022 roku, wedolizumab oraz ustekinumab w ramach Programu Lekowego B.55. przyjmowało prawie 60% chorych. Szerokie wykorzystanie wedolizumabu oraz ustekinumabu w populacji chorych z WZJG potwierdza również dokument NICE 2023. Zgodnie z rekomendacją NICE wedolizumab oraz ustekinumab są najczęściej stosowanymi terapiami w populacji chorych na WZJG, u których terapia inhibitorem TNF- α okazała się nieskuteczna lub wystąpiła nietolerancja na takie leczenie.

PUNKTY KOŃCOWE

Porównanie bezpośrednie:

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:

- 1) *kluczowe pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe:*
 - remisja kliniczna;
 - zastępcza remisja kliniczna (ang. *alternate clinical remission*);
 - odpowiedź kliniczna;
 - remisja endoskopowa;
 - remisja objawowa;
 - odpowiedź kliniczna u chorych po niepowodzeniu terapii biologicznej lub terapii inhibitorami JAK;
 - poprawa histologiczno-endoskopowa (ang. *histological-endoscopic mucosal improvement*, HEMI);
 - remisja histologiczno-endoskopowa; (ang. *histological-endoscopic mucosal remission*, HEMR);
 - zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec (ang. *bowel urgency*);
 - remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów i operacji chirurgicznej;
 - remisja nasilenia naglącego parcia na stolec;
 - utrzymanie remisji klinicznej;
 - profil bezpieczeństwa.
- 2) *dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe:*
 - pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe oceniane w podgrupach chorych z niepowodzeniem leczenia konwencjonalnego i w podgrupie chorych z niepowodzeniem leczenia biologicznego;
 - jakość życia – wynik w skali IBDQ;
 - wyniki parametrów laboratoryjnych (stężenie kalprotektyny w kale; stężenie białka CRP).
- 3) *dodatkowe punkty końcowe:*
 - jakość życia – wynik w skali EQ-5D-5L VAS.

METODYKA

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

WYNIKI PRZEGLĄDÓW

Porównanie bezpośrednie

W ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w czerwcu 2023 r. do analizy włączono 3 publikacje (*D'Haens 2023, Magro 2023, Dubinsky 2022*) dotyczące 2 randomizowanych badań klinicznych *LUCENT-1* oraz *LUCENT-2*. Dodatkowo do analizy włączono również dokument *EMA EPAR 2023*, w którym zawarto uzupełniające dane dotyczące badań *LUCENT-1* oraz *LUCENT-2*.

Ponadto, w odpowiedzi na pismo otrzymane dnia 14 czerwca 2024 r. znak OT.423.1.19.2023.8.KO przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego dla interwencji, w wyniku której do analizy włączono 3 publikacje (*D'Haens 2024, Sands 2023, Long 2024*) zawierające dodatkowe wyniki do włączonych w pierwotnym przeglądzie 2 pierwotnych badań randomizowanych *LUCENT-1* oraz *LUCENT-2* oraz 1 publikację (*Sands 2024*) opisującą badanie *LUCENT-3*.

Celem badań *LUCENT-1* oraz *LUCENT-2* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa MIRI w populacji dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na ≥ 1 terapię kortykosteroidami lub immunomodulatorami lub niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na terapię biologiczną lub inhibitory JAK w leczeniu WZJG. Badania *LUCENT-1* oraz *LUCENT-2* dotyczyły porównania MIRI względem PLC.

Badanie *LUCENT-1* obejmowało 12 tyg. okres leczenia indukcyjnego. Po zakończeniu badania *LUCENT-1*, chorzy, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie MIRI byli ponownie randomizowani do leczenia podtrzymującego (MIRI vs. PLC) w ramach badania *LUCENT-2*, dla którego okres obserwacji wyniósł 40 tygodni. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie MIRI w czasie 12 tyg. leczenia indukcyjnego, chorych kwalifikowano do otwartej fazy przedłużenia indukcji. Do badania *LUCENT-3* kwalifikowano 2 grupy chorych, którzy ukończyli 52 tyg. badania *LUCENT-2*, tj. chorych, którzy odpowiedzieli na indukcję (ang. *induction responders*) oraz chorych, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję (ang. *extended induction responders*). W ramach badania *LUCENT-3* oceniono skuteczność i bezpieczeństwo MIRI w okresie obserwacji wynoszącym odpowiednio 104 oraz 52 tyg.

Do analizy włączono również dane umożliwiające przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa pochodzące z *ChPL OmvoH[®], FDA 2024* oraz *WHO 2024* i *ADRReports 2024*.

Nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających kryteria przeglądu systematycznego dla MIRI w populacji docelowej.

[Redacted content]

WYNIKI SKUTECZNOŚCI

Porównanie bezpośrednie MIRI vs PLC

Leczenie indukcyjne

Istotną statystycznie przewagę MIRI względem PLC raportowano dla wszystkich kluczowych PK analizowanych w badaniu **LUCENT-1**:

- remisji klinicznej (pierwszorzędowy punkt końcowy);
- zastępczej remisji klinicznej;
- odpowiedzi klinicznej;
- remisji endoskopowej;
- remisji objawowej;
- odpowiedzi klinicznej u chorych po niepowodzeniu terapii biologicznej lub inhibitorami JAK;
- HEMI;
- zmiany nasilenia naglącego parcia na stolec.

W analizie chorych w podgrupach w zależności od wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego/TOF, MIRI wykazał przewagę nad PLC w większości ocenianych kluczowych punktów końcowych.

Mirikizumab wykazał również istotną statystycznie przewagę nad PLC w zakresie uzyskania remisji nasilenia naglącego parcia na stolec. W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego/TOF, ponad 4,5-krotnie więcej chorych leczonych MIRI osiągnęło remisję nasilenia naglącego parcia na stolec w porównaniu z chorymi w grupie PLC. Wykazano również, że chorzy, którzy osiągnęli remisję nasilenia naglącego parcia na stolec, istotnie statystycznie częściej osiągnęli odpowiedź w zakresie wszystkich ocenianych PK (remisja kliniczna, remisja endoskopowa, remisja objawowa, odpowiedź kliniczna, prawidłowe stężenie kalprotektyny w kale, prawidłowe stężenie białka CRP). Chorzy, którzy uzyskali remisję nasilenia naglącego parcia na stolec w 12 tyg. leczenia indukcyjnego, mieli również istotnie statystycznie większą poprawę we wszystkich domenach kwestionariusza IBDQ w porównaniu z chorymi, którzy nie osiągnęli remisji.

Leczenie mirikizumabem było również związane z poprawą jakości życia chorych we wszystkich ocenianych kwestionariuszach, tj. IBDQ, EQ-5D-5L VAS, WPAI:UC oraz SF-36. Dodatkowo, różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść MIRI zarówno dla skali PGRC, jak i PGRS. **Na uwagę zasługuje fakt, że dla każdej z ocenianych domen kwestionariuszy i skal jakości życia raportowano istotne klinicznie różnice między grupami na korzyść interwencji badanej.**

Skuteczność mirikizumabu raportowano także dla ocenianych w badaniach parametrów biochemicznych.

Leczenie podtrzymujące

Istotną statystycznie przewagę MIRI względem PLC raportowano dla wszystkich kluczowych PK analizowanych w badaniu **LUCENT-2**:

- remisji klinicznej (pierwszorzędowy punkt końcowy);
- zastępczej remisji klinicznej;
- remisji endoskopowej;
- remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów i operacji chirurgicznej;
- HEMR;
- zmiany nasilenia naglącego parcia na stolec;
- remisji nasilenia naglącego parcia na stolec;
- utrzymania remisji klinicznej.

Dodatkowo, mirikizumab wykazał przewagę nad PLC w analizie chorych w podgrupach w zależności od wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF dla większości analizowanych kluczowych PK.

Istotną statystycznie przewagę MIRI nad PLC raportowano również dla zmiany nasilenia naglącego parcia na stolec w 12 tyg. leczenia podtrzymującego. Warto zaznaczyć, że chorzy, którzy osiągnęli istotną klinicznie poprawę nasilenia naglącego parcia na stolec, istotnie statystycznie częściej osiągnęli odpowiedź w zakresie uzyskania remisji klinicznej, remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów, remisji endoskopowej, remisji objawowej, odpowiedzi klinicznej, prawidłowego stężenia kalprotektyny w kale oraz prawidłowego stężenia białka CRP. Chorzy, którzy osiągnęli istotną klinicznie poprawę wyniku IBDQ mieli również istotną statystycznie większą poprawę we wszystkich wynikach domen IBDQ w porównaniu z chorymi bez CMI.

MIRI wykazał również skuteczność w poprawie jakości życia chorych, ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ, skali EQ-5D-5L VAS, kwestionariusza SF-36 oraz WPAI:UC. Istotne statystycznie różnice między MIRI i PLC na korzyść interwencji badanej raportowano dla większości ocenianych w ramach wymienionych kwestionariuszy domen. Dodatkowo, różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść MIRI

zarówno dla skali PGRC, jak i PGRS. **Co więcej, dla każdej z ocenianych domen kwestionariuszy i skal jakości życia raportowano istotne klinicznie różnice między grupami na korzyść interwencji badanej.**

Skuteczność mirikizumabu raportowano także dla ocenianych w badaniach parametrów biochemicznych.

Warto zaznaczyć, że skuteczność MIRI w czasie leczenia indukcyjnego utrzymywała się również na etapie leczenia podtrzymującego.

Przedłużona indukcja

Spośród 272 chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie MIRI w badaniu *LUCENT-1* i którzy następnie przystąpili do otwartej fazy przedłużenia indukcji, ponad połowa chorych (53,7%) uzyskała odpowiedź kliniczną, a 11,4% chorych uzyskało remisję kliniczną w 12 tyg. otwartej fazy badania (przedłużona indukcja). W podgrupie chorych po wcześniejszym leczeniu biologicznym/TOF odpowiedź kliniczną raportowano u 46,3% chorych.

Warto także podkreślić, że istotną klinicznie poprawę nasilenia naglącego parcia na stolec osiągnęła ponad połowa chorych, którzy przystąpili do otwartej fazy przedłużenia indukcji.

Leczenie podtrzymujące u chorych z opóźnioną odpowiedzią na leczenie

Leczenie MIRI w ramach leczenia podtrzymującego kontynuowało 144 (52,9%) chorych z tej kohorty. Odpowiedź kliniczną w 40 tyg. otwartej fazy leczenia podtrzymującego raportowano u 72,2% chorych, a uzyskanie remisji klinicznej u ok. 36% chorych.

Warto zaznaczyć, że istotną klinicznie poprawę nasilenia naglącego parcia na stolec osiągnęło prawie 60% chorych, którzy przystąpili do otwartej fazy leczenia podtrzymującego.

Leczenie podtrzymujące w badaniu długoterminowym

W badaniu *LUCENT-3*, u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne (ang. *induction responders*), remisję kliniczną w 104. tyg. leczenia raportowano odpowiednio u 54% chorych z odpowiedzią w 52. tyg. oraz u 65,6% chorych z remisją w 52. tyg. Odpowiedź kliniczną w 104. tyg. raportowano z kolei u 74,5% oraz 76,6% chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne (odpowiednio z odpowiedzią i z remisją w 52. tyg.).

Istotną klinicznie odpowiedź na podstawie kwestionariusza IBDQ raportowano u wysokiego odsetka chorych we wszystkich analizowanych grupach chorych. Odpowiedź ta, w grupie chorych, którzy odpowiedzieli na indukcję wystąpiła u 81,2% w grupie chorych z odpowiedzią w 52. tyg. oraz u 83,1% w grupie chorych z remisją w 52. tyg.

Warto podkreślić, że istotną klinicznie poprawę naglącego parcia na stolec w 104. tyg. raportowano odpowiednio u 67,0% chorych z odpowiedzią w 52. tyg. oraz u 67,3% z remisją w 52. tyg.

[Redacted content]

WYNIKI BEZPIECZEŃSTWA

Porównanie bezpośrednie MIRI vs PLC

Leczenie indukcyjne

W fazie leczenia indukcyjnego nie raportowano żadnego przypadku zgonu.

SAE raportowano u większego odsetka chorych w grupie PLC w porównaniu z MIRI, jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie. **Spośród analizowanych SAE, MIRI wykazał istotną statystycznie przewagę w redukcji częstości występowania zaburzeń żołądka i jelit oraz zwiększenia stopnia nasilenia WZJG.**

W badaniu *LUCENT-1*, **TEAE występowały częściej w grupie PLC w porównaniu z grupą MIRI.** W obydwu badanych grupach, najczęściej występowały TEAE o łagodnym stopniu nasilenia. TEAE o ciężkim stopniu nasilenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie PLC w porównaniu z MIRI. Do najczęstszych TEAE (>10% chorych w każdej z grup) należały zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz zaburzeń żołądka i jelit. Istotnie statystycznie różnice między grupami (MIRI vs PLC) na korzyść interwencji badanej raportowano w kategorii zaburzeń żołądka i jelit. Zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych występowały u zbliżonego odsetka chorych w obu ramionach.

AESI występowały z podobną częstością w obydwu grupach, a różnica między nimi nie była istotna statystycznie.

Leczenie podtrzymujące

W fazie leczenia podtrzymującego raportowano wystąpienie jednego zgonu w grupie PLC, spowodowanego przebiegiem COVID-19.

Odsetek chorych u których wystąpiło ≥ 1 SAE był istotnie statystycznie wyższy w grupie PLC w porównaniu z MIRI. Istotnie statystycznie częściej w grupie PLC występowały zaburzenia żołądka i jelit, a także zwiększenie stopnia nasilenia WZJG.

TEAE występowały częściej w grupie kontrolnej w porównaniu z MIRI. Najczęściej występowały TEAE o łagodnym stopniu nasilenia i raportowano je u podobnego odsetka chorych w obydwu grupach. TEAE o umiarkowanym i ciężkim stopniu nasilenia występowały częściej w grupie PLC. Do najczęstszych zdarzeń zaistniałych w czasie leczenia podtrzymującego (>10% chorych w każdej z grup) należały zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń żołądka i jelit oraz zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej. Istotnie statystycznie różnice na korzyść MIRI zaobserwowano dla zaburzeń żołądka i jelit oraz zwiększenia stopnia nasilenia WZJG.

Większość AESI występowała z podobną częstością w obydwu badanych grupach.

Przedłużenie indukcji

W czasie przedłużonej indukcji wystąpienie TEAE odnotowano u 38,3% chorych. Zarówno ciężkie zdarzenia niepożądane, jak i zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia raportowano u niewielkiego odsetka chorych, odpowiednio 5,4% i 3,2%. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były ból stawów, zapalenie nosogardzieli oraz zwiększenie stopnia nasilenia WZJG.

Wśród chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie MIRI w przedłużonej indukcji i przystąpili do leczenia podtrzymującego, TEAE odnotowano u 57,9%. Warto podkreślić, że ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły jedynie u 3,5% chorych z tej grupy. Natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia raportowano tylko u 2,3% chorych.

Leczenie podtrzymujące w badaniu długoterminowym

W czasie 52 tygodni trwania badania *LUCENT-3*, częstość występowania TEAE ogółem wyniosła 63,7%. Najczęściej były to zdarzenia o łagodnym (34,3%) i umiarkowanym (24,9%) stopniu nasilenia. Zdarzenia o ciężkim nasileniu raportowano jedynie u 4,5% chorych.

Profil bezpieczeństwa ogółem w czasie trwania badania *LUCENT-3* był zbliżony do profilu bezpieczeństwa ocenianego w ramach pierwszych 52 tygodni stosowania MIRI w badaniach *LUCENT-1* i *LUCENT-2*.



OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA I DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

EMA w dokumencie *EMA EPAR 2023* oceniła ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego OmvoH® jako pozytywny.

Zgodnie z ChPL OmvoH® najczęściej zgłaszane u chorych leczonych mirikizumabem zaburzenia to zakażenia górnych dróg oddechowych, bóle głowy, wysypka i reakcje w miejscu wstrzyknięcia. W bazach WHO UMC i ADRReports, w których gromadzone są zgłoszenia dotyczące bezpieczeństwa do najczęściej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych należały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

Zgodnie z *EMA EPAR 2023* oraz badaniami *LUCENT*, zdarzenia niepożądane związane z bólem głowy, wysypką i reakcjami w miejscu wstrzyknięcia w czasie leczenia MIRI, mają stopień nasilenia łagodny do umiarkowanego.

WNIOSKI

Analiza skuteczności mirikizumabu względem PLC wykazała znamienne przewagę badanej interwencji dla kluczowych efektów zdrowotnych (remisja kliniczna, zastępcza remisja kliniczna, odpowiedź kliniczna, remisja endoskopowa, remisja objawowa, odpowiedź kliniczna u chorych po niepowodzeniu terapii biologicznej lub inhibitorami JAK, HEMI, zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec).

Należy podkreślić, że u chorych stosujących MIRI odnotowano istotną statystycznie redukcję nasilenia naglącego parcia na stolec względem PLC zarówno w 12, jak i 40 tygodniu leczenia, które to ma negatywny wpływ na wyniki kliniczne i endoskopowe, a także jakość życia chorych.

Warto zaznaczyć, że MIRI wykazał również długoterminową skuteczność w zakresie większości ocenianych punktów końcowych w badaniu *LUCENT-3*.

Analiza profilu bezpieczeństwa mirikizumabu wykazała, że leczenie MIRI wiązało się z istotnie statystycznie niższą częstością występowania SAE (zaburzenia żołądka i jelit) oraz TEAE o ciężkim stopniu nasilenia w porównaniu z PLC, co wiąże się z dobrym profilem bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

Mając na uwadze korzyści wynikające z zastosowania mirikizumabu można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest korzystny.

Na podstawie uzyskanych wyników oraz biorąc pod uwagę innowacyjny mechanizm działania, a także korzystny profil bezpieczeństwa leku, stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie mirikizumabu w praktyce klinicznej i objęcie go finansowaniem ze środków publicznych w Polsce. Mirikizumab należy uznać za cenne uzupełnienie obecnie dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu dorosłych chorych na WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu netto 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 OmvoH® (mirikizumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) 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 6.4.

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

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

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

3. Przegląd systematyczny – porównanie bezpośrednie

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

3.1. Źródła danych

Zgodnie z 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 mirikizumabu 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, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

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

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało każdorazowo niezależnie dwóch z czterech 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.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997].

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

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2023].

W załączniku 15.8 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

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

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase 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

dotądowo deskryptor [embase]/lim. W bazie The Cochrane Library i Medline wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *All text*).

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

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz 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 mirikizumabu w leczeniu WZJG, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 15.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 15.4.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

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

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

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie konwencjonalne lub terapię biologiczną, utrata odpowiedzi na takie leczenie lub jego nietolerancja</p> <p>Komentarz: <u>Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami programu lekowego.</u></p>	Populacja inna niż w kryteriach włączenia, np. chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, którzy nie byli wcześniej leczeni, dzieci.
Interwencja	<p>Produkt leczniczy OmvoH® stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).</p> <p><u>Dawkowanie</u> Zalecany schemat dawkowania mirikizumabu: <i>Dawka indukcyjna</i> Dawka indukcyjna wynosi 300 mg w infuzji dożylniej trwającej co najmniej 30 minut w tygodniach 0., 4. i 8. <i>Dawka podtrzymująca</i> Dawka podtrzymująca wynosi 200 mg (tj. dwie ampułko-strzykawki lub dwa wstrzykiwacze półautomatyczne napelnione) we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie po zakończeniu dawkowania indukcyjnego. <i>Przedłużone leczenie indukcyjne</i> Chorzy, którzy nie osiągną dostatecznej korzyści terapeutycznej do 12. tygodnia leczenia indukcyjnego, mogą kontynuować podawanie mirikizumabu w dawce 300 mg w infuzji dożylniej w tygodniach 12., 16. i 20. <i>Ponowna indukcja</i> Chorzy, u których stwierdzono utratę odpowiedzi terapeutycznej podczas leczenia podtrzymującego mogą otrzymywać mirikizumab 300 mg w infuzji</p>	Inna niż produkt leczniczy OmvoH®

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	dożylną co 4 tygodnie, co daje łącznie 3 dawki. Jeśli ta dodatkowa terapia dożylna przyniesie korzyści kliniczne, chorzy mogą wznowić podskórne podawanie mirikizumabu co 4 tygodnie.	
Komparatory ²	<p>Leki finansowane w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla poszczególnych substancji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wedolizumab (WED); 2) ustekinumab (UST); 3) tofacytynib (TOF); 4) ozanimod (OZA); 5) filgotynib (FIL); 6) infliksymab (INF); 7) upadacytynib (UPA). <p>W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.</p>	Inne niż wymienione.
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 objawowa; • remisja endoskopowa; • punkty końcowe związane z histologiczno-endoskopową oceną błony śluzowej (poprawa endoskopowa, HEMI, HEMR); • remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów i operacji chirurgicznej; • odpowiedź kliniczna po niepowodzeniu terapii biologicznej lub terapii inhibitorami JAK; • nasilenie naglącego parcia na stolec; • jakość życia (wynik kwestionariusza IBDQ, wynik w skali EQ-5D-5L VAS); • ocena parametrów laboratoryjnych (stężenie kalprotektyny w kale, stężenie białka CRP); • profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe niezgodne z założonymi, między innymi dotyczące farmakokinetyki oraz farmakodynamiki.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe, analizy <i>post-hoc</i>
	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 ³).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
Publikacje pełnotekstowe.		

² kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

³ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Komentarz: Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały wyniki dla badań nie opublikowanych w postaci publikacji pełnotekstowych.	
	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 dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 386 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 11 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 13 publikacji;
- stronę internetową URPLWMIpB, na której nie odnaleziono publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 14 publikacji:

- 8 publikacji do opisu badań pierwotnych, w tym 6 publikacji (*D’Haens 2023, Dubinsky 2022, Magro 2023, D’Haens 2024, Sands 2023, Long 2024*) opisujących 2 pierwotne badania randomizowane *LUCENT-1* i *LUCENT-2*, 1 publikacja (*Sands 2024*) opisującą badanie *LUCENT-3* oraz 1 dokument (*EMA EPAR 2023*);
- 4 źródła do opisu dodatkowego bezpieczeństwa (*ChPL OmvoH[®], ADRReports 2024, WHO 2024, FDA 2024*);
- 2 dokumenty otrzymane od Wnioskodawcy (██████████).

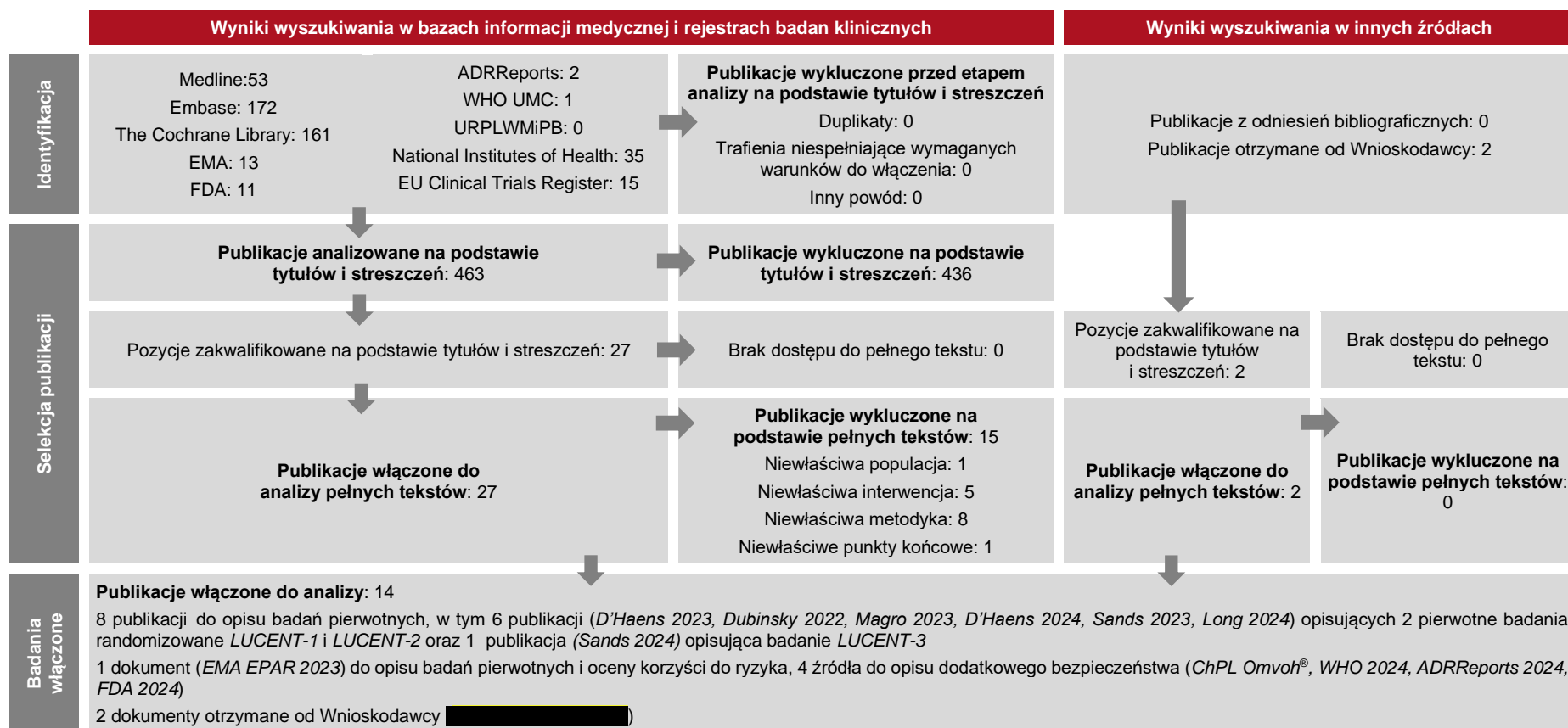
W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań wtórnych (przeглядów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz) spełniających kryterium populacji i interwencji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁴ (Rysunek 1).

W wyniku selekcji publikacji, nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia dla populacji i interwencji. 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 15.11.

⁴ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



3.6.1. Badania pierwotne

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy włączono 2 randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, badania *LUCENT-1* oraz *LUCENT-2* opisane w głównej publikacji *D'Haens 2023*, publikacjach *D'Haens 2024*, *Sands 2023*, *Margo 2023*, *Dubinsky 2022*, *Long 2024* oraz w dokumencie *EMA EPAR 2023*.

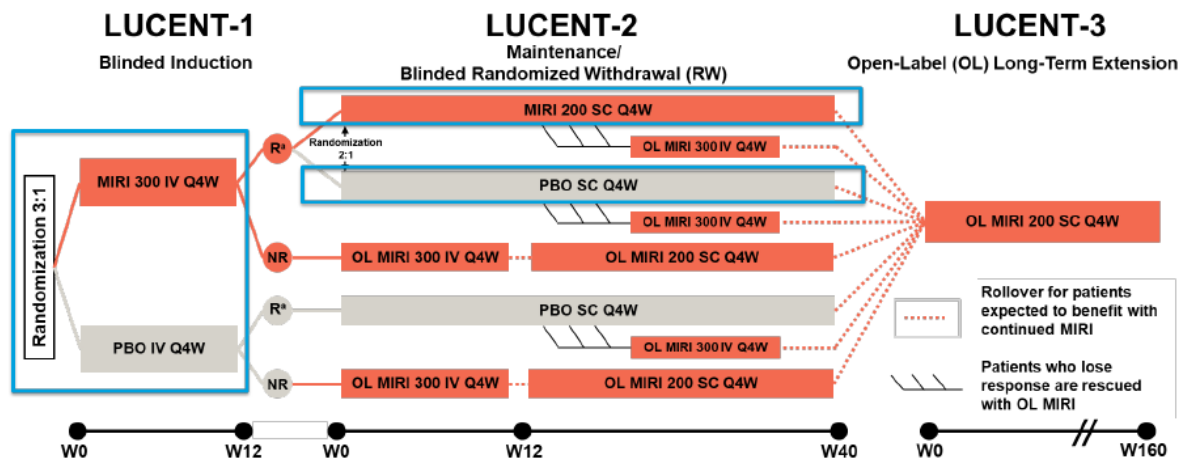
Dodatkowo uwzględniono również badanie *LUCENT-3*, stanowiące przedłużenie badań *LUCENT-1* i *LUCENT-2* (publikacja *Sands 2024*).

Badanie *LUCENT-1* obejmowało 12 tyg. okres leczenia indukcyjnego. Po zakończeniu badania *LUCENT-1*, chorzy, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie MIRI przystępowali do leczenia podtrzymującego w ramach badania *LUCENT-2*, dla którego okres obserwacji wyniósł 40 tygodni. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie MIRI w czasie 12 tyg. leczenia indukcyjnego, chorych kwalifikowano do otwartej fazy przedłużenia indukcji. W ramach niniejszej analizy przedstawiono także wyniki z badania *LUCENT-3* dla 104 tyg. (wyniki skuteczności) oraz 52 tyg. (wyniki bezpieczeństwa).

Lek był podawany w formie infuzji dożylną trwającej co najmniej 30 minut w 0., 4. i 8 tygodniu fazy indukcyjnej, co jest zbieżne z czasem leczenia dla komparatorów MIRI, uwzględnionym w Programie Lekowym B.55.

Schemat metodyki badania przedstawiono na poniższej rycinie.

Rysunek 2
Schemat metodyki badania LUCENT-1 oraz LUCENT-2



Źródło: D'Haens 2023

W badaniu *LUCENT-1* uczestniczyli chorzy na WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na ≥ 1 terapię kortykosteroidami lub immunomodulatorami lub niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na terapię biologiczną lub inhibitory kinazy Janusowej w leczeniu WZJG.

Do udziału w badaniu *LUCENT-2* kwalifikowali się chorzy, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie MIRI w 12 tyg. leczenia w badaniu *LUCENT-1* oraz odbyli wszystkie niezbędne oceny w skali MMS pod koniec badania *LUCENT-1*. Chorzy, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie w czasie 12. tyg. leczenia indukcyjnego przystępowali do otwartej fazy przedłużenia indukcji.

Do badania *LUCENT-3* kwalifikowano 2 grupy chorych, którzy ukończyli 52 tyg. badania *LUCENT-2*:

- chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję (ang. *induction responders*);
- chorzy, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję (ang. *extended induction responders*).

W ramach badania *LUCENT-3* oceniano również grupę chorych z odpowiedzią na ponowną indukcję (ang. *reinduction responders*) obejmującą chorych, którzy odpowiedzieli na indukcję

w ramach badania *LUCENT-1*, następnie w trakcie leczenia podtrzymującego w ramach badania *LUCENT-2* utracili odpowiedź i zostali poddani ponownej indukcji, na którą ponownie uzyskali odpowiedź.

Populacja docelowa z badań jest zgodna z populacją, uwzględnioną w zapisach ChPL oraz Programu Lekowego B.55. Ze względu na fakt, iż mirikizumab stanowi nowy lek biologiczny o innowacyjnym mechanizmie działania, który jest obecnie **jedynym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4 przeciw interleukinie 23** (które wiąże się selektywnie z podjednostką p19 ludzkiej cytokiny IL-23), **zarejestrowanym w leczeniu WZJG**, nie odnaleziono badań pierwotnych, porównujących lek z którąkolwiek z sześciu terapii celowanych (leki biologiczne i małowcząsteczkowe) dla WZJG, definiowanych zapisami Programu Lekowego B.55.

W ramach niniejszego raportu HTA uwzględniono wyniki dotyczące pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa z publikacji *D’Haens 2023*, a także przedstawiono dodatkowe punkty końcowe oceniane w publikacjach *Magro 2023* i *Dubinsky 2022* oraz dokumencie *EMA EPAR 2023*. Dodatkowo uwzględniono również wyniki dotyczące chorych leczonych w ramach przedłużonej indukcji z publikacji *D’Haens 2024*, wyniki dotyczące jakości życia z publikacji *Sands 2023*, dodatkowe wyniki dotyczące zależności między nasileniem naglącego parcia na stolec a jakością życia chorych z publikacji *Long 2024*, a także długoterminowe wyniki z badania *LUCENT-3* z publikacji *Sands 2024*.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 15.5.

Tabela 2.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (mirikizumab)	Komparator (placebo)
<i>LUCENT-1, (D'Haens 2023, Magro 2023, Dubinsky 2022, Sands 2023)</i>	RCT, wieloośrodkowe, fazy III, kontrolowane placebo	Jadad: 5/5	12 tyg.	Dorośli chorzy na WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego.	Leczenie indukcyjne: Grupa MIRI 300 mg: N=868 Grupa PLC: N=294	MIRI i.v. w dawce 300 mg co 4 tyg. Leczenie wspomagające: kortykosteroidy, immunomodulatory, aminosalicylany. Stałe dawki p.o. kwasu 5- aminosalicylowego, azatiopryny, merkaptopuryny i metotreksatu. Dozwolone były stałe dawki kortykosteroidów (≤20 mg prednizonu) Uwagi: Dożylny wlew mirikizumabu lub placebo podawano przez co najmniej 30 minut. Wszyscy chorzy byli monitorowani przez ≥1 godzinę po podaniu dawki, zgodnie z praktyką badacza lub lokalnymi standardem opieki	PLC i.v. co 4 tyg.
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023, Magro 2023, Dubinsky 2022, Sands 2023, D'Haens 2024)</i>	RCT, wieloośrodkowe, fazy III, kontrolowane placebo	Jadad 5/5	40 tyg.	Dorośli chorzy na WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego.	Leczenie podtrzymujące: Grupa MIRI 200mg: N=365 Grupa PLC: N=179 Przedłużone leczenie indukcyjne: Grupa MIRI 300 mg: N=272	MIRI s.c. w dawce 200 mg co 4 tyg.	PLC s.c. co 4 tyg. Leczenie wspomagające: kortykosteroidy, immunomodulatory, aminosalicylany. Stałe dawki p.o. kwasu 5-aminosalicylowego, azatiopryny, merkaptopuryny i metotreksatu. Wymagane było zmniejszanie dawki kortykosteroidów.
<i>LUCENT-3 (Sands 2024)</i>	Jednoramienne przedłużenie badań <i>LUCENT-1</i> i <i>LUCENT-2</i> , otwarte,	NICE: 8/8	Analiza skuteczności: 104 tyg.	Dorośli chorzy na WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego (chorzy, którzy ukończyli	Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję: 266	MIRI s.c. w dawce 200 mg co 4 tyg.	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (mirikizumab)	Komparator (placebo)
	wieloośrodkowe, fazy III, trwające		Analiza bezpieczeństwa: 52 tyg.	badanie <i>LUCENT-2</i> .	Chorzy, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję: 102 Chorzy z odpowiedzią na ponowną indukcję: 11		

3.6.2. 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.

W analizie uwzględniono następujące punkty końcowe oceniane w badaniu *LUCENT-1*, *LUCENT-2* i *LUCENT-3*, tj.:

- remisja kliniczna;
- zastępcza remisja kliniczna (ang. *alternate clinical remission*);
- remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów i operacji chirurgicznej;
- remisja objawowa;
- odpowiedź kliniczna;
- odpowiedź kliniczna po niepowodzeniu terapii biologicznej lub inhibitorami JAK;
- remisja endoskopowa;
- histologiczno-endoskopowa remisja stanu błony śluzowej (HEMR);
- histologiczno-endoskopowa poprawa stanu błony śluzowej (HEMI);
- nasilenie naglącego parcia na stolec (według kwestionariusza UNRS);
- ocena objawów (częstości wypróżnień, krwawień z odbytu i bólu brzucha);
- wynik kwestionariusza IBDQ;
- wynik w skali EQ5D-5L VAS;
- wynik kwestionariusza SF-36;
- wynik kwestionariusza WPAI:UC;
- wynik kwestionariusza PGRS i PGRC;
- stężenie kalprotektyny w kale;
- stężenie białka CRP;
- liczba stolców nocnych.

Szczegółowy opis punktów końcowych, z badań *LUCENT-1*, *LUCENT-2* i *LUCENT-3* włączonych do analizy, a które nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 15.5. Informację odnośnie do sposobu ekstrakcji danych z badania przedstawiono w rozdziale 3.7.

Wyniki analizowano dla 12 tygodni fazy indukcji odpowiedzi na leczenie oraz 40 tygodni – fazy podtrzymania. Analizowano również etap przedłużenia badań w ramach badania długookresowego *LUCENT-3* (dane śródkresowe dla 104 tyg.).

Wymienione kategorie punktów końcowych są związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz ukazują klinicznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie definicji, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniu *LUCENT-1*, *LUCENT-2* oraz *LUCENT-3*.

Siłę interwencji określano, przyjmując założenie, iż wartość NNT (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 [Jani 2005, Jani 2004]. 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.

Tabela 3.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Remisja kliniczna	LUCENT-1, LUCENT-2 (D'Haens 2023, D'Haens 2024), LUCENT-3 (Sands 2024)	<p>W ramach skali Mayo ocenia się 4 kategorie:</p> <p><i>Częstość oddawania stolca (wynik w zakresie od 0 do 3):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 0 – normalna liczba stolców dla danego chorego; 1 – 1-2 stolce więcej niż zwykle; 2 – 3-4 stolce więcej niż zwykle; 3 – ≥ 5 stolców więcej niż zwykle. <p><i>Krwawienie z odbytu (wynik w zakresie od 0 do 3):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 0 – brak krwawienia; 1 – smugi krwi w stolcu w mniej niż połowie stolców; 2 – widoczna krew w stolcu w większości przypadków; 3 – krwawienie. <p><i>Zmiany endoskopowe (wynik w zakresie od 0 do 3):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 0 – bez zmian lub choroba nieaktywna; 1 – łagodna postać choroby – zaczerwienienie, zanik rysunku naczyniowego, łagodna kruchość naczyń; 2 – umiarkowana postać choroby – znaczne zaczerwienienie, brak rysunku naczyniowego, kruchość, nadżerki; 3 – ciężka postać choroby – samoczynne krwawienia, owrzodzenia. <p><i>Ogólna ocena wg lekarza (wynik w zakresie od 0 do 3):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 0 – normalna; 1 – łagodna postać choroby; 2 – umiarkowana postać choroby; 3 – ciężka postać choroby. 	<p>Im niższy wynik w skali Mayo lub częściowej skali Mayo w stosunku do wyniku wyjściowego tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im większa częstość występowania remisji klinicznej tym większa skuteczność leczenia.</p> <p>Im wyższa częstość występowania utrzymania remisji klinicznej tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im wyższa częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu WZJG, celem leczenia jest osiągnięcie, a następnie podtrzymanie objawowej i endoskopowej remisji. Remisja kliniczna powinna stanowić pierwszorzędowy punkt końcowy [EMA 2018].</p> <p>Za istotną klinicznie zmianę w skali Mayo uznaje się redukcję wyniku o co najmniej 3 punkty w skali Mayo lub o co najmniej 2 punkty w częściowej skali Mayo [Lewis 2008].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Całkowity wynik w skali Mayo zdefiniowany jest jako suma wyniku podskali krwawienia z odbytu, wyniku podskali częstości wypróżnienia, wyniku podskali oceny wg lekarza (<i>Physician Global Assessment</i>) i wyniku podskali endoskopowej. Całkowity wynik Mayo mieści się w zakresie 0 (stopień normalny) -12 pkt (stopień ciężki) [Naegeli 2021].</p> <p>Częściowy wynik skali Mayo definiowany jest jako suma wyniku podskali krwawienia z odbytu, wyniku podskali częstości wypróżnienia i wyniku podskali oceny wg lekarza (<i>Physician Global Assessment</i>). Częściowy wynik skali Mayo mieści się w zakresie 0-9 pkt.</p> <p>Wynik w zmodyfikowanej skali Mayo (<i>Adapted Mayo score</i>) definiowany jako suma wyniku podskali krwawienia z odbytu, wyniku podskali częstości wypróżnienia i wyniku podskali endoskopowej. Wynik w zmodyfikowanej skali Mayo mieści się w zakresie 0-9 pkt.</p> <p>Wynik w częściowej skali Mayo (<i>Partial Adapted Mayo score</i>) definiowany jako suma wyniku podskali krwawienia z odbytu i wyniku podskali częstości wypróżnień. Wynik w częściowej skali Mayo mieści się w zakresie 0-6 pkt.</p> <p>Remisję kliniczną w badaniach <i>LUCENT</i> zdefiniowano jako wynik cząstkowy w podskali częstości oddawania stolca wynoszący 0 lub 1 (z ≥ 1 pkt redukcją w stosunku do wartości początkowej), wynik 0 w podskali dotyczącej krwawienia z odbytu a także wynik 0 lub 1 w podskali dotyczącej oceny endoskopowej (bez kruchości).</p> <p>Remisja kliniczna w 12. tygodniu (dla okresu indukcji) oceniania na podstawie zmodyfikowanej skali Mayo stanowiła kluczowy pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>LUCENT-1</i></p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Remisja kliniczna w 40 tyg. (dla fazy podtrzymania) oceniana na podstawie zmodyfikowanej skali Mayo stanowiła kluczowy pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>LUCENT-2</i> .		
Zastępcza remisja kliniczna (ang. <i>alternate clinical remission</i>)	<i>LUCENT-1</i> , <i>LUCENT-2</i> (D'Haens 2023), <i>LUCENT-3</i> (Sands 2024)	Zastępczą remisję kliniczną w badaniach <i>LUCENT</i> zdefiniowano jako wynik cząstkowy w podskali częstości oddawania stolca wynoszący 0 lub 1, wynik 0 w podskali dotyczącej krwawienia z odbytu a także wynik 0 lub 1 w podskali dotyczącej oceny endoskopowej (bez kruchości). Zastępcza remisja kliniczna w 12. tygodniu (dla okresu indukcji) oceniana na podstawie zmodyfikowanej skali Mayo stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>LUCENT-1</i> Zastępcza remisja kliniczna w 40 tyg. (dla fazy podtrzymania) oceniana na podstawie zmodyfikowanej skali Mayo stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>LUCENT-2</i> . Alternatywna definicja remisji klinicznej została uwzględniona w najnowszym projekcie wytycznych FDA jako preferowana definicja dla przyszłych badań z udziałem chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego [FDA 2022].		
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	<i>LUCENT-2</i> (D'Haens 2024), <i>LUCENT-3</i> (Sands 2024)	<i>LUCENT-2</i> : Remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 52. tygodniu zdefiniowano jako remisję objawową przed 40 tyg. oraz brak stosowania kortykosteroidów przez ≥ 12 tygodni przed 52. tygodniem. <i>LUCENT-3</i> : Remisję wolną od stosowania kortykosteroidów zdefiniowano jako remisję kliniczną bez stosowania kortykosteroidów przez co najmniej 12 tygodni.		
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania	<i>LUCENT-2</i> (D'Haens 2023)	Remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów i operacji chirurgicznej w 40. tygodniu zdefiniowano jako remisję kliniczną w 40. tygodniu, remisję objawową w 28. tygodniu oraz brak		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
kortykosteroidów i operacji chirurgicznej		stosowania kortykosteroidów przez ≥ 12 tygodni przed 40. tygodniem. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów i operacji chirurgicznej w 40 tyg. leczenia stanowiła w badaniu <i>LUCENT-2</i> kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.		
Przedłużona remisja bez konieczności stosowania kortykosteroidów	<i>LUCENT-2</i> (D'Haens 2024)	Przedłużoną remisję bez konieczności stosowania kortykosteroidów zdefiniowano jako remisję bez konieczności stosowania kortykosteroidów trwającą przez ≥ 90 dni w populacji chorych, u których uzyskano odpowiedź na przedłużoną indukcję (chorzy, którzy osiągnęli remisję kliniczną po leczeniu w ramach przedłużonej indukcji).		
Remisja objawowa	<i>LUCENT-1</i> (D'Haens 2023, D'Haens 2024), <i>LUCENT-3</i> (Sands 2024)	Remisję objawową oceniano wg. zmodyfikowanej skali Mayo. Zdefiniowano ją jako wynik cząstkowy w podskali częstości oddawania stolca wynoszący 0 lub 1 ($z \geq 1$ pkt zmniejszeniem w stosunku do wartości początkowej) oraz wynik 0 w podskali dotyczącej krwawienia z odbytu. Remisja objawowa w 4 i 12 tyg. stanowiła w badaniu <i>LUCENT-1</i> kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.		
Odpowiedź kliniczna	<i>LUCENT-1</i> , <i>LUCENT-2</i> (D'Haens 2023, D'Haens 2024), <i>LUCENT-3</i> (Sands 2024)	Odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako redukcję wyniku w zmodyfikowanej skali Mayo o ≥ 2 punkty i $\geq 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowej wraz z redukcją wyniku w podskali krwawienia z odbytu o ≥ 1 punkt lub bezwzględną wartością w podskali krwawienia z odbytu równą 0 lub 1. Odpowiedź kliniczna oceniania w tygodniu 12. stanowiła w badaniu <i>LUCENT-1</i> kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. Odpowiedź kliniczna oceniania w tygodniu 40. stanowiła w badaniu <i>LUCENT-2</i> dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy.	Im większa częstość występowania odpowiedzi klinicznej tym większa skuteczność leczenia. Im większa częstość występowania utrzymania odpowiedzi	Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu WZJG w ramach drugorzędowych punktów końcowych zaleca się ocenę m.in. częstości występowania odpowiedzi na leczenie. Definicja odpowiedzi na leczenie powinna być zgodna z użytymi narzędziami oceny objawów i wyglądu błony śluzowej w badaniu endoskopowym [EMA 2018]. W związku z tym należy uznać, że odpowiedź kliniczna jest punktem istotnym klinicznie.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Odpowiedź kliniczna po niepowodzeniu terapii biologicznej lub inhibitorami JAK	<i>LUCENT-1</i> (D'Haens 2023)	<p>Odpowiedź kliniczną u chorych z niepowodzeniem leczenia biologicznego lub inhibitorami JAK zdefiniowano jako redukcję w zmodyfikowanej skali Mayo o ≥ 2 punkty i $\geq 30\%$ redukcję w porównaniu z wartościami początkowymi oraz redukcję w podskali krwawienia z odbytu o ≥ 1 punkt w porównaniu z wartościami początkowymi lub wynik w podskali krwawienia z odbytu równy 0 lub 1.</p> <p>Odpowiedź kliniczna u chorych z niepowodzeniem leczenia biologicznego lub inhibitorami JAK w 12. tyg. stanowiła w badaniu <i>LUCENT-1</i> kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.</p>	Klinicznej tym skuteczniejsze leczenie.	
Odpowiedź objawowa	<i>LUCENT-2</i> (D'Haens 2024)	Odpowiedź objawową w badaniu <i>LUCENT-2</i> zdefiniowano jako redukcję wyniku o $\geq 30\%$ w porównaniu z wartościami początkowymi dla złożonego punktu końcowego będącego sumą wyniku w podskali częstości oddawania stolca oraz podskali krwawienia z odbytu.		
Remisja endoskopowa	<i>LUCENT-1</i> , <i>LUCENT-2</i> (D'Haens 2023, D'Haens 2024)), <i>LUCENT-3</i> (Sands 2024)	<p>Remisję endoskopową definiowano jako wynik w podskali endoskopowej skali Mayo równy 0 lub 1 pkt (bez kruchości).</p> <p>Remisja endoskopowa oceniania w tygodniu 12. stanowiła w badaniu <i>LUCENT-1</i> kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Remisja endoskopowa oceniania w tygodniu 40. stanowiła w badaniu <i>LUCENT-2</i> kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.</p>	<p>Mniejszy wynik w podskali endoskopowej skali Mayo, większy odsetek chorych z remisją endoskopową świadczą o większej skuteczności leczenia.</p> <p>Wystąpienie wygojenia błony śluzowej u większego odsetka chorych wskazuje na większą</p>	<p>Wygojenie błony śluzowej jest jedną ze składowych ocenianych w skali Mayo. Wygojenie błony śluzowej wykorzystywane jest do oceny odpowiedzi klinicznej i remisji klinicznej, które stanowią punkty końcowe istotne klinicznie. Biorąc pod uwagę powyższe należy uznać, że wygojenie błony śluzowej także jest punktem końcowym istotnym klinicznie.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu WZJG w ramach drugorzędowych punktów końcowych zaleca się ocenę m.in. częstość występowania wygojenia błony śluzowej [EMA 2018].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			skuteczność leczenia.	Połączenie poprawy histologicznej i endoskopowej (zdefiniowanej jako ESS ≤ 1 i wynik Geboes $\leq 3,1$) jako pojedynczy, złożony wskaźnik wyników zostało zaproponowane przez społeczność naukową i organy regulacyjne jako najpełniejsza miara wygojenia błony śluzowej [Turner 2021].
Histologiczno-endoskopowa poprawa stanu błony śluzowej (HEMI)	<i>LUCENT-1</i> (D'Haens 2023, D'Haens 2024), <i>LUCENT-3</i> (Sands 2024)	HEMI zdefiniowano jako remisję endoskopową oraz zgodnie z punktacją Geboes'a naciek neutrofilii w $<5\%$ krypt, brak zniszczenia krypt oraz brak nadżerek, owrzodzeń lub ziarniny. HEMI w 12 tyg. stanowiła w badaniu <i>LUCENT-1</i> kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.	Im wyższa częstość występowania histologiczno-endoskopowej poprawy stanu błony śluzowej (HEMI) u chorych tym skuteczniejsze leczenie.	
Histologiczno-endoskopowa remisja stanu błony śluzowej (HEMR)	<i>LUCENT-2</i> (D'Haens 2023), <i>LUCENT-3</i> (Sands 2024)	HEMR zdefiniowano jako remisję endoskopową oraz wynik w skali Geboes'a równy 0 dla stopni 2b (neutrofile w blaszce właściwej), 3 (neutrofile w nabłonku), 4 (zniszczenie krypt), 5 (nadżerki lub owrzodzenia). HEMR stanowiła w badaniu <i>LUCENT-2</i> kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.	Im wyższa częstość występowania histologiczno-endoskopowej remisji stanu błony śluzowej (HEMR) u chorych tym skuteczniejsze leczenie.	
Poprawa histologiczna	<i>LUCENT-2</i> (D'Haens 2023, D'Haens 2024)	Poprawę histologiczną zdefiniowano jako wynik w skali Geboes'a ≤ 3.1	Im wyższa częstość występowania poprawy histologicznej u chorych tym skuteczniejsze leczenie.	
Remisja histologiczna	<i>LUCENT-2</i> (D'Haens 2023)	Remisję histologiczną zdefiniowano jako wynik w skali Geboes'a $\leq 2B.0$.	Im wyższa częstość występowania remisji histologicznej u chorych tym skuteczniejsze leczenie.	
Zmiana nasilenia naglącego parcia na	<i>LUCENT-1</i> , <i>LUCENT-2</i>	Skala UNRS to 11-punktowa skala (0- brak parcia na stolec, 10-najbardziej nasilone parcie na stolec),	Im niższy wynik w skali	CMI dla zmiany wyniku w kwestionariuszu UNRS zdefiniowano jako zmianę wyniku

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
stolec (wg. kwestionariusza UNRS)	(Dubinsky 2022, D'Haens 2023, D'Haens 2024), <i>LUCENT-3</i> (Sands 2024)	służąca do pomiaru nasilenia naglącego parcia na stolec w czasie ostatnich 24 godzin. Zmianę nasilenia naglącego parcia na stolec zdefiniowano jako zmianę w skali UNRS w stosunku do wartości początkowej. Zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec w 12. i 40 tyg. leczenia stanowiła w badaniach <i>LUCENT-1</i> oraz <i>LUCENT-2</i> kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. W badaniu <i>LUCENT-1</i> oraz <i>LUCENT-2</i> , a także w badaniu <i>LUCENT-3</i> oceniano również istotną klinicznie poprawę w skali UNRS odpowiednio w 12 tyg. badania oraz łącznie w 52 tyg. i 104. tyg. leczenia w badaniach.	kwestionariusza UNRS, tym mniejsze nasilenie naglącego parcia na stolec i wyższa skuteczność leczenia.	o ≥ 3 punkty (u chorych z wartością początkową w tej skali wynoszącą ≥ 3 punkty), podczas gdy remisja nasilenia naglącego parcia na stolec jest definiowana jako wynik 0 lub 1 [<i>LUCENT-1</i> , <i>LUCENT-2</i> , (Dubinsky 2022, D'Haens 2024)].
Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec (wg. kwestionariusza UNRS)	<i>LUCENT-1</i> , <i>LUCENT-2</i> (Dubinsky 2022, D'Haens 2023, D'Haens 2024), <i>LUCENT-3</i> (Sands 2024)	Remisję nasilenia naglącego parcia na stolec zdefiniowano jako wynik w skali UNRS 0 lub 1 u chorych z wartością początkową w tej skali wynoszącą ≥ 3 punkty (brak lub minimalne nasilenie naglącego parcia na stolec). Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec w 40 tyg. stanowiła w badaniu <i>LUCENT-2</i> kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.		
Wynik kwestionariusza IBDQ	<i>LUCENT-1</i> , <i>LUCENT-2</i> (Magro 2023, D'Haens 2023, Sands 2023), <i>LUCENT-3</i> (Sands 2024)	Kwestionariusz IBDQ jest narzędziem specyficznym dla danej choroby, składającym się z 32 pozycji ocenianych w 7-punktowej skali Likerta. W kwestionariuszu IBDQ całkowity wynik zawiera się w przedziale od 32 do 224. Interpretacja wyników jest następująca: <ul style="list-style-type: none"> • <100 punktów – zła jakość życia; • 101-150 – normalna jakość życia; • 151-199 – dobra jakość życia, • >200 – doskonała jakość życia [Exarchos 2018]. Zmianę wyniku w kwestionariuszu IBDQ oceniano w 12 tyg. w badaniu <i>LUCENT-1</i> oraz w 40 tyg. w badaniu <i>LUCENT-2</i> jako dodatkowy drugorzędowy	Im wyższy wynik w kwestionariuszu IBDQ tym wyższa jakość życia skorygowana o stan zdrowia (HRQoL). Dodatnia zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ świadczy o wyższej skuteczności leczenia.	Minimalnie klinicznie istotną różnicę (CMI/MCID) dla kwestionariusza IBDQ stanowi zmiana wyniku o ≥ 16 punktów [Feagan 2017].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>punkt końcowy, a także w 104 tyg. w badaniu <i>LUCENT-3</i>.</p> <p>Remisję na podstawie kwestionariusza IBDQ zdefiniowano jako wynik ≥ 170 punktów.</p> <p>Zmianę wyniku w kwestionariuszu IBDQ oceniano w 12 tyg. w badaniu <i>LUCENT-1</i> oraz w 40 tyg. w badaniu <i>LUCENT-2</i> jako dodatkowy punkt końcowy, a także w 104 tyg. w badaniu <i>LUCENT-3</i>.</p> <p>W badaniu <i>LUCENT-3</i> oceniano również odpowiedź na podstawie kwestionariusza IBDQ w 104 tyg. definiowaną jako ≥ 16 pkt. poprawę względem wartości początkowej.</p>		
Wynik w skali EQ-5D-5L VAS	<i>LUCENT-1</i> , <i>LUCENT-2</i> (EMA EPAR 2023, Sands 2023)	<p>Kwestionariusz EQ-5D-5L jest ogólnym miernikiem stanu zdrowia. Jest to 5-elementowy kwestionariusz, który ocenia 5 domen, w tym mobilność, samoopiekę, zwykłe czynności, ból/dyskomfort i niepokój/depresję, w połączeniu ze skalą VAS oceniającą „dzisiejsze zdrowie”. Wyniki mieszczą się w zakresie od 0 (najgorszy stan zdrowia, jaki można sobie wyobrazić) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia).</p> <p>Wyniki dla 5 oddzielnych domen są kategoryczne i nie mogą być analizowane jako liczby kardynalne, jednak są wykorzystywane do obliczenia pojedynczego wyniku użyteczności w zakresie od 0,0-1,0 reprezentującego ogólny stan zdrowia jednostki (punktacja wersji brytyjskiej dopuszcza wartości mniejsze niż 0) [Feng 2020].</p> <p>Zmianę wyniku w skali EQ-5D-5L VAS oceniano w 12 tyg. w badaniu <i>LUCENT-1</i> oraz w 40 tyg. w badaniu <i>LUCENT-2</i> jako dodatkowy punkt końcowy.</p>	Im wyższy wynik w kwestionariuszu EQ-5D-5L VAS, tym wyższa jest jakość życia chorego.	W badaniach klinicznych MID oszacowano na 0,082 dla kwestionariusza brytyjskiego i 0,040 dla kwestionariusza amerykańskiego [Coretti 2014].
Wynik w kwestionariuszu SF-36 (wersja 2)	<i>LUCENT-1</i> , <i>LUCENT-2</i> (Sands 2023)	W badaniu <i>LUCENT-1</i> oraz <i>LUCENT-2</i> ocenie poddano wynik w kwestionariuszu SF-36. W ramach kwestionariusza SF-36 oceniano zarówno PCS (wymiar fizyczny jakości życia), jak i MCS (wymiar psychiczny jakości życia) oraz 8 domen dotyczących funkcjonowania fizycznego, roli fizycznej, roli	Im wyższy wynik w kwestionariuszu SF-36, tym wyższa jest jakość życia chorego.	W ramach poszczególnych domen kwestionariusza SF-36 zmianę wyniku o ≥ 10 punktów uważa się za najmniejszą istotną klinicznie [Braun 2007]. Za MCID w podskalach PCS (podskale oceny fizycznej kwestionariusza SF-36)

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>emocjonalnej, odczuwania bólu, witalności, funkcjonowania społecznego, zdrowia psychicznego oraz ogólnego stanu zdrowia w czasie ostatnich 4 tygodni.</p> <p>Każdą z domen oceniano w zakresie 0-100 pkt (0-najgorszy wynik, 100-najlepszy wynik).</p>		<p>uznaje się wzrost o 2,5 pkt względem wartości początkowych [Emery 2015].</p> <p>Zgodnie z badaniem <i>Sands 2023</i> za MCID dla podskal PCS i MCS uznaje się wzrost o ≥ 5 pkt względem wartości początkowych [Sands 2023]</p>
Wynik w kwestionariuszu WPAI:UC	<i>LUCENT-1, LUCENT-2 (Sands 2023)</i>	<p>W badaniu <i>LUCENT-1</i> oraz <i>LUCENT-2</i> ocenie poddano wynik kwestionariusza WPAI:UC. Kwestionariusz WPAI:UC ocenia wydajność pracy oraz regularne czynności chorego w czasie ostatnich 7 dni. Kwestionariusz WPAI:UC składa się z 4 domen oceniających absenteizm, prezenteizm, utratę produktywności oraz upośledzenie aktywności. Kwestionariusz WPAI:UC wypełniany jest przez chorego.</p> <p>Absenteizm, prezenteizm oraz utratę produktywności oceniano u chorych zatrudnionych. Upośledzenie aktywności oceniano u wszystkich chorych.</p>	Im wyższy wynik w kwestionariuszu WPAI:UC, tym większe upośledzenie oraz produktywność chorego.	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Wynik WPAI:UC wpływa na ocenę nasilenia objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego.</p> <p>W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie</p>
Wynik w kwestionariuszu PGRS	<i>LUCENT-1, LUCENT-2 (Sands 2023)</i>	<p>W badaniu <i>LUCENT-1</i> oraz <i>LUCENT-2</i> ocenie poddano wynik kwestionariusza PGRS. Kwestionariusz PGRS ocenia nasilenie objawów choroby w czasie ostatnich 24 godzin w 6-stopniowej skali: 1="brak objawów" i 6="objawy bardzo nasilone". Kwestionariusz wypełniany jest przez chorego.</p>	Im wyższy wynik w kwestionariuszu PGRS, tym cięższy przebieg choroby.	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Wynik PGRS wpływa na ocenę nasilenia objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego.</p> <p>W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie</p>
Wynik w kwestionariuszu PGRC	<i>LUCENT-1, LUCENT-2 (Sands 2023)</i>	<p>W badaniu <i>LUCENT-1</i> oraz <i>LUCENT-2</i> ocenie poddano wynik kwestionariusza PGRC. Odpowiedzi są oceniane w 7-stopniowej skali Likerta (1="dużo lepiej", 4="bez zmian" i 7="dużo gorzej"). Kwestionariusz wypełniany jest przez chorego.</p>	Im wyższy wynik w kwestionariuszu PGRC, tym cięższy przebieg choroby.	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Wynik PGRC wpływa na ocenę nasilenia objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego.</p> <p>W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Poprawa w ocenie bólu brzucha	<i>LUCENT-3</i> (Sands 2024)	Poprawę o $\geq 30\%$ w ocenie nasilenia bólu brzucha definiowano jako zmianę o $\geq 30\%$ względem wartości początkowej wyniku w numerycznej skali bólu brzucha, u chorych z początkowym wynikiem ≥ 3 pkt. Oceniano również średnią zmianę wyniku względem wartości początkowych.	Im niższy wynik w skali tym skuteczniejsze leczenie	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Ból brzucha jest objawem choroby, który może mieć istotne znaczenie w funkcjonowaniu chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.
Stężenie kalprotektyny w kale	<i>LUCENT-1, LUCENT-2</i> (Dubinsky 2022, D'Haens 2023, D'Haens 2024)	Kalprotektyna jest białkiem cytozolemowym, występującym w różnych płynach ustrojowych w stężeniach proporcjonalnych do stopnia zapalenia, w tym w kale w stężeniach około sześciokrotnie wyższych niż we krwi [Ricciuto 2019]. Za prawidłowe stężenie kalprotektyny w kale w badaniach <i>LUCENT-1</i> oraz <i>LUCENT-2</i> uznano wartość ≤ 250 mg/kg. Stężenie kalprotektyny w kale oceniano w 12 tyg. w badaniu <i>LUCENT-1</i> oraz w 40 tyg. w badaniu <i>LUCENT-2</i> jako dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy.	Im wyższe stężenie kalprotektyny w kale, tym bardziej nasilony stan zapalny, a tym samym, cięższy przebieg choroby. Im częściej stężenie kalprotektyny było zbliżone do prawidłowego tym skuteczniejsze leczenie.	Kalprotektyna w kale jest wiarygodnym markerem zastępczym do wykrywania remisji endoskopowej i histologicznej [Mak 2018]. W związku z tym należy uznać, że zmiana stężenia kalprotektyny jest istotnym klinicznie punktem końcowym.
Stężenie białka CRP	<i>LUCENT-1, LUCENT-2</i> (D'Haens 2023, D'Haens 2024)	Białko CRP uznawane jest za jeden z głównych wskaźników obecności stanu zapalnego. Uważa się, że najważniejszą funkcją biologiczną białka CRP jest udział w zwalczaniu zakażeń bakteryjnych oraz usuwanie martwych komórek lub ich fragmentów z ustroju [Stasik 2008]. Stężenie białka CRP oceniano w 12 tyg. w badaniu <i>LUCENT-1</i> oraz w 40 tyg. w badaniu <i>LUCENT-2</i> jako dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy.	Im wyższe stężenie CRP, tym większa aktywność choroby. Im częściej stężenie CRP było zbliżone do prawidłowego tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono MCID dla CRP. Białko CRP jest jednym z najczęściej stosowanych biomarkerów WZJG, a jego ocena stanowi użyteczne narzędzie do monitorowania aktywności tej choroby [Zilberman 2006].
Liczba stolców nocnych	<i>LUCENT-1, LUCENT-2</i> (Long 2024)	Zależność między klinicznie istotną poprawą lub remisją nasilenia naglącego parcia na stolec a liczbą stolców nocnych oceniono w badaniu Long 2024 w	Im mniejsza liczba stolców nocnych, tym skuteczniejsze leczenie i większa	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>12. tyg. leczenie indukcyjnego oraz w 40. tyg. leczenia podtrzymującego.</p> <p>Liczbę stolców nocnych zdefiniowano jako liczbę stolców oddanych przez chorych w nocy (lub w dzień, w przypadku pracowników zmianowych), powodujących wybudzenie ze snu.</p>	<p>jakość życia chorych.</p>	<p>Stolce nocne są objawem choroby, który może mieć istotne znaczenie w funkcjonowaniu chorego.</p> <p>W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.</p>
Profil bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	<p>LUCENT-1, LUCENT-2 (EMA EPAR 2023, D'Haens 2024), LUCENT-3 (Sands 2024)</p>	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2023] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; • związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • możliwe 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, 	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); <ul style="list-style-type: none"> • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); <ul style="list-style-type: none"> • 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane; • łagodne. <p>W badaniach <i>LUCENT</i> analiza bezpieczeństwa obejmowała: zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE), zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE).</p>		

3.6.3. 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 1.1.1.

W związku z zastosowaniem zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, w badania *LUCENT-1* oraz *LUCENT-2* ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie.

Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z selekcji oraz związanych z oceną punktów końcowych było niskie. Nie zidentyfikowano również innych źródeł błędów systematycznych, które mogły wpływać na jakość badań uwzględnionych w niniejszej analizie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań *LUCENT-1* oraz *LUCENT-2* wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>LUCENT-1, LUCENT-2</i>	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Chorzy zostali losowo przydzieleni do grupy przyjmującej MIRI w dawce 300 mg i.v. (<i>LUCENT-1</i>) / 200 mg s.c. (<i>LUCENT-2</i>) lub PLC w stosunku 3:1, stratyfikację przeprowadzono względem stanu niepowodzenia wcześniejszego leczenia biologicznego (tak/nie), stosowania kortykosteroidów na początku badania (tak/nie), aktywności choroby na początku badania mierzonej zmodyfikowaną skalą Mayo (MMS: 4–6 lub 7–9) i regionu świata (Ameryka Północna/Europa/inne).	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizację przeprowadzono przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi (IWRS).	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	LUCENT-1, LUCENT-2	
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)	<p>Badanie podwójnie zaślepienie, zarówno w czasie 12-tyg. leczenia indukcyjnego, jak i 40 tyg. leczenia podtrzymującego.</p> <p>Badany produkt przygotowywano w ośrodku przez zaślepionych farmaceutów lub inny przeszkolony i wykwalifikowany personel wyznaczony przez badacza.</p> <p>Badany lek podawano w ośrodku przez zaślepioną pielęgniarkę, farmaceutę lub inny przeszkolony i wykwalifikowany personel wyznaczony przez badacza.</p> <p>MIRI nie można było odróżnić wizualnie od PLC.</p>	Niskie ryzyko błędu
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)	<p>Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanej terapii oceniane były przez zaślepionych badaczy.</p> <p>Niezależny zewnętrzny Komitet Monitorowania Danych dokonywał oceny niezależnych danych dotyczących bezpieczeństwa i przedstawiał zalecenia zmian w projekcie badania, jeśli było to konieczne.</p> <p>Zaślepiiony zespół badawczy nie był zaangażowany w przeglądy danych Komitetu Monitorowania Danych ani obrady.</p>	Niskie ryzyko błędu
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)	Wyniki w zakresie kluczowych punktów końcowych zdefiniowanych w protokole badania zostały opublikowane. Podano informację o utracie chorych z badania.	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

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	LUCENT-1, LUCENT-2	
Inne rodzaje błędów (ang. other bias)		
Inne źródła błędów	Nie stwierdzono	Niskie ryzyko błędu

3.7. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wskazanych 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: różnica ryzyka (**RD**) wraz z 95% przedziałami ufności (95% CI). Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas trwania odpowiedzi) z różnicą średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów (**LSMD**) oraz 95% przedział ufności.

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

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

niektórych źródeł granica wartości NNT wynosi 10 (poniżej 10 świadczy o dużej sile interwencji, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą) [Jani 2005, Jani 2004].

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

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

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

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 5.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

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

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

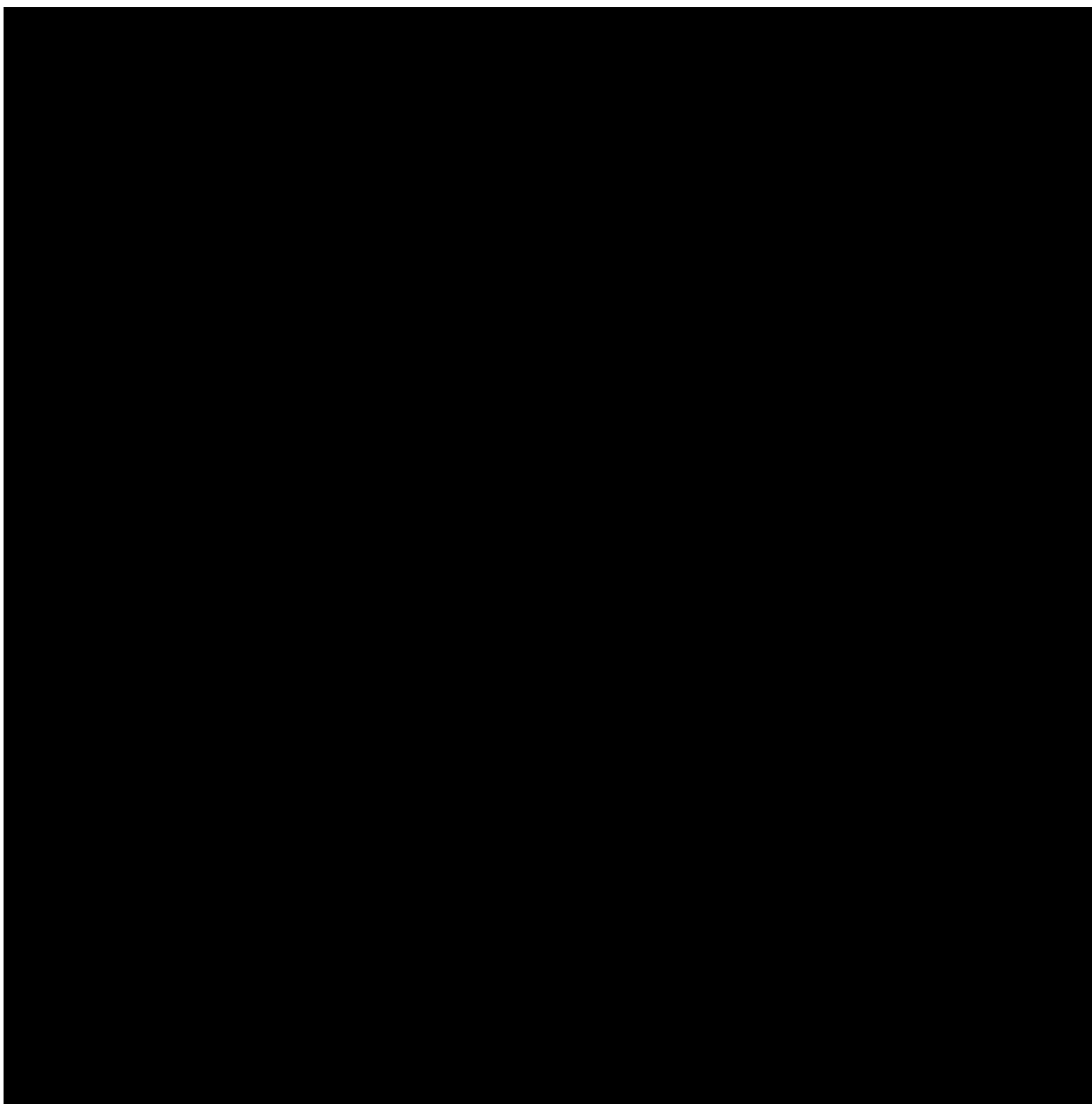
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[Redacted text block]

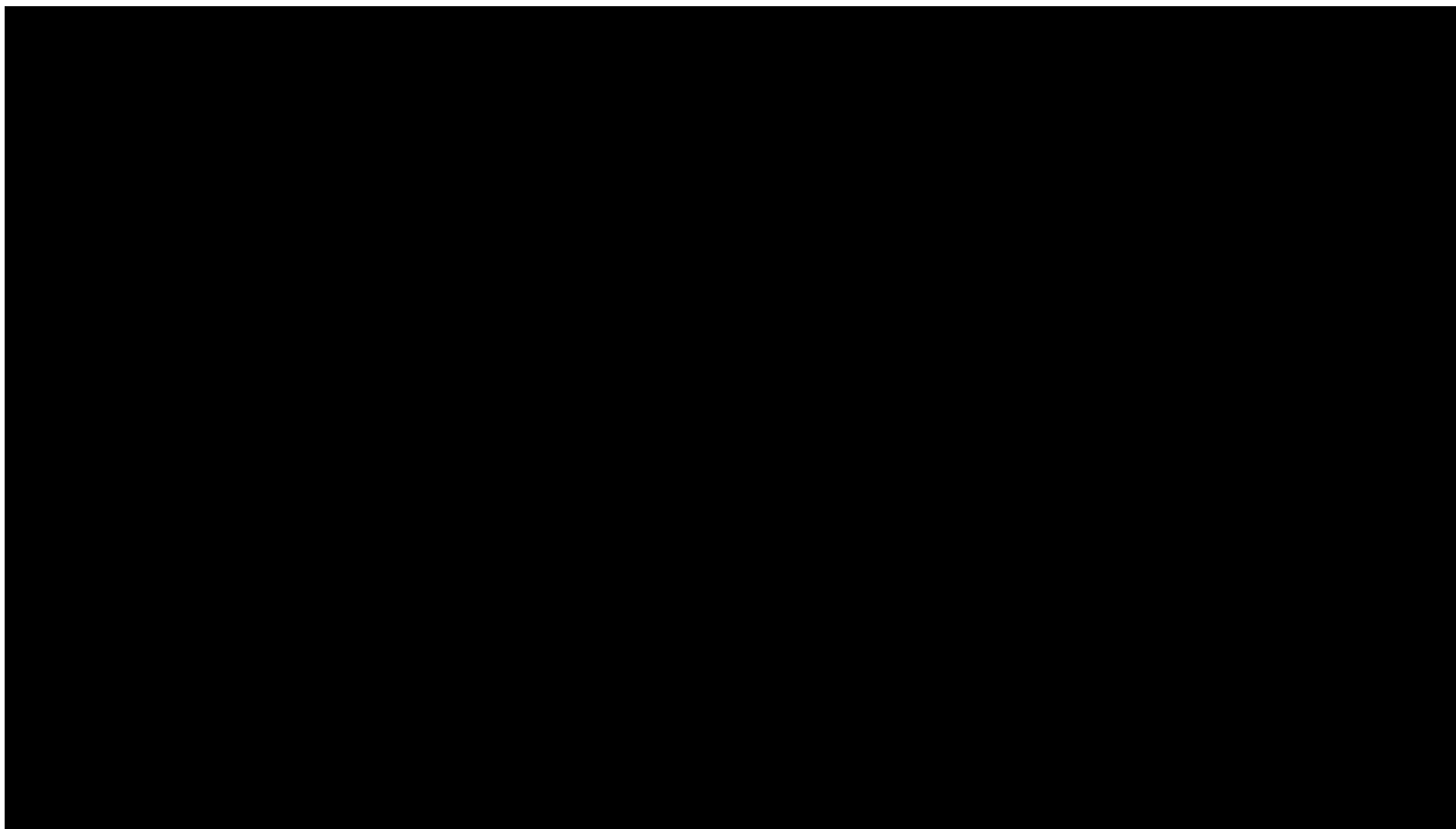
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





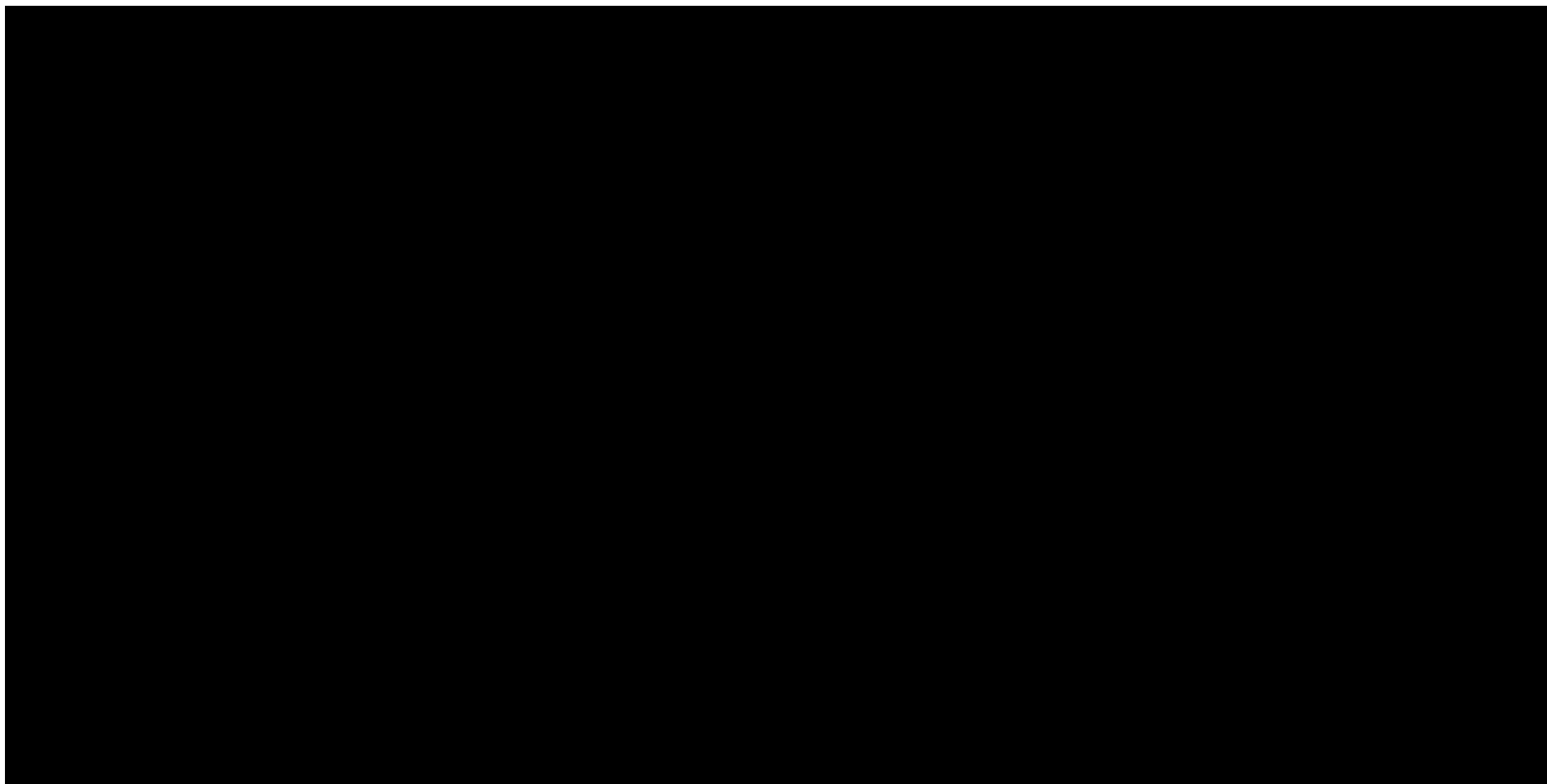
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

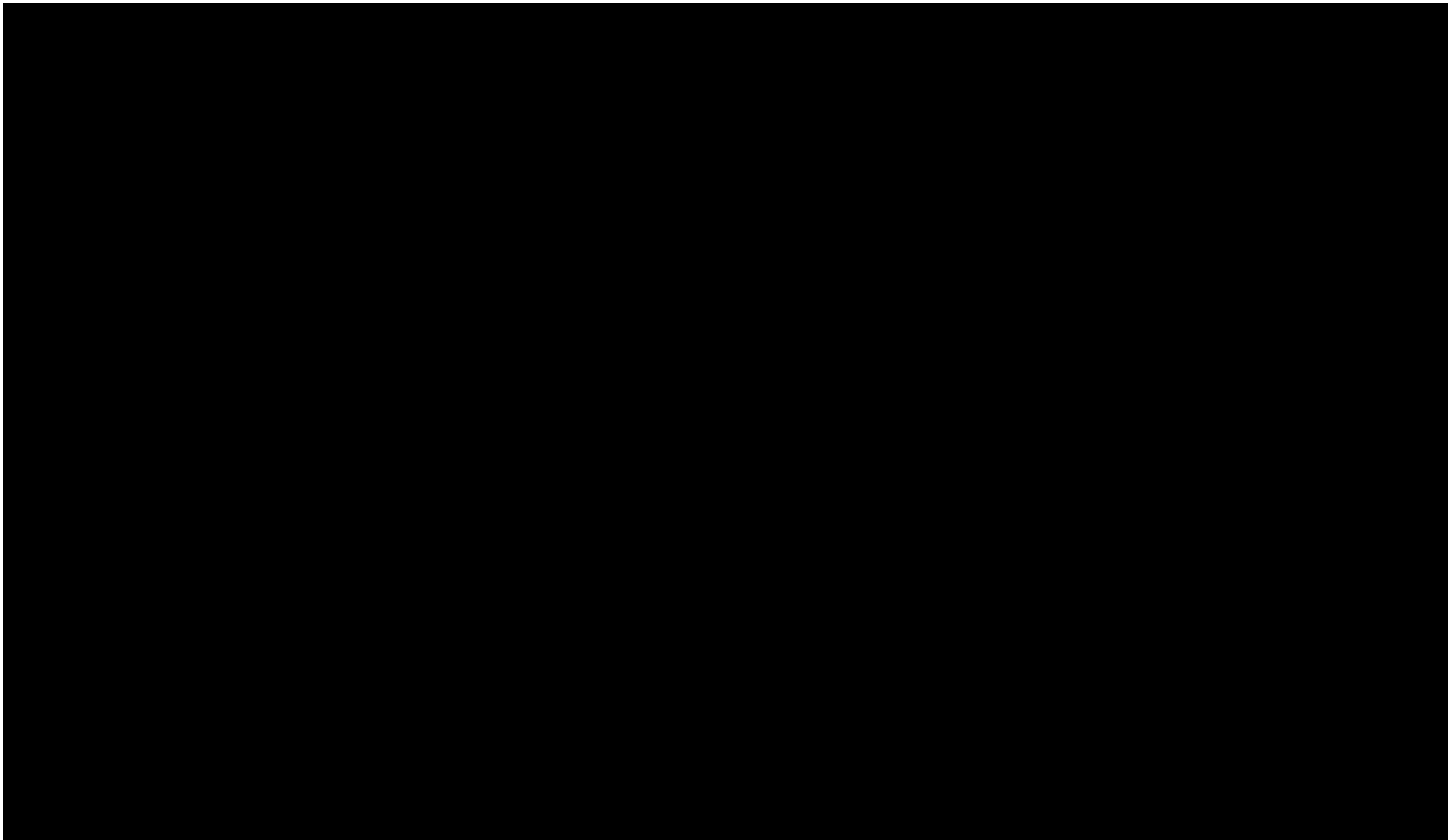
[Redacted text block]

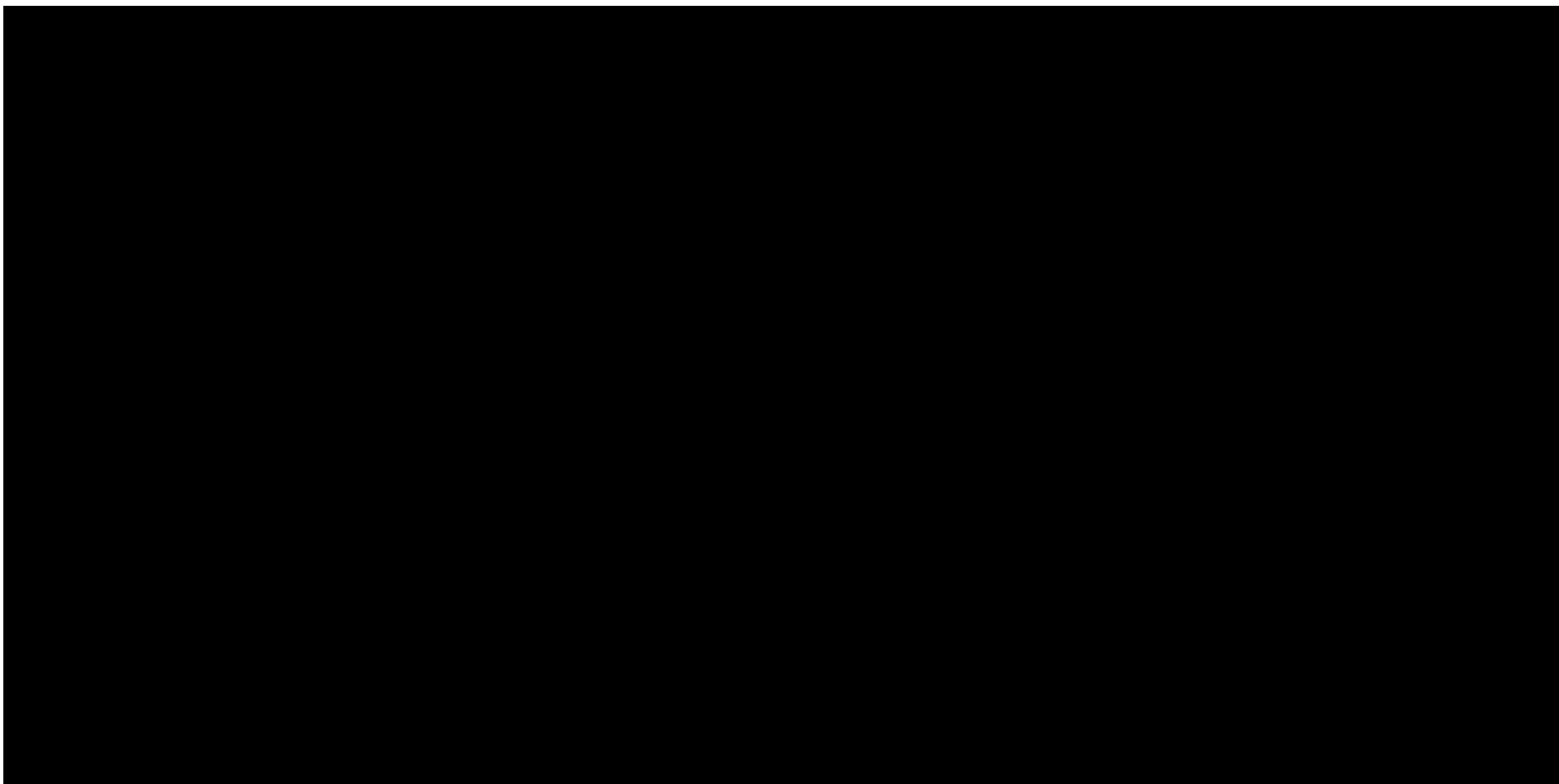
[Redacted]

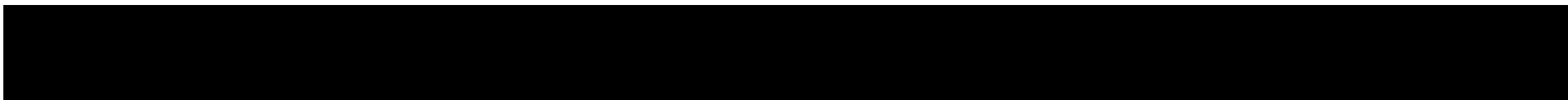
[Redacted]

[Redacted]

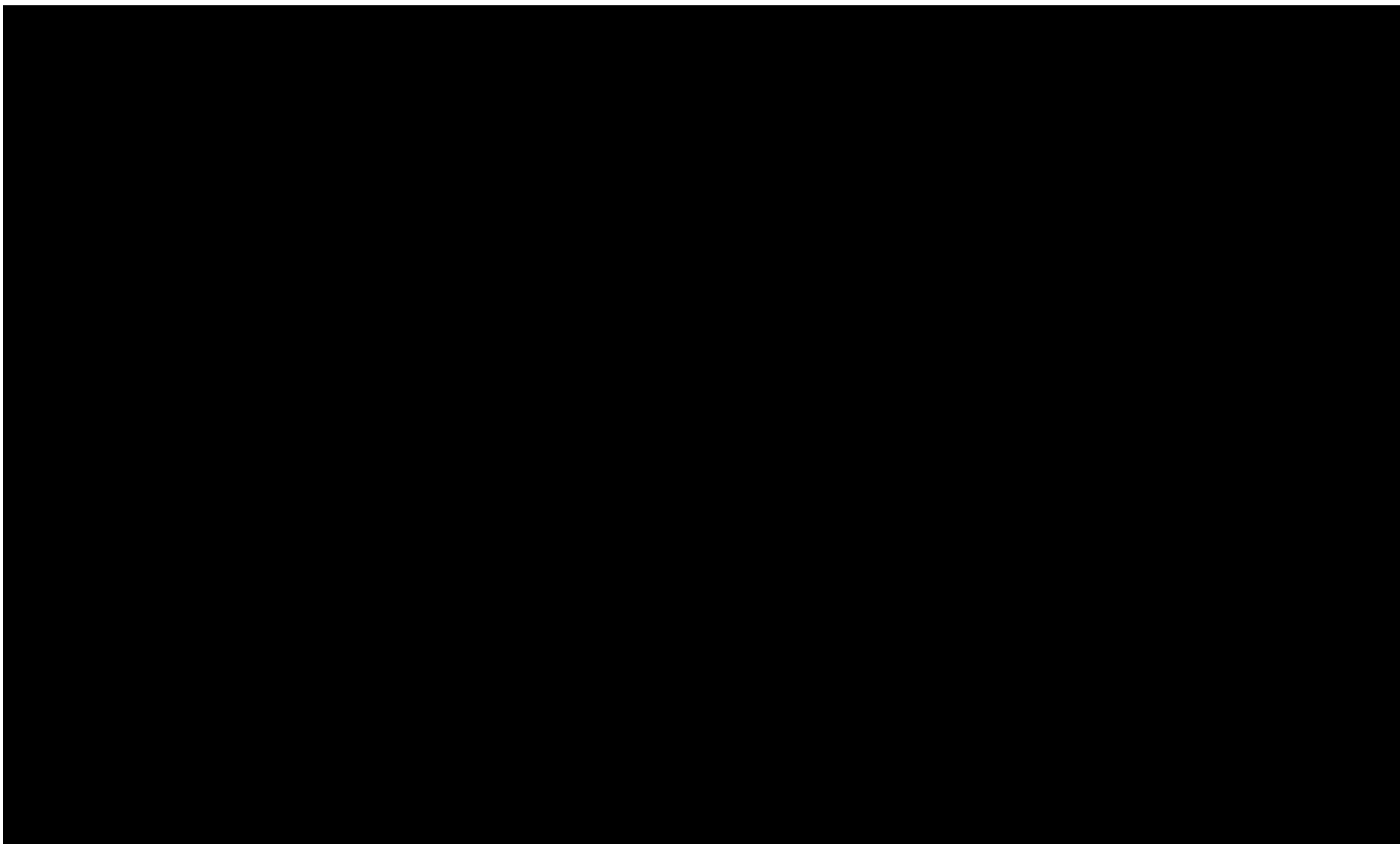
[Redacted]

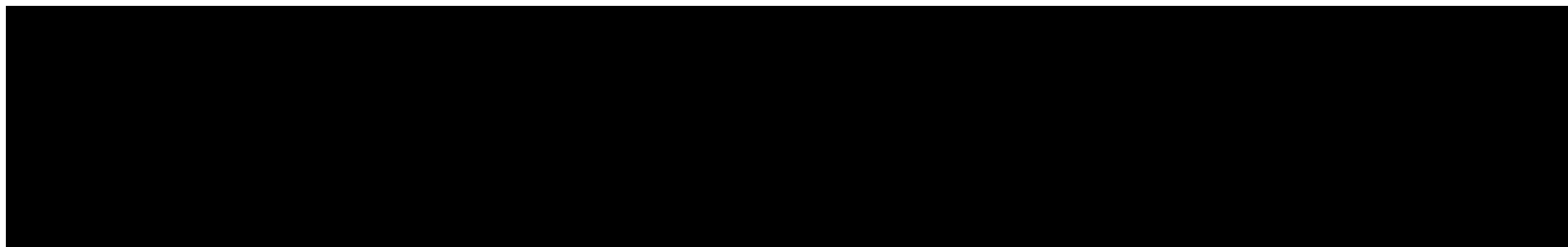
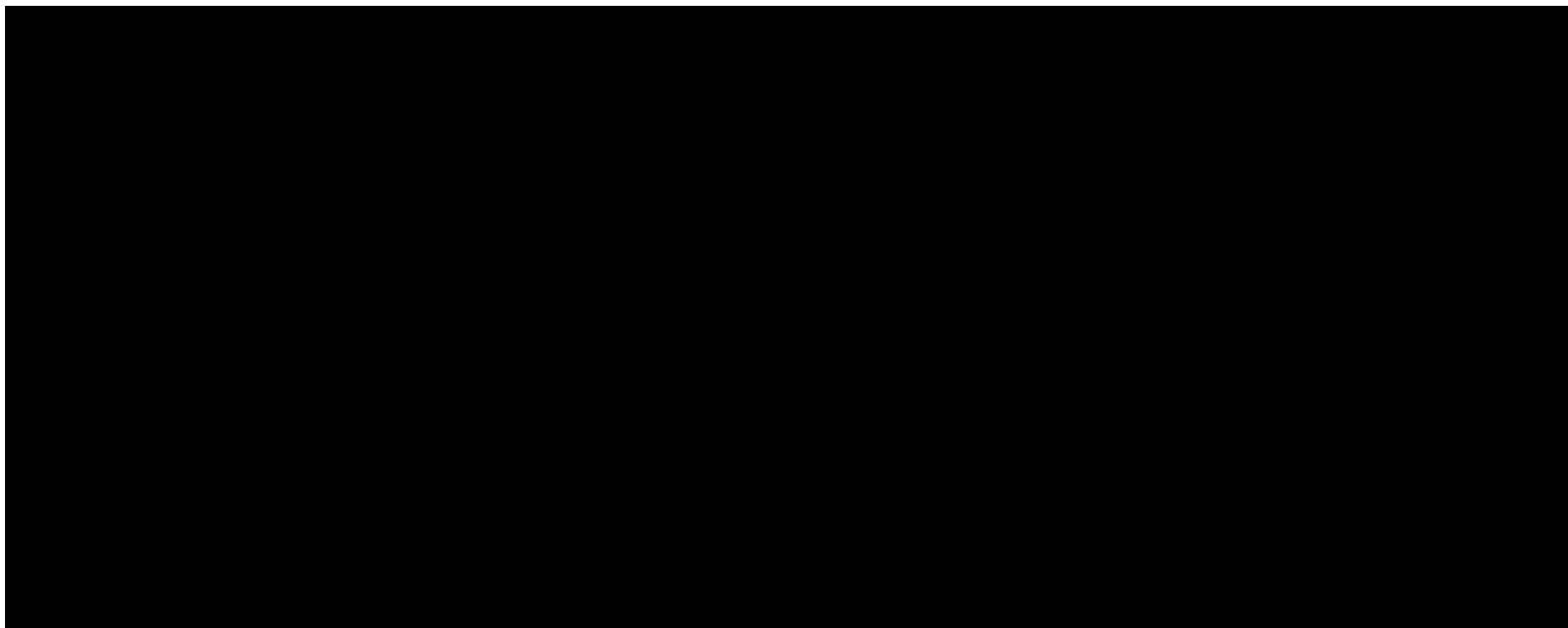


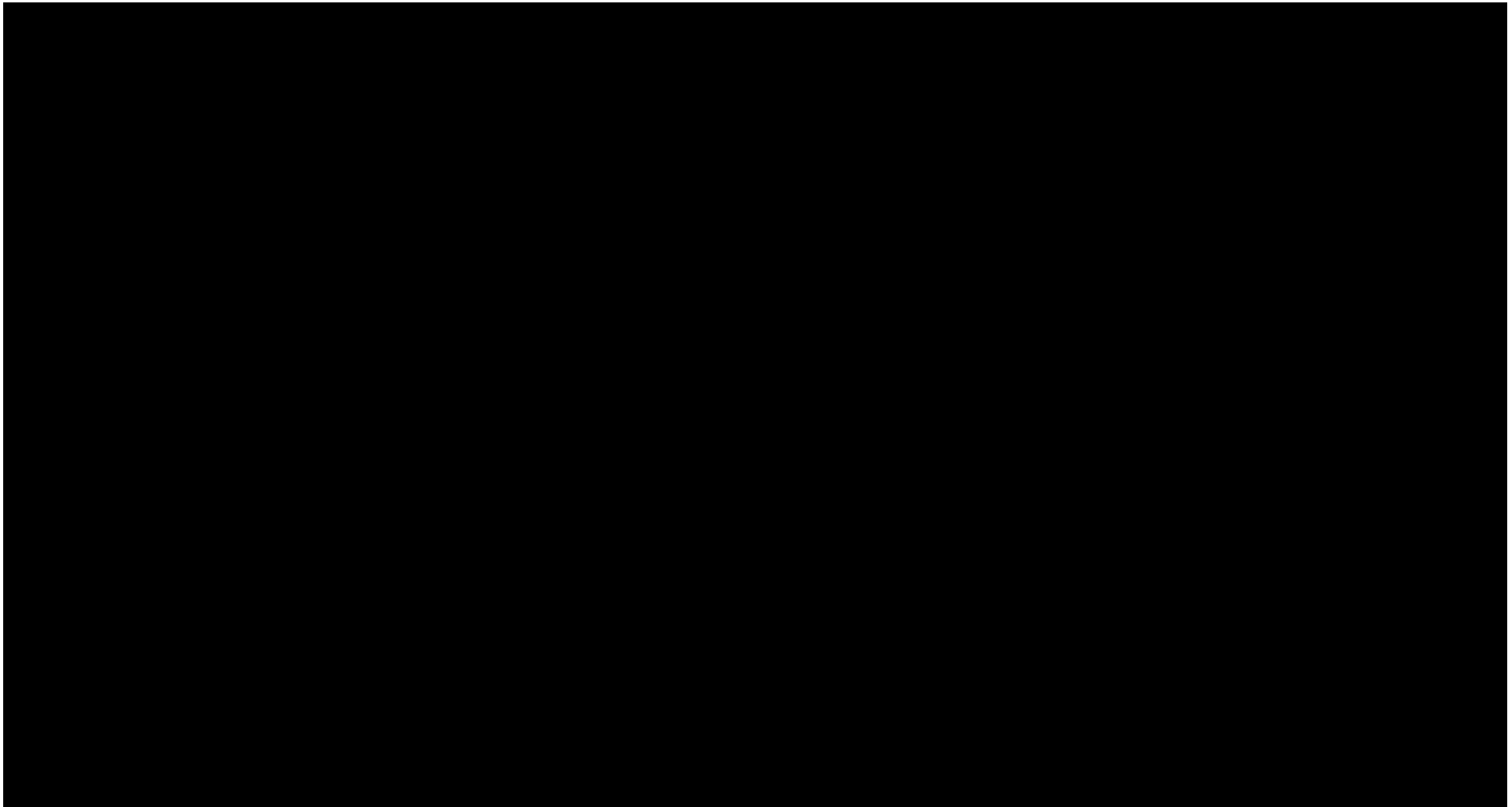


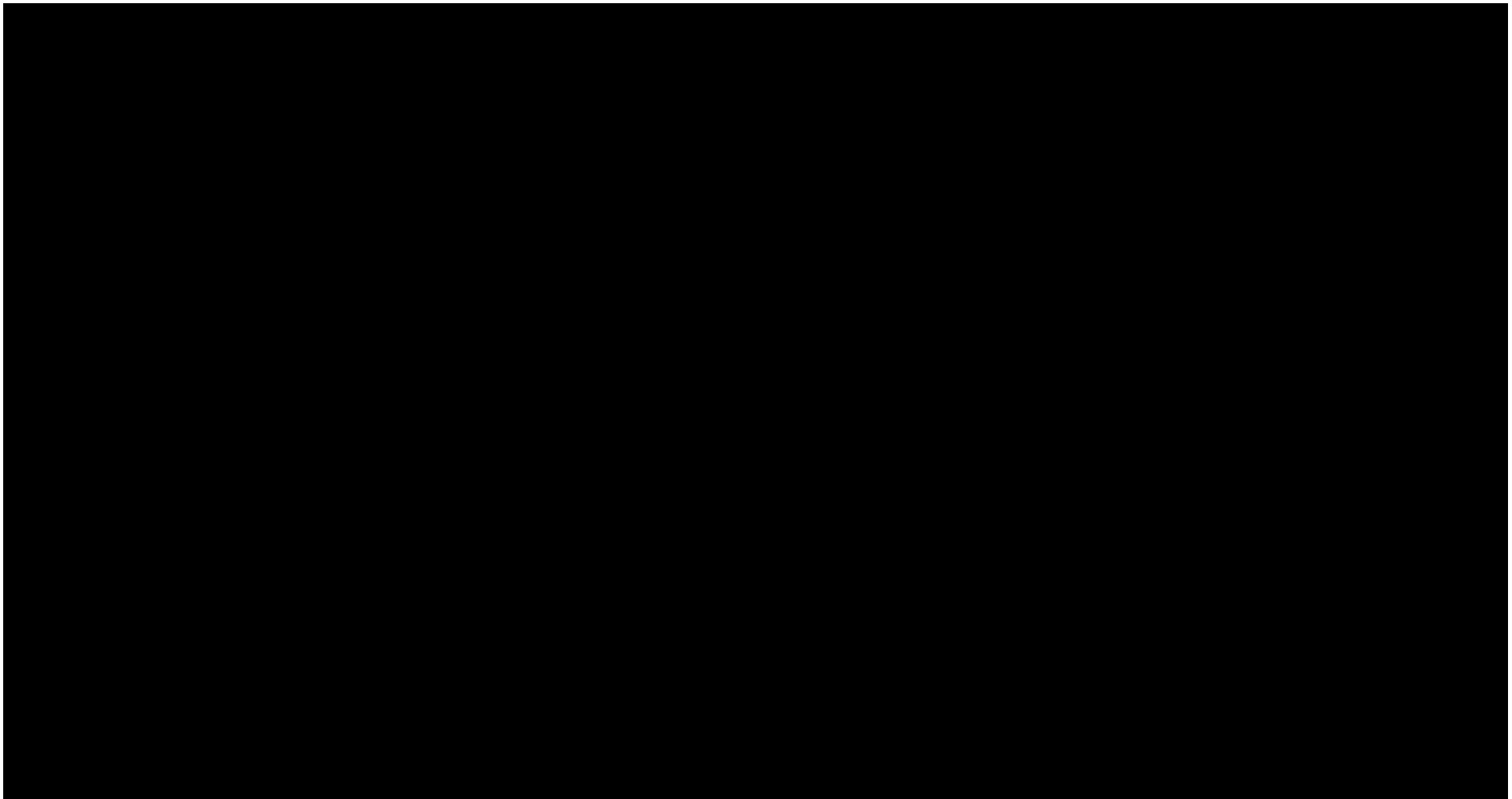




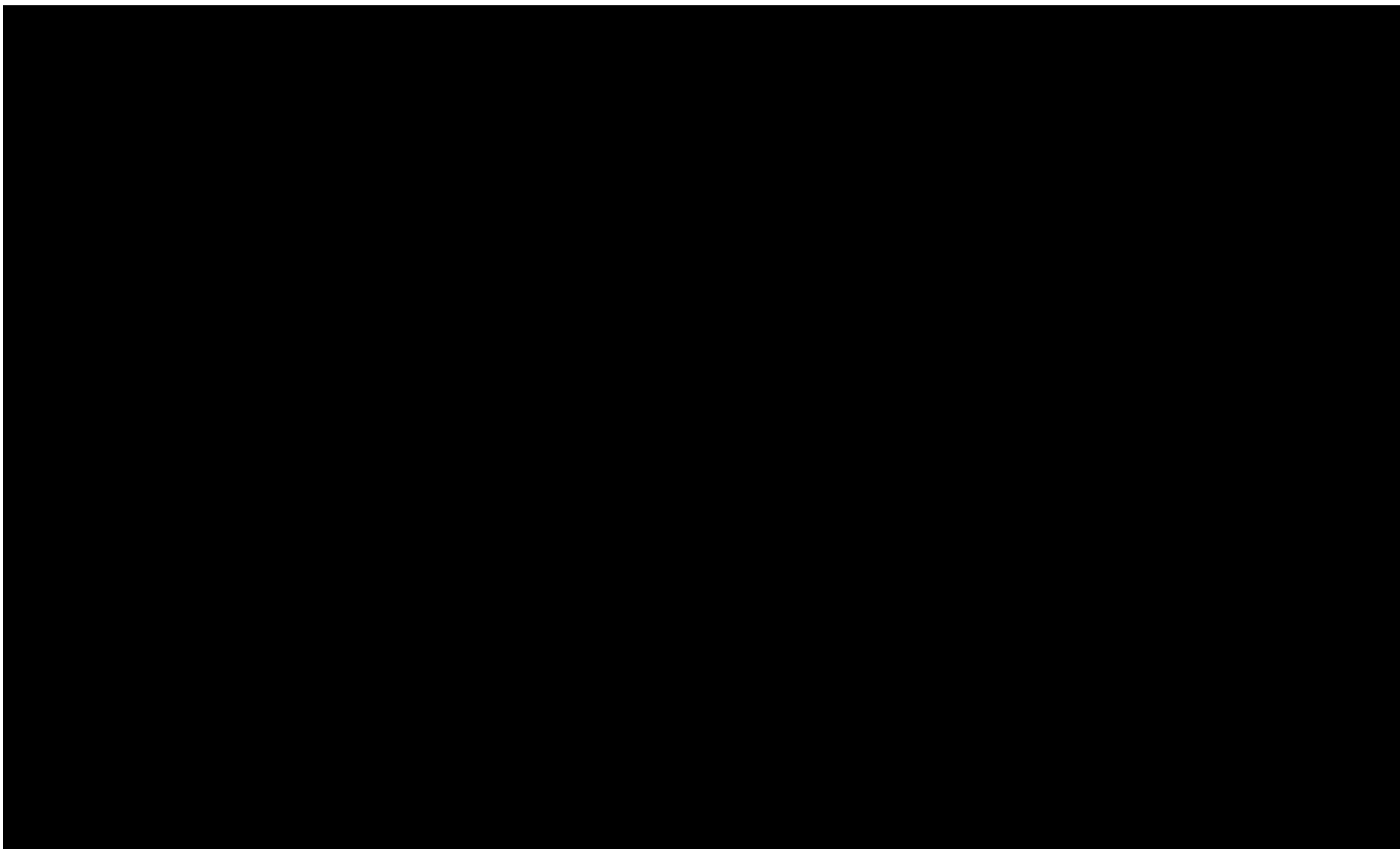


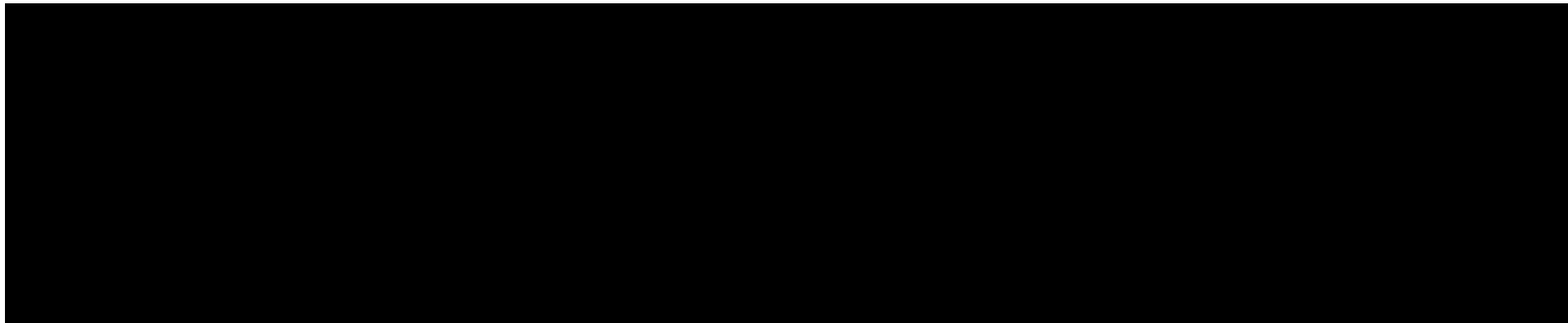


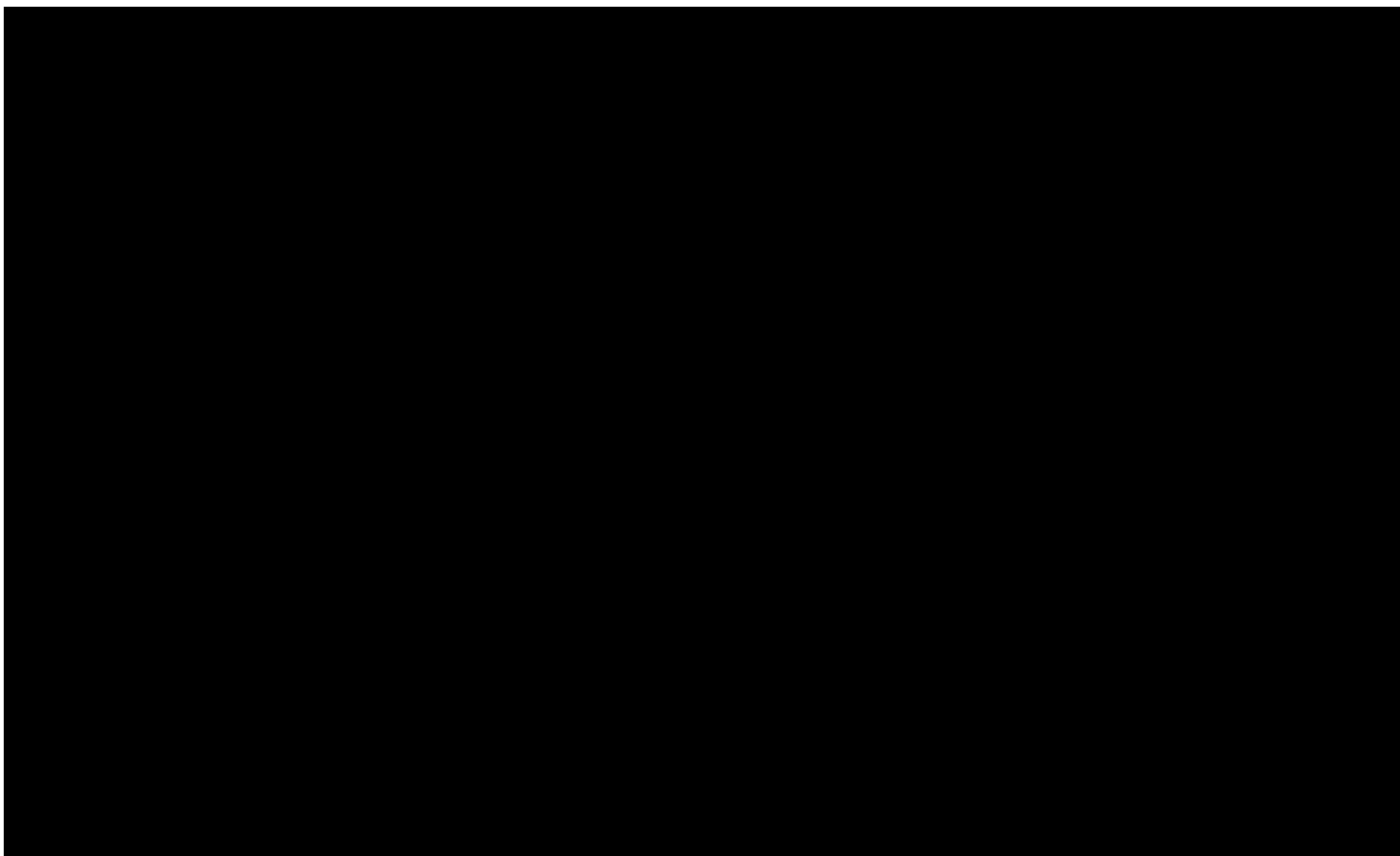


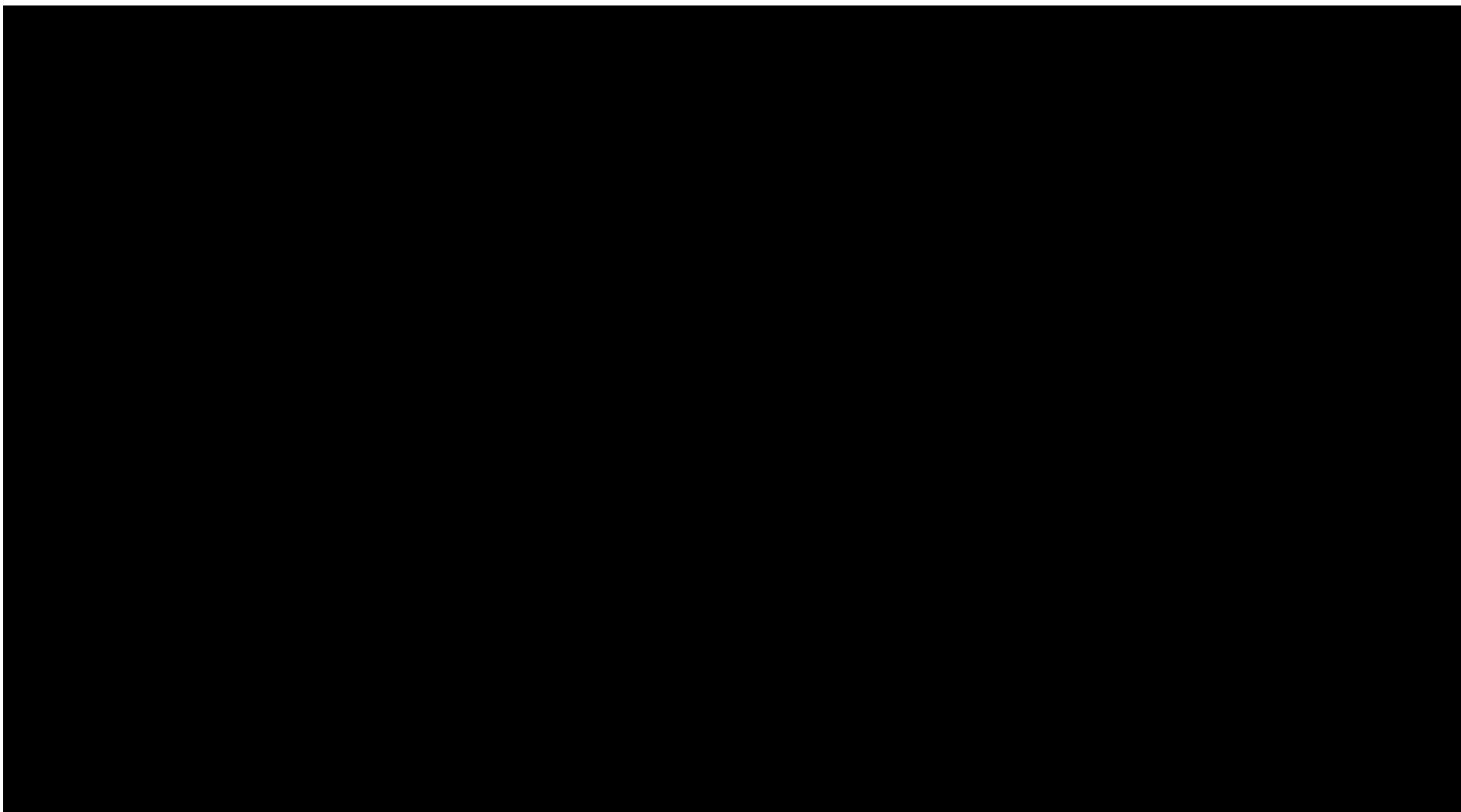


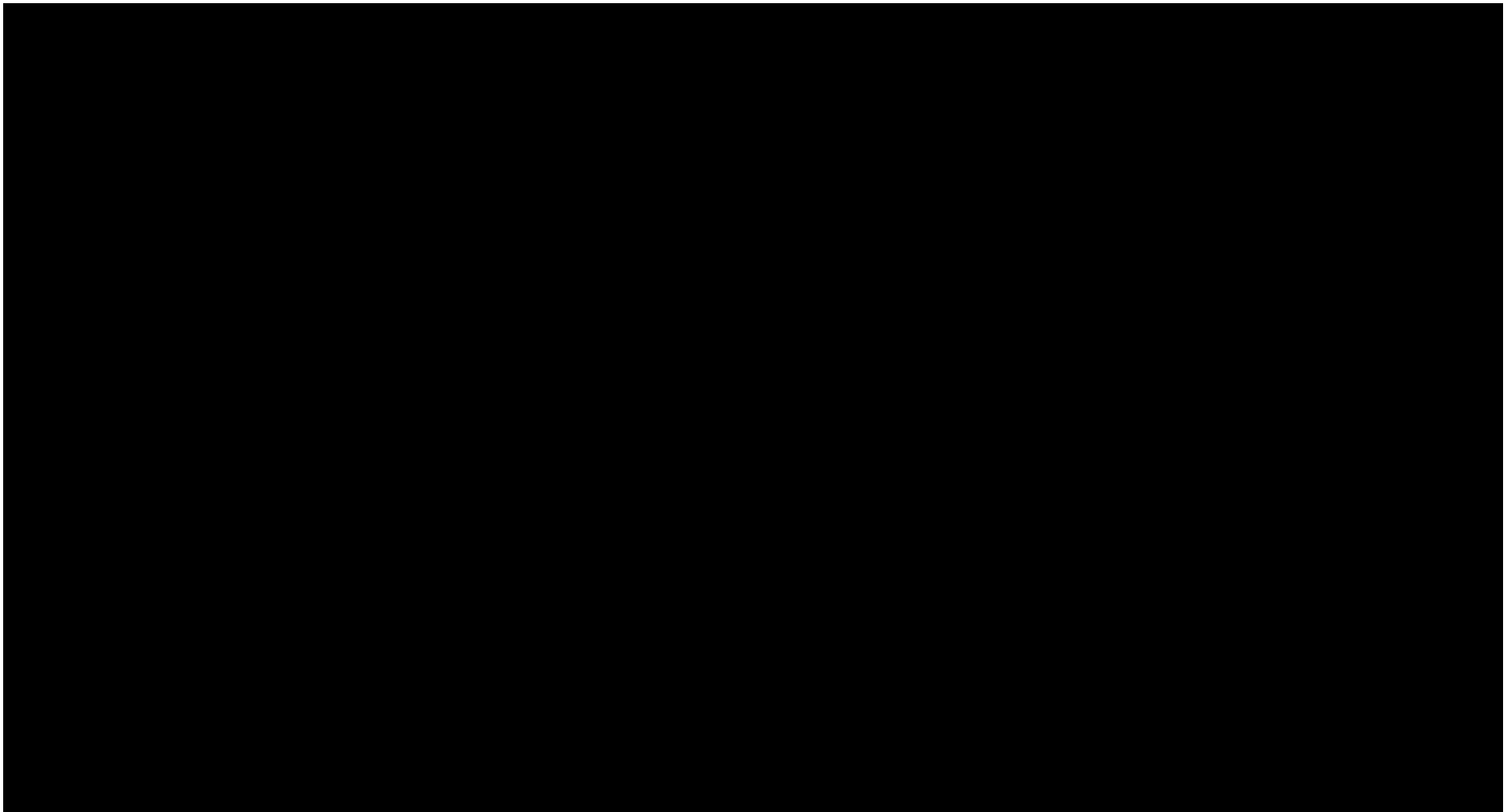
[Redacted text]

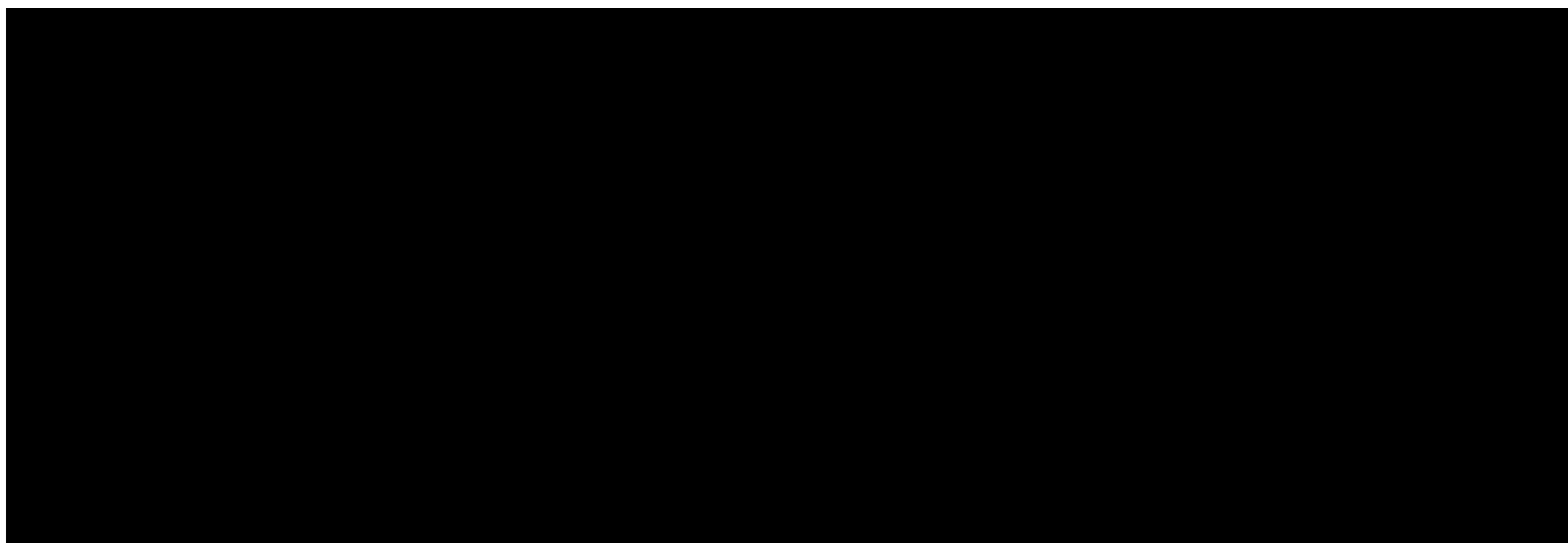


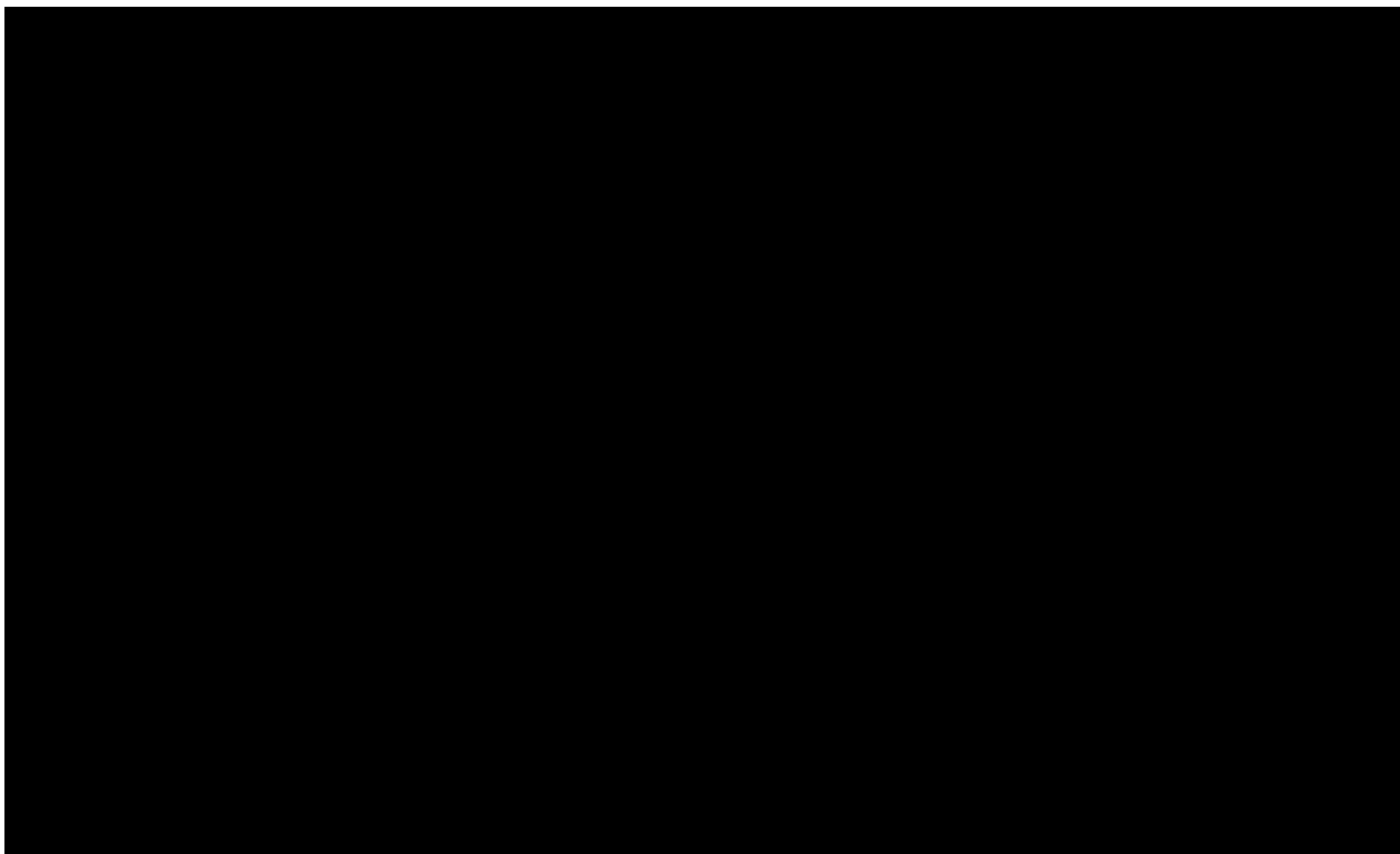


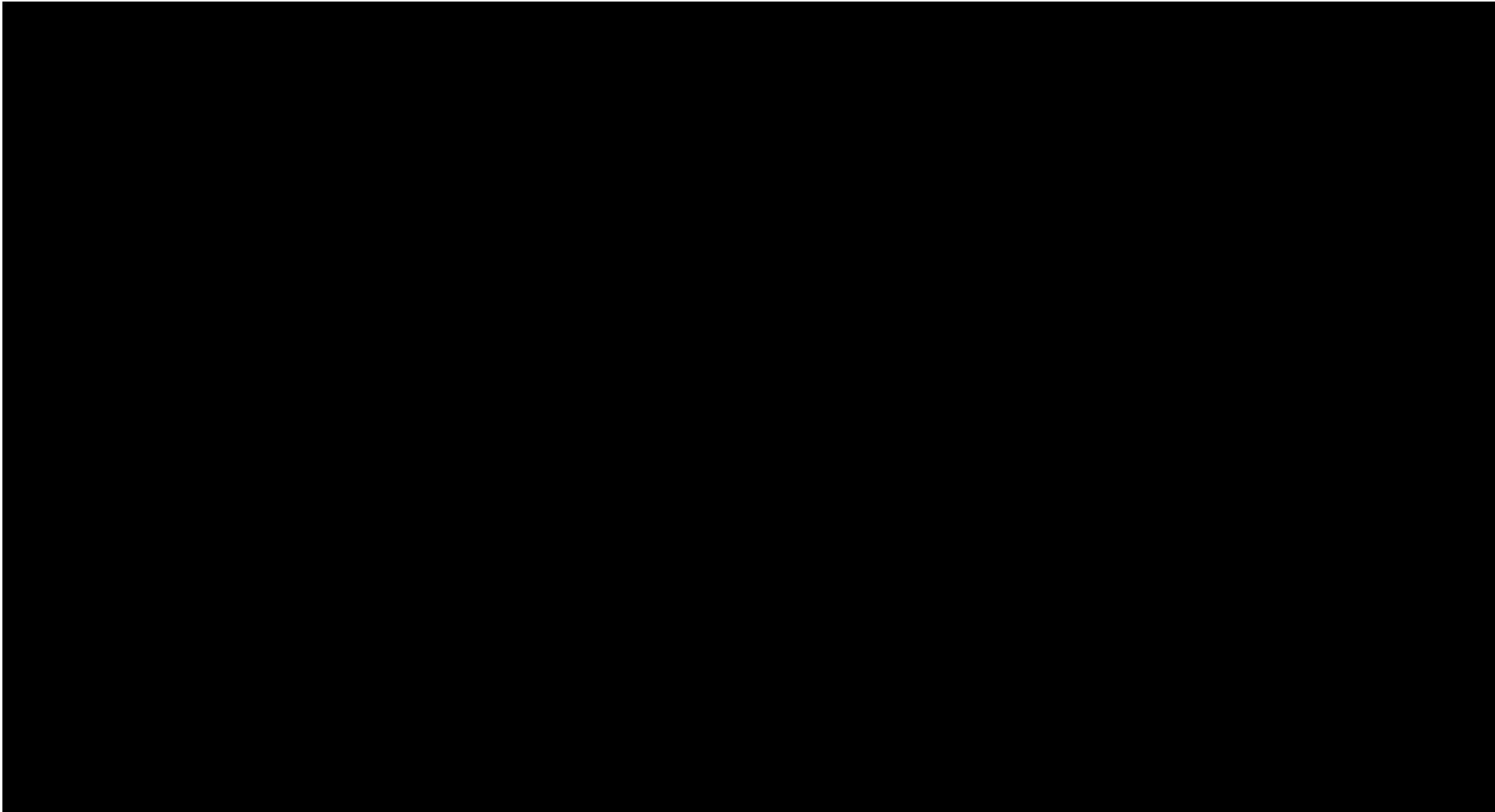




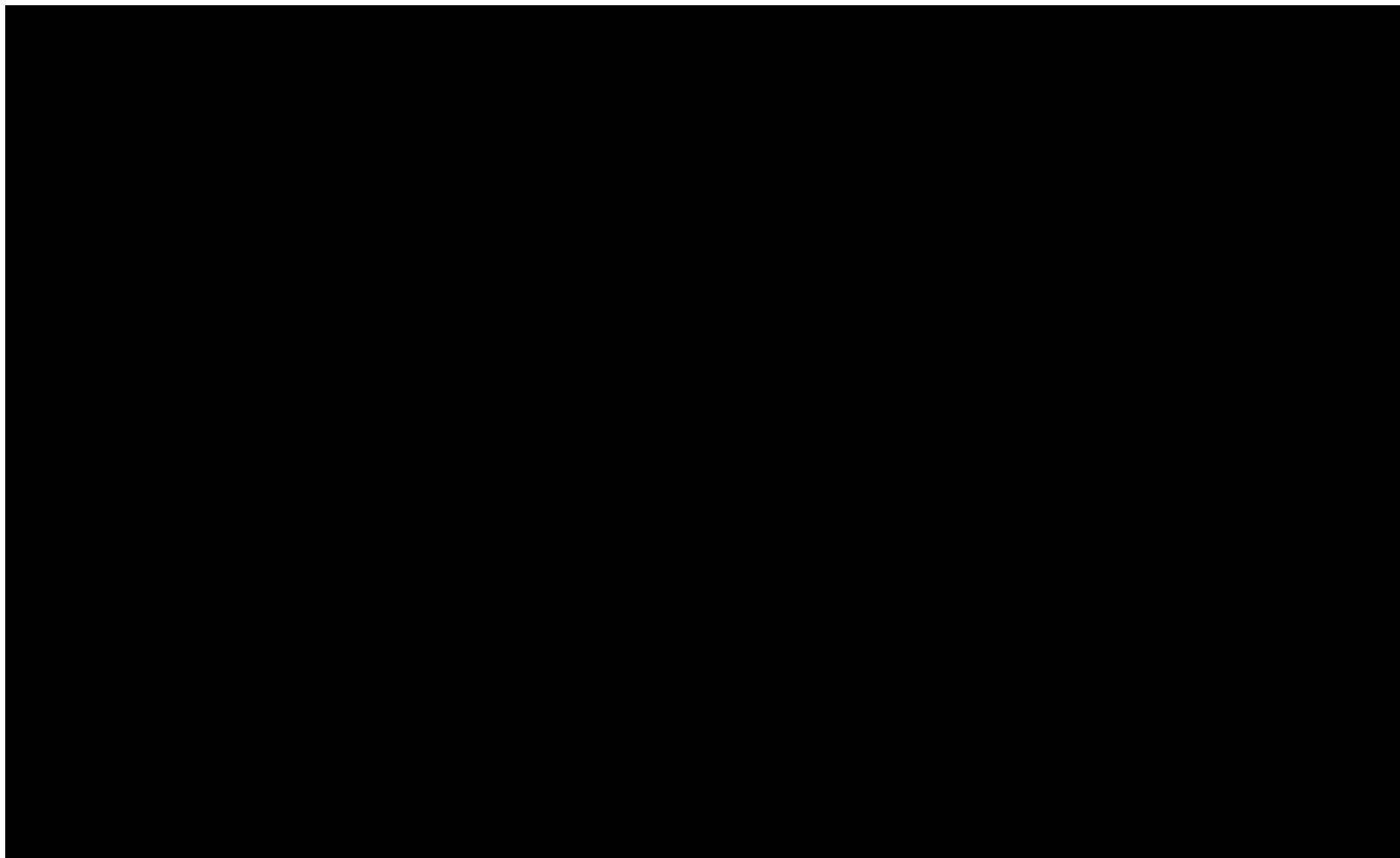


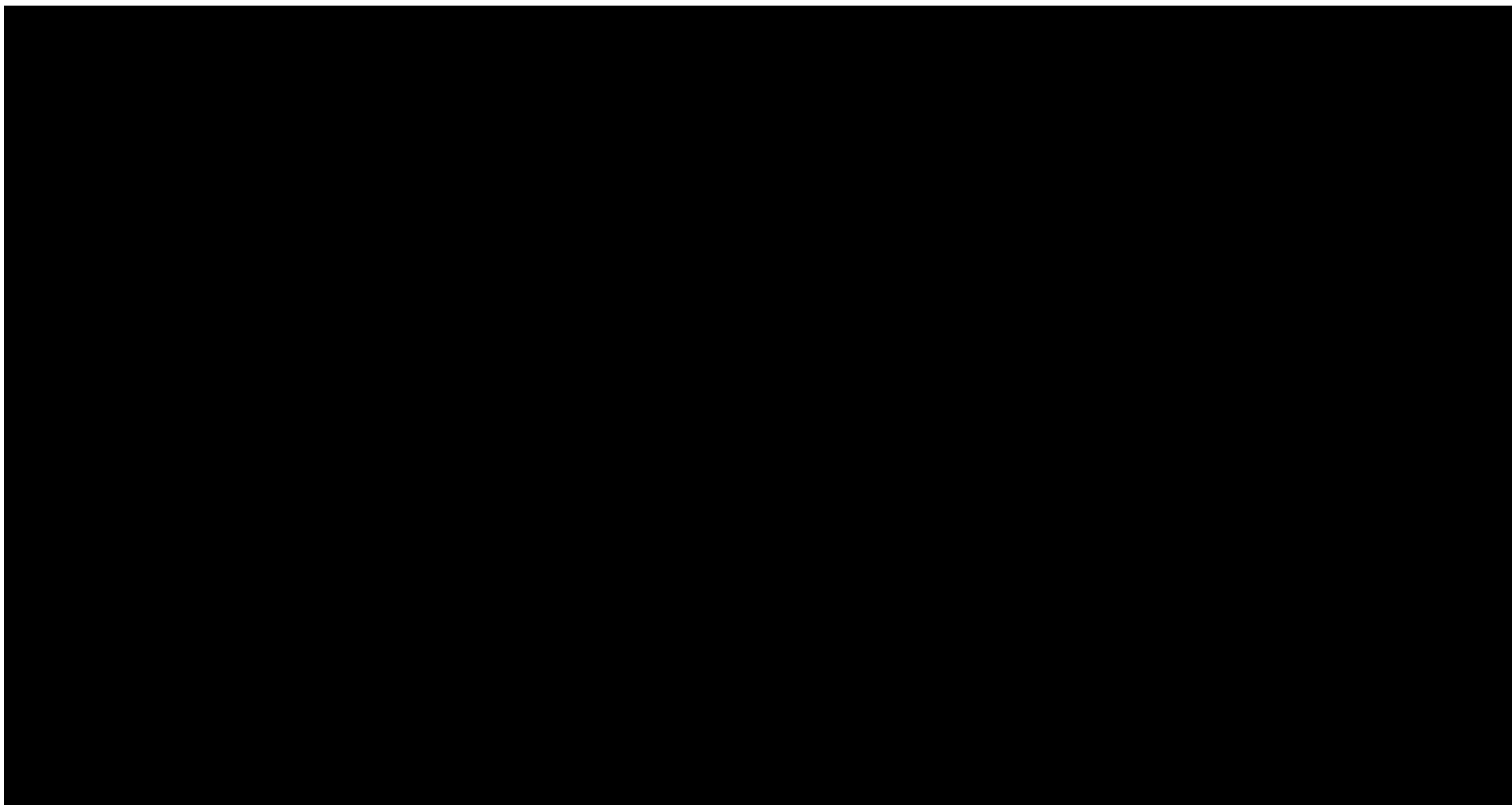




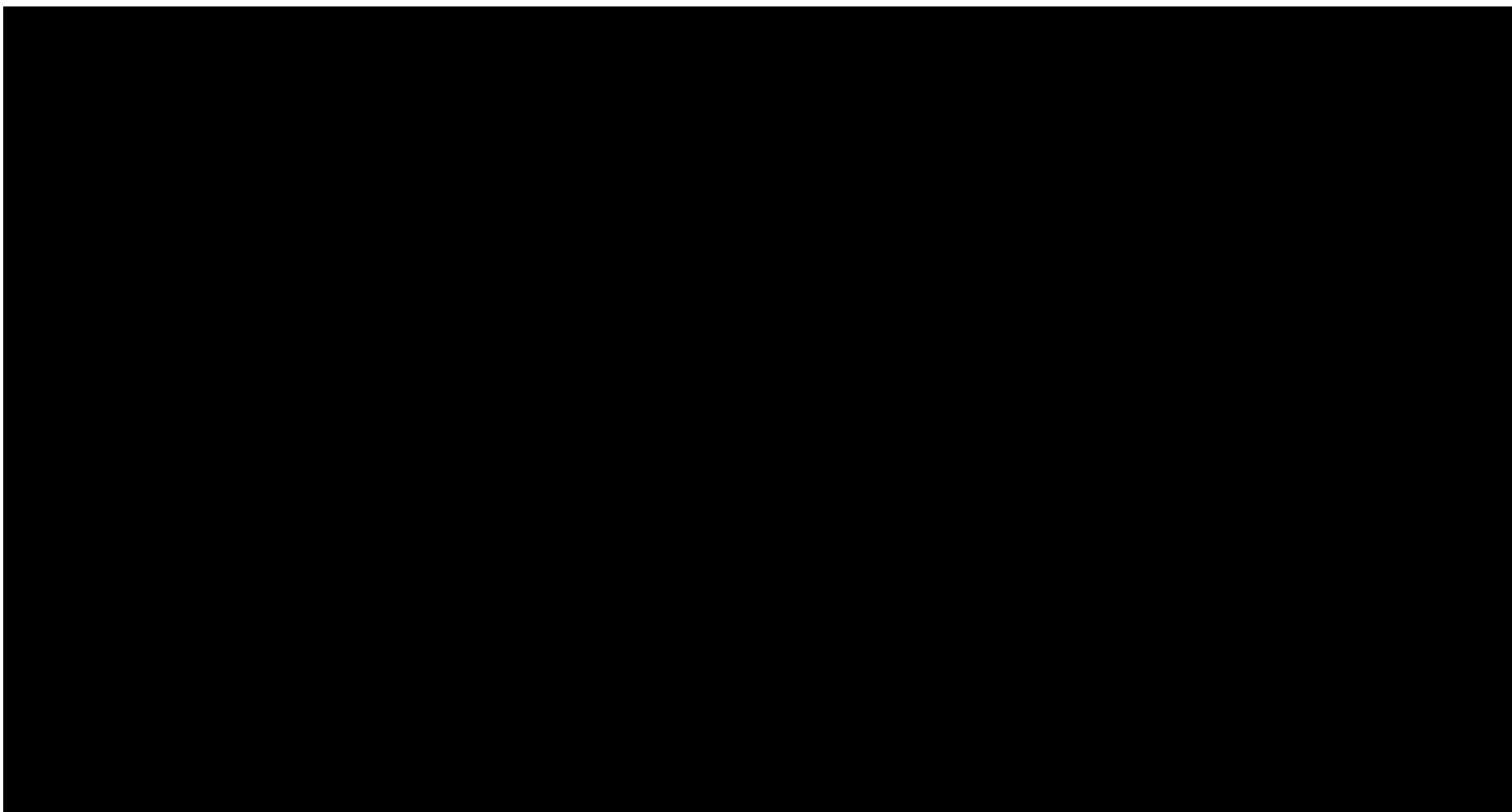


[Redacted text]

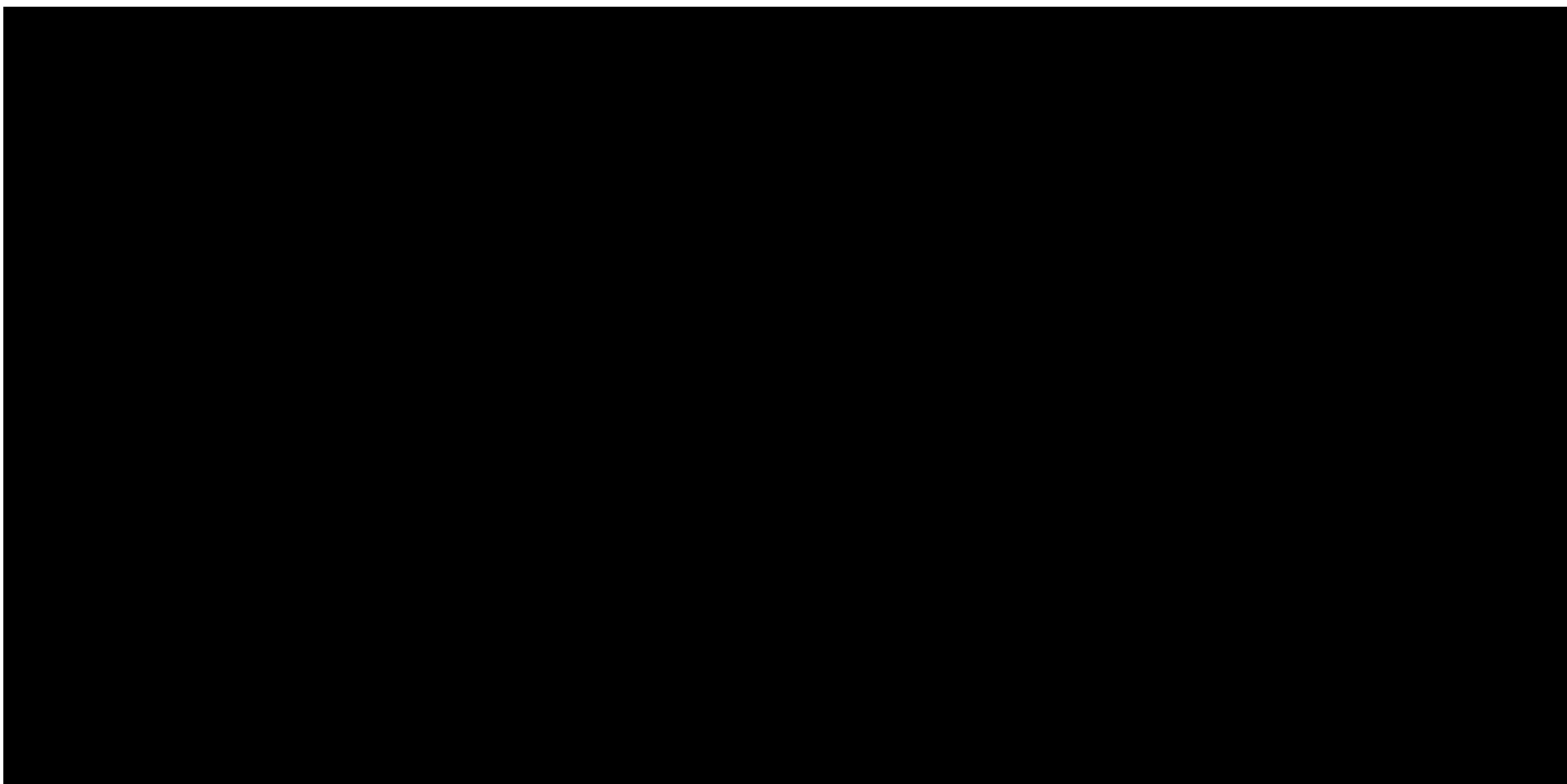




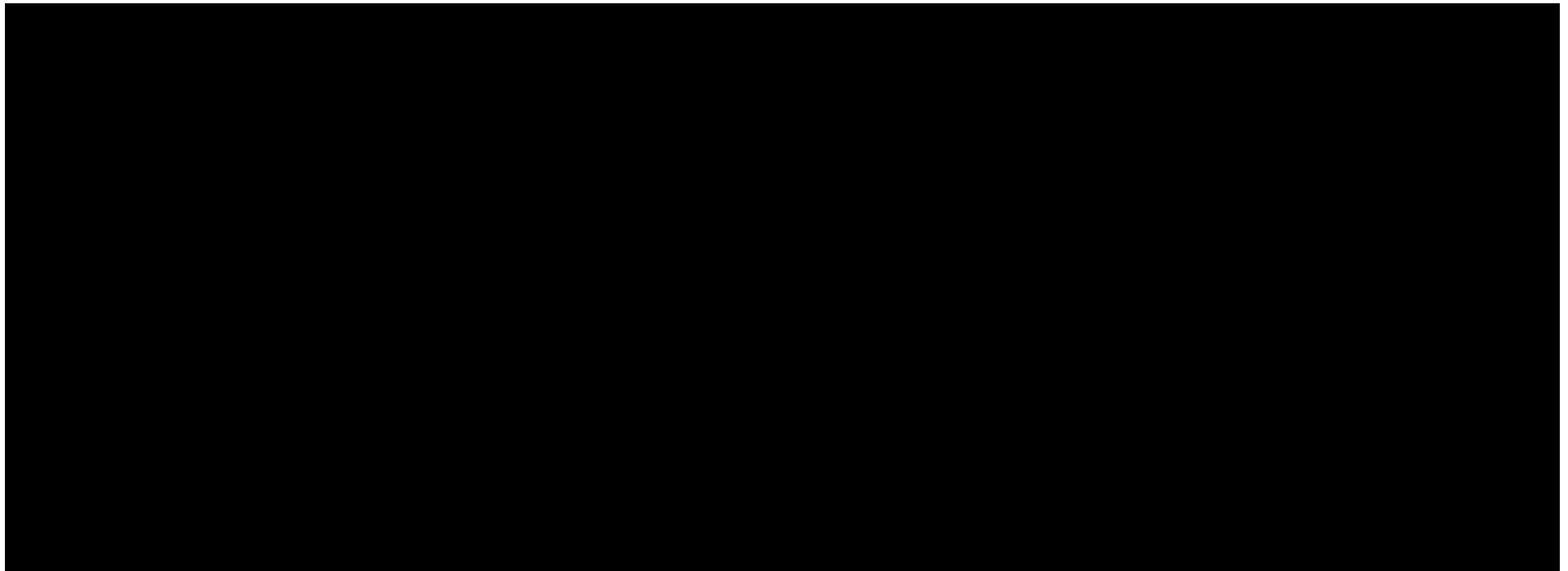
A thick, solid black horizontal bar used for redaction, positioned below the main content area and above the footer line.

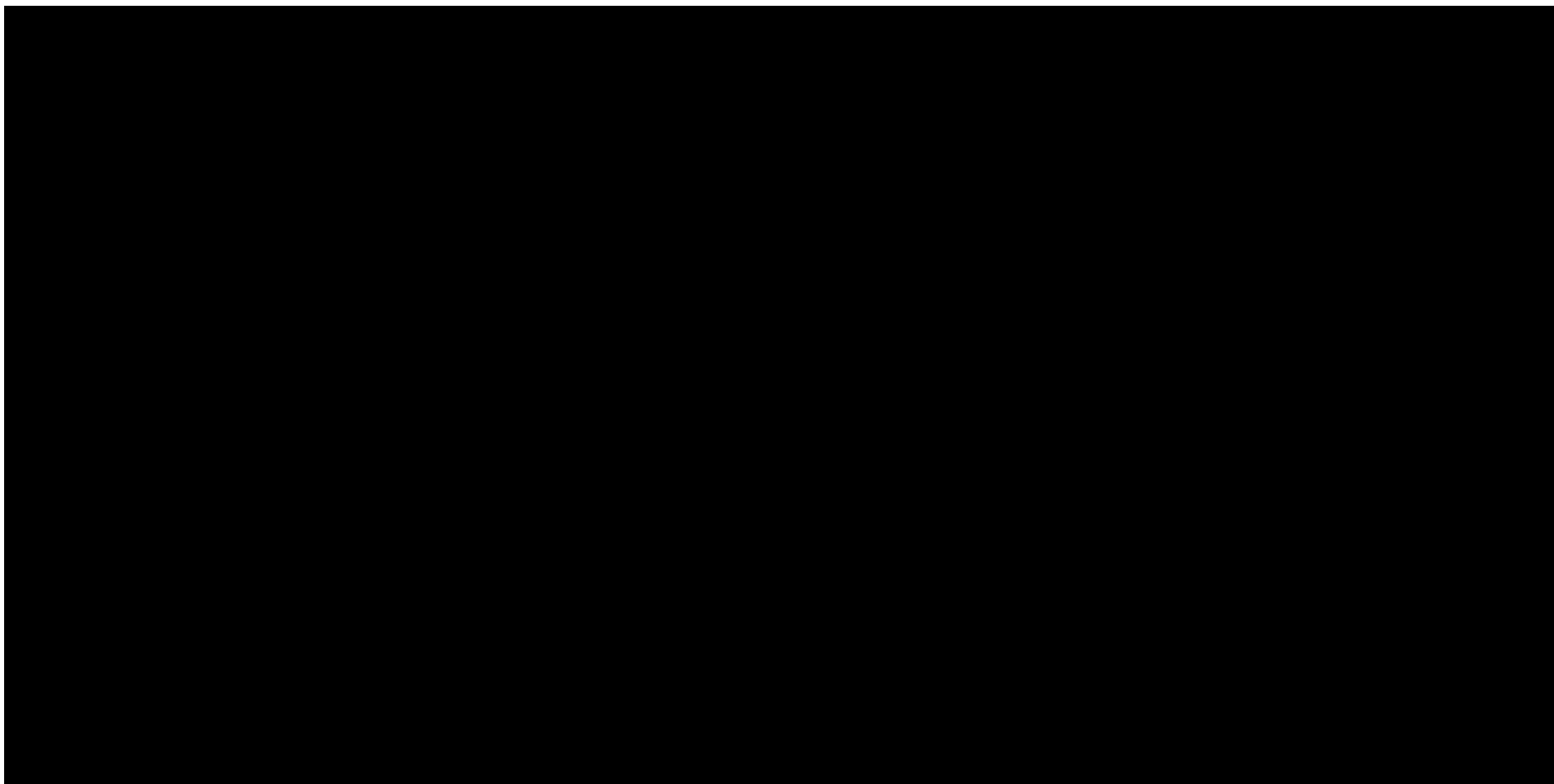


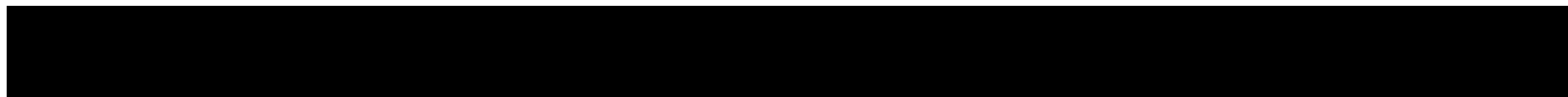
[Redacted text]

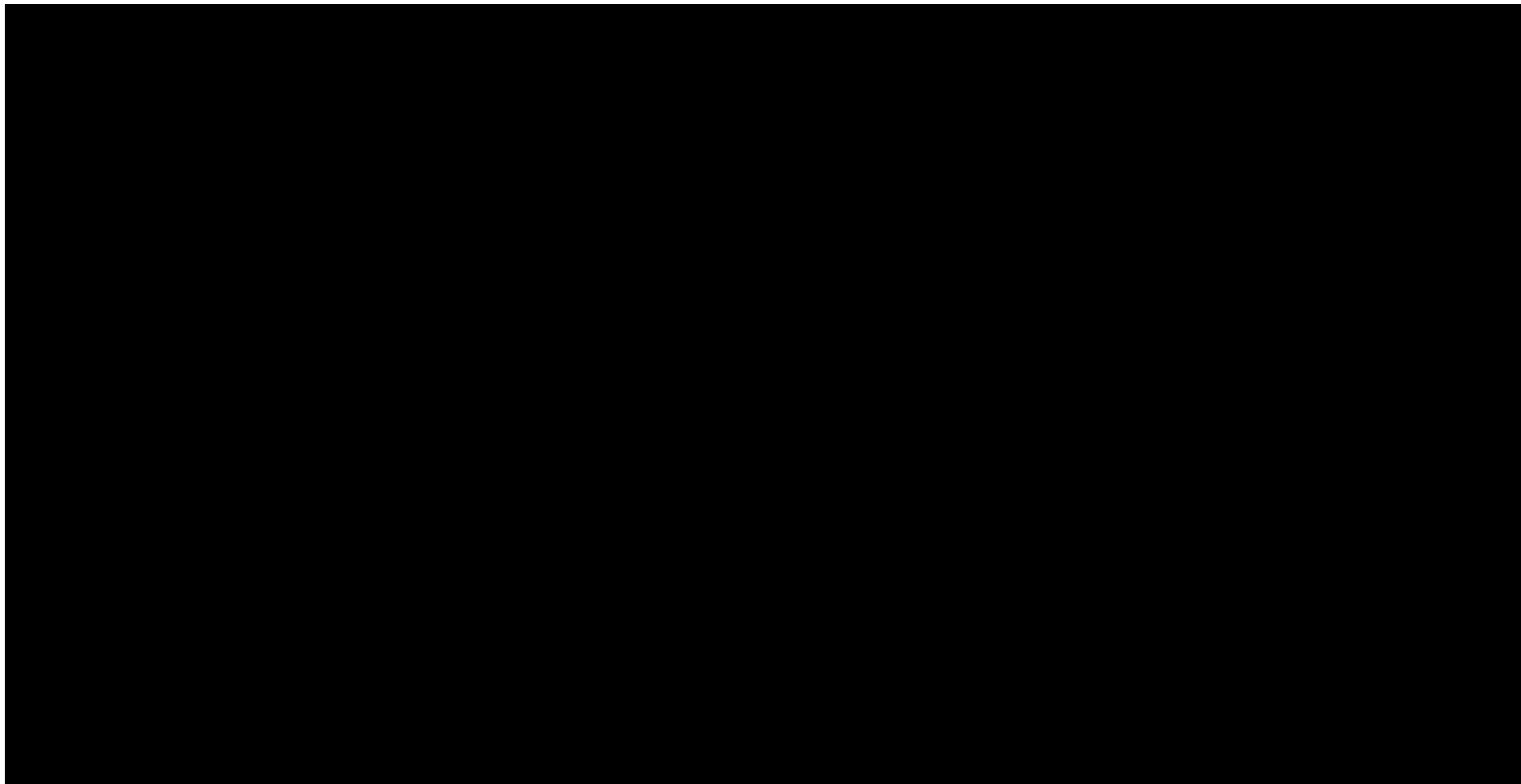


[Redacted text block]

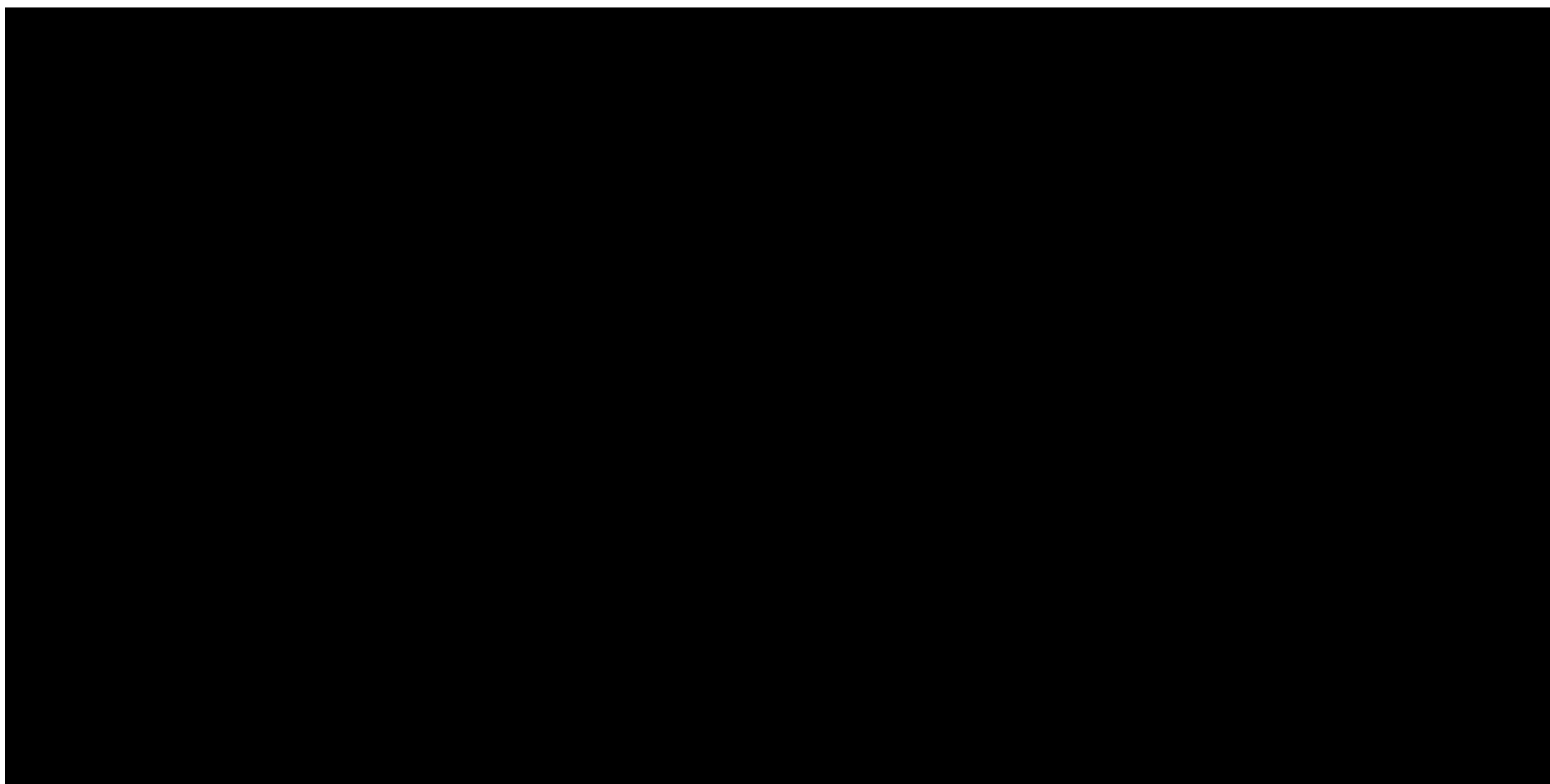




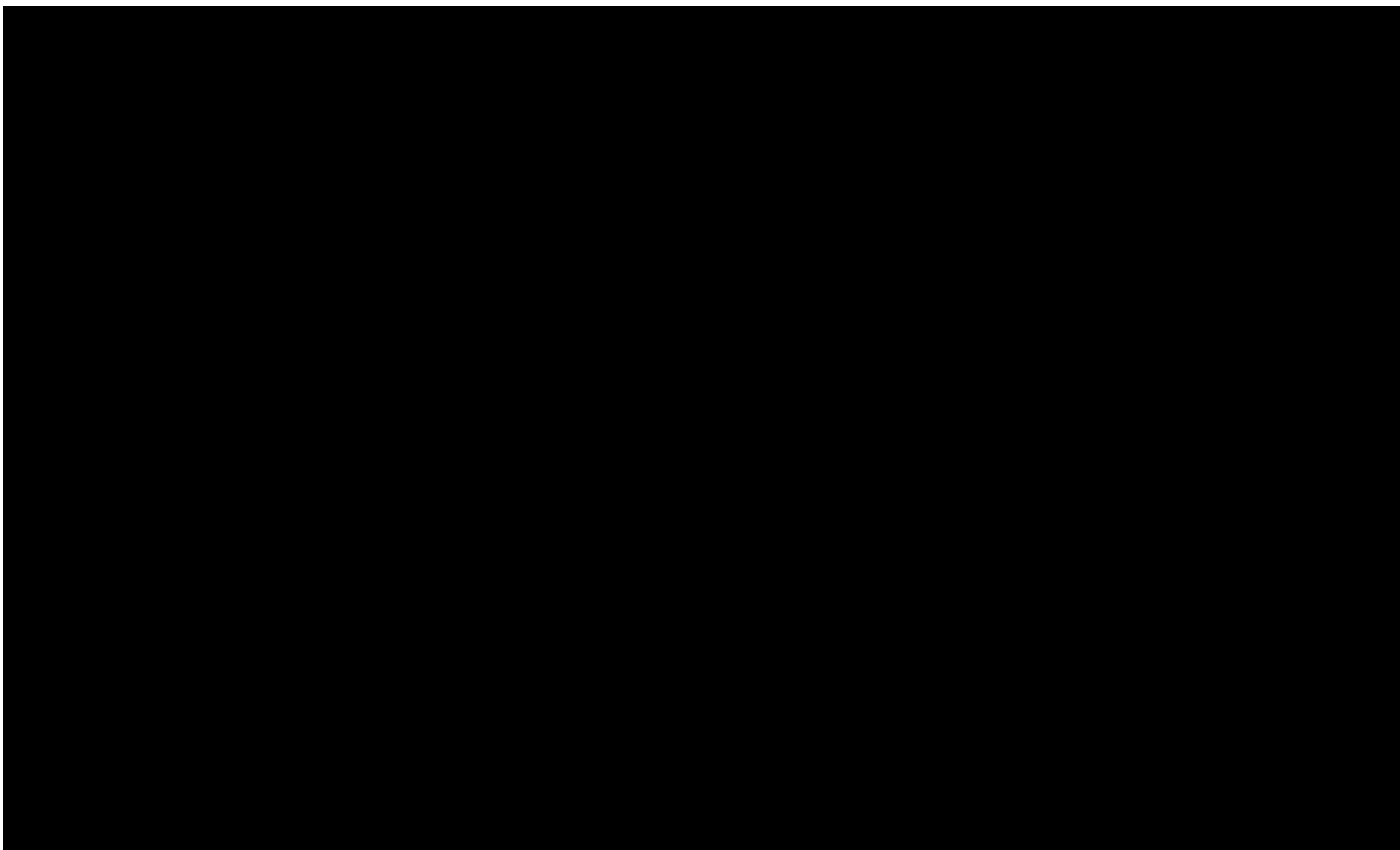


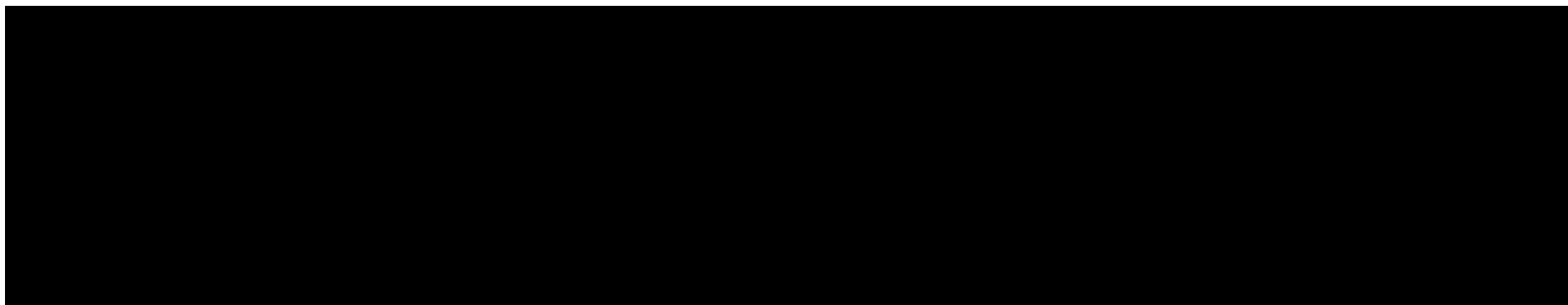


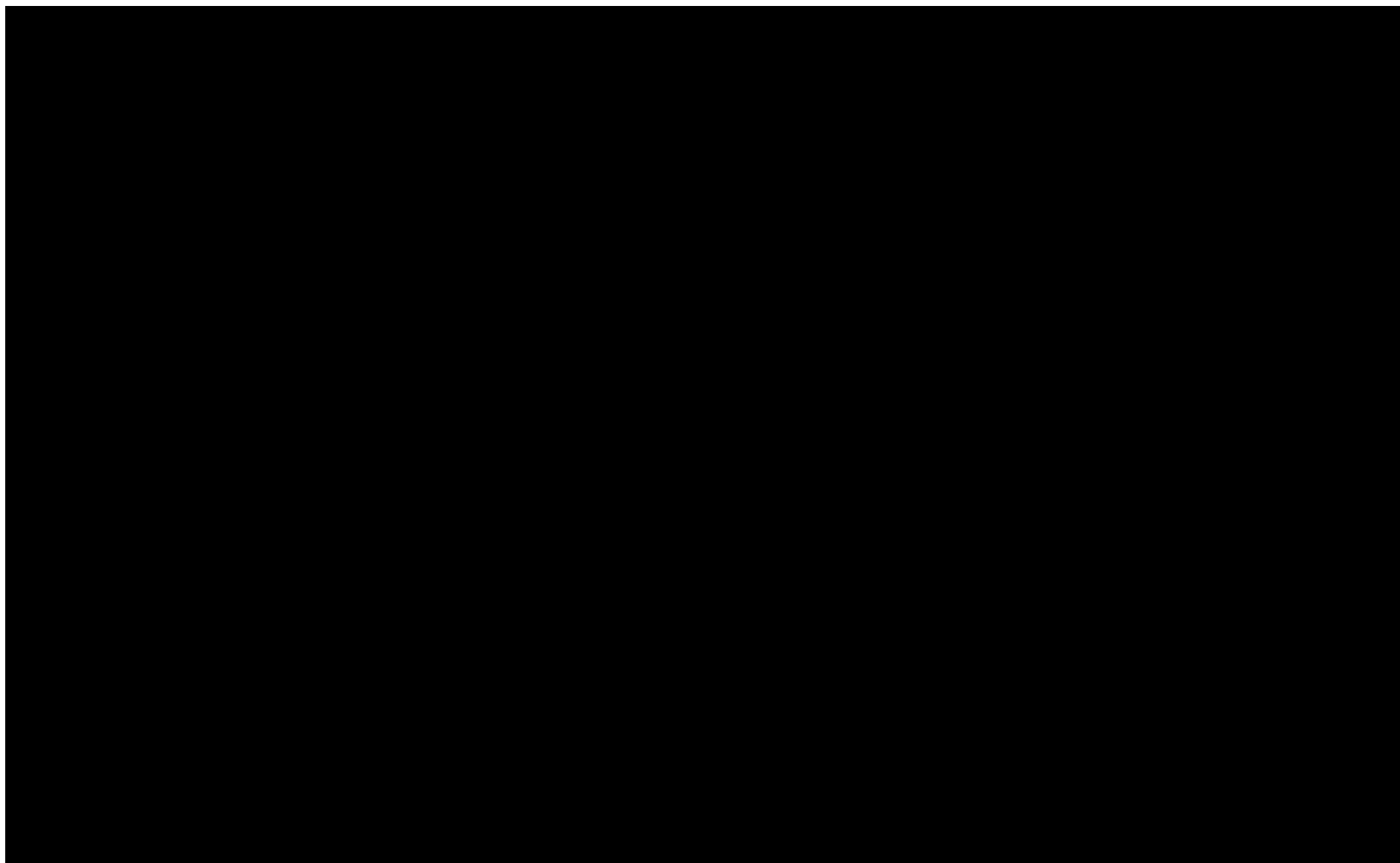
[Redacted text]

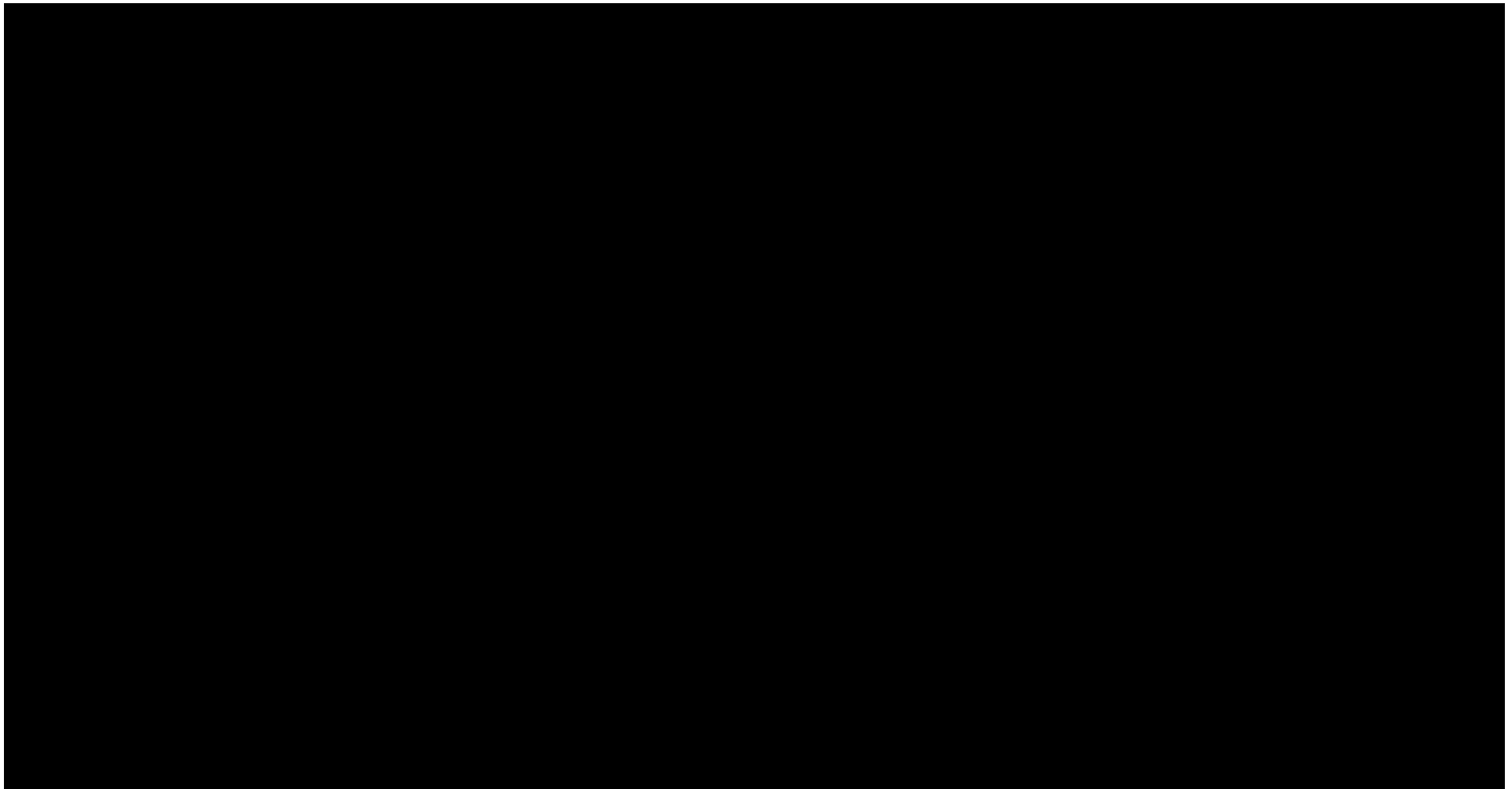




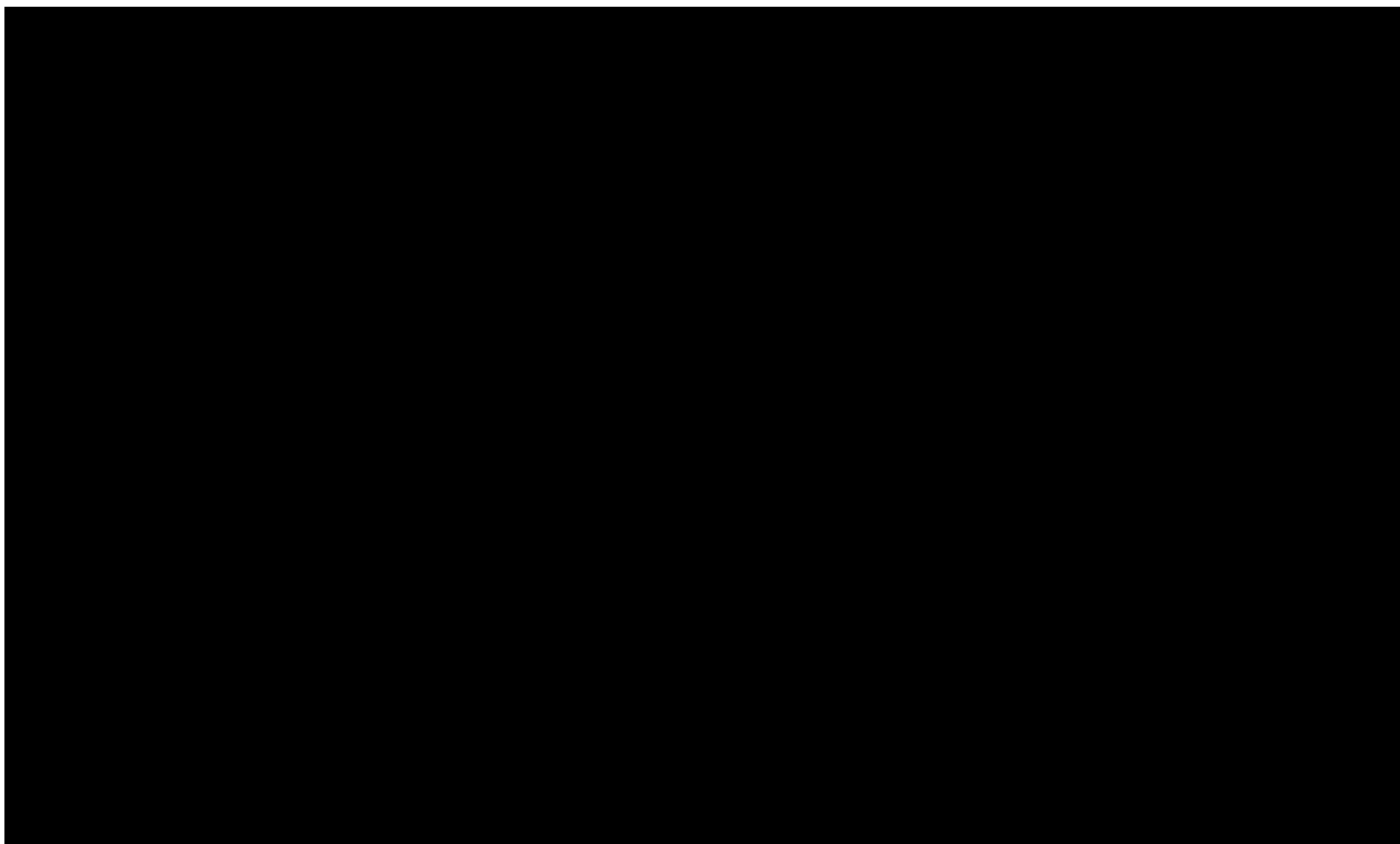


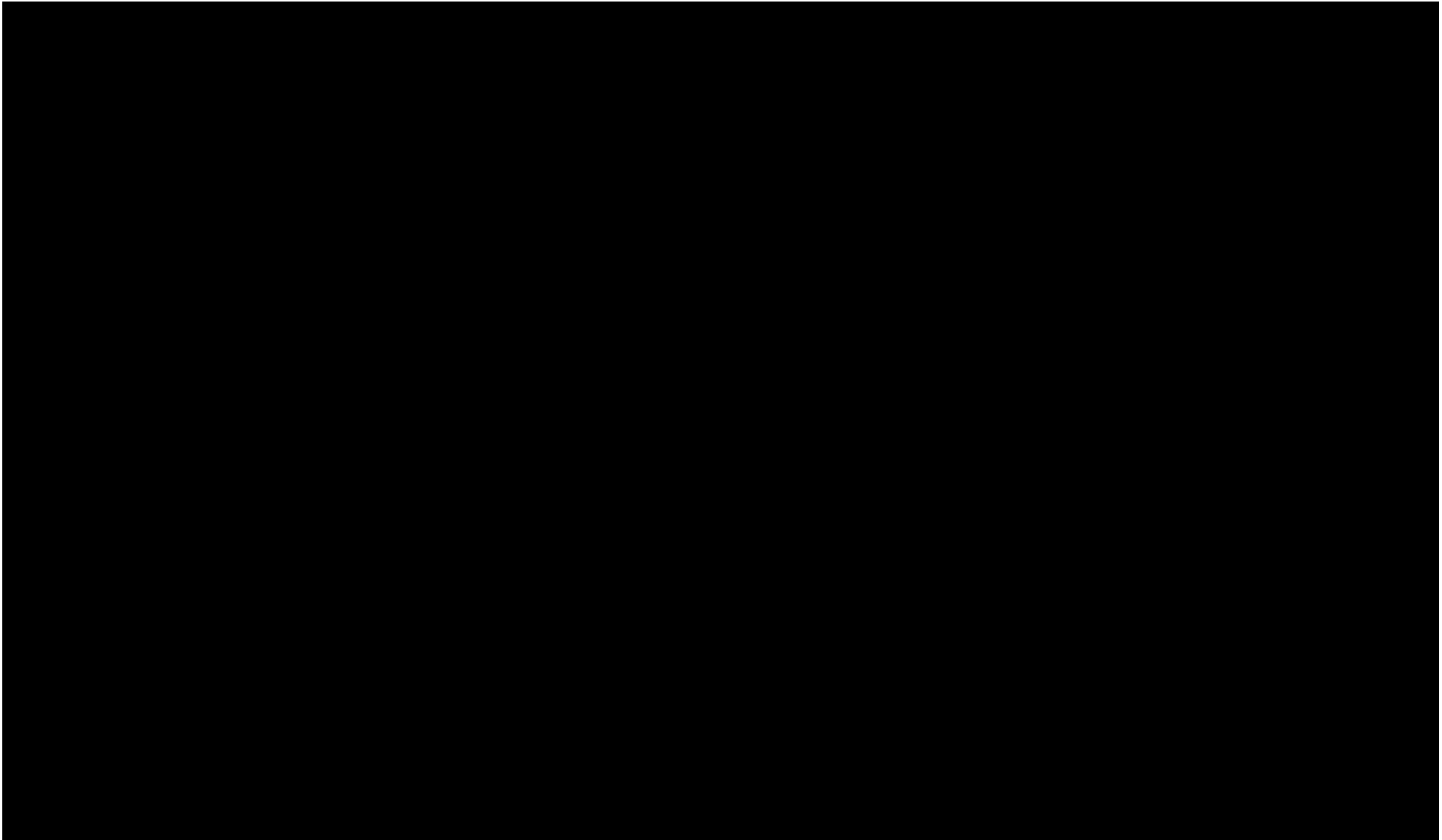


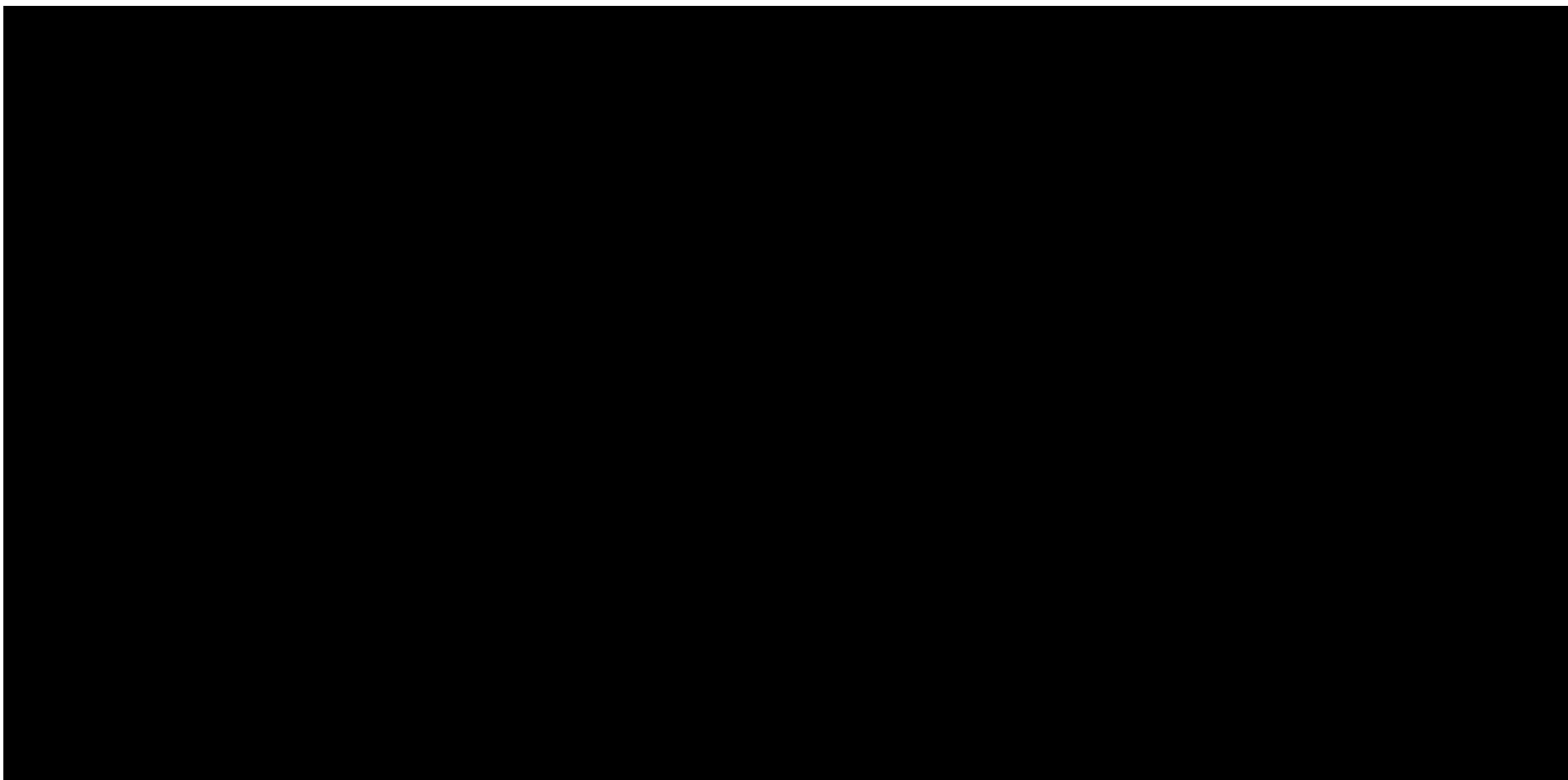


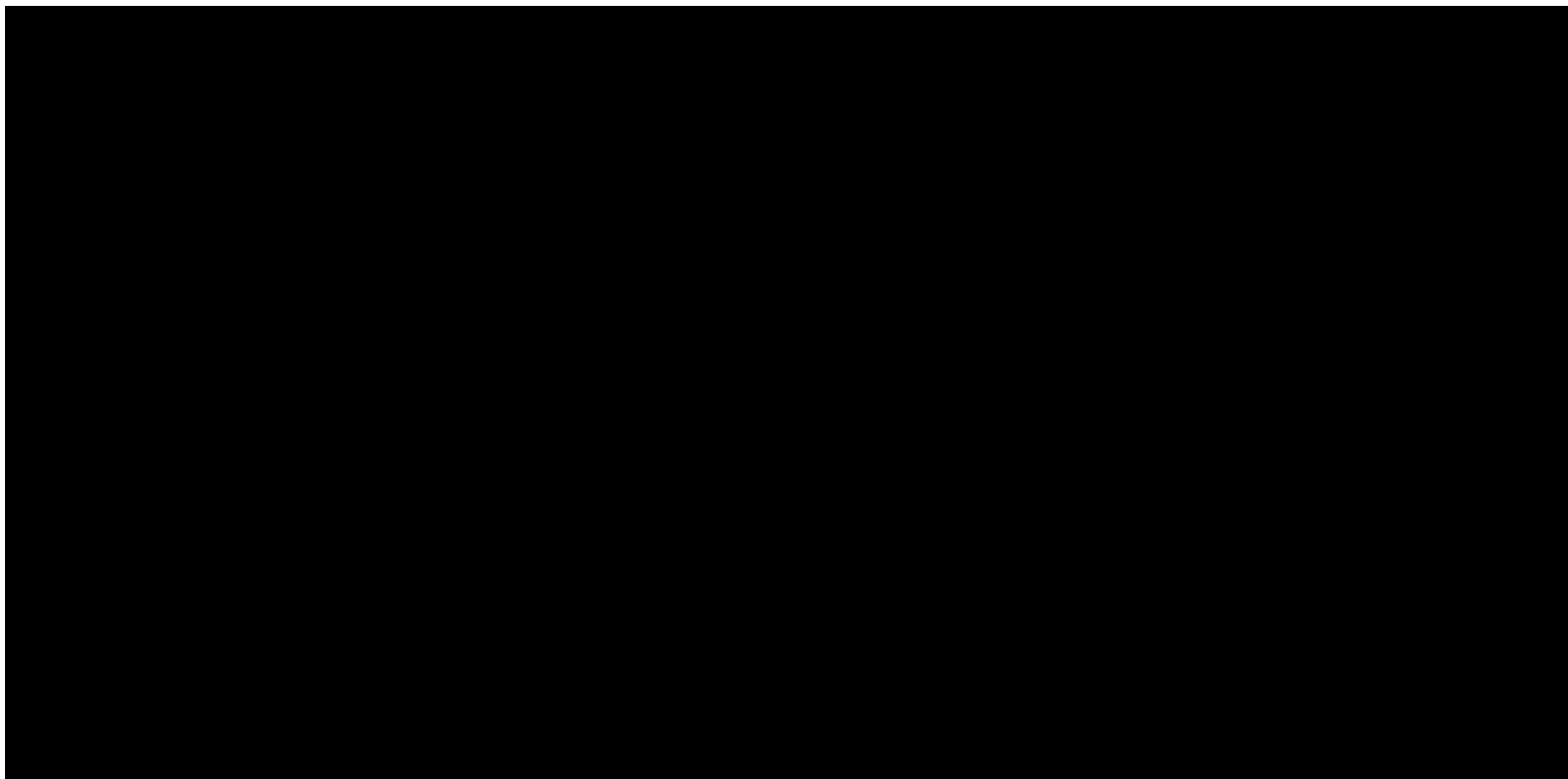


[Redacted text]

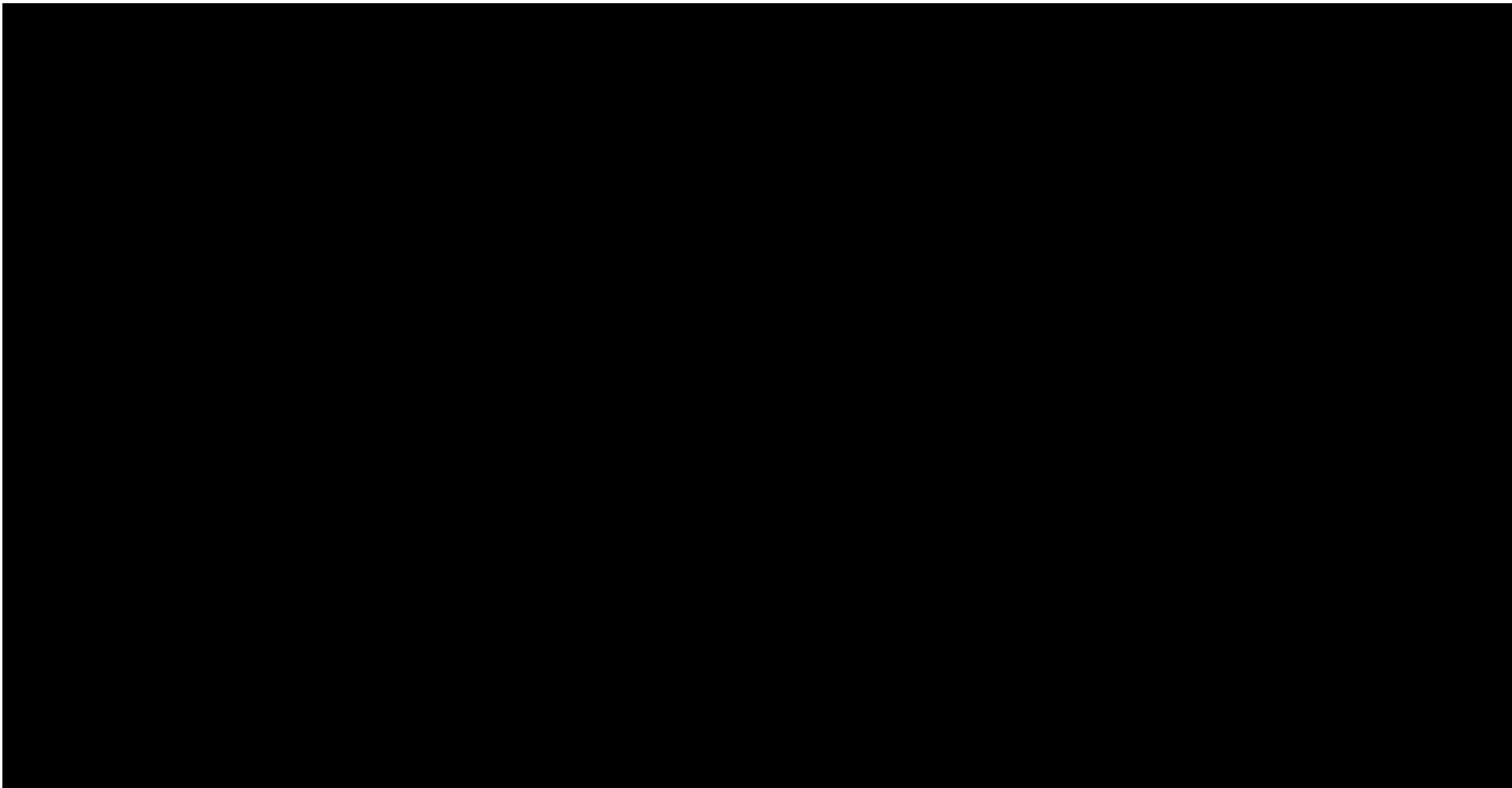






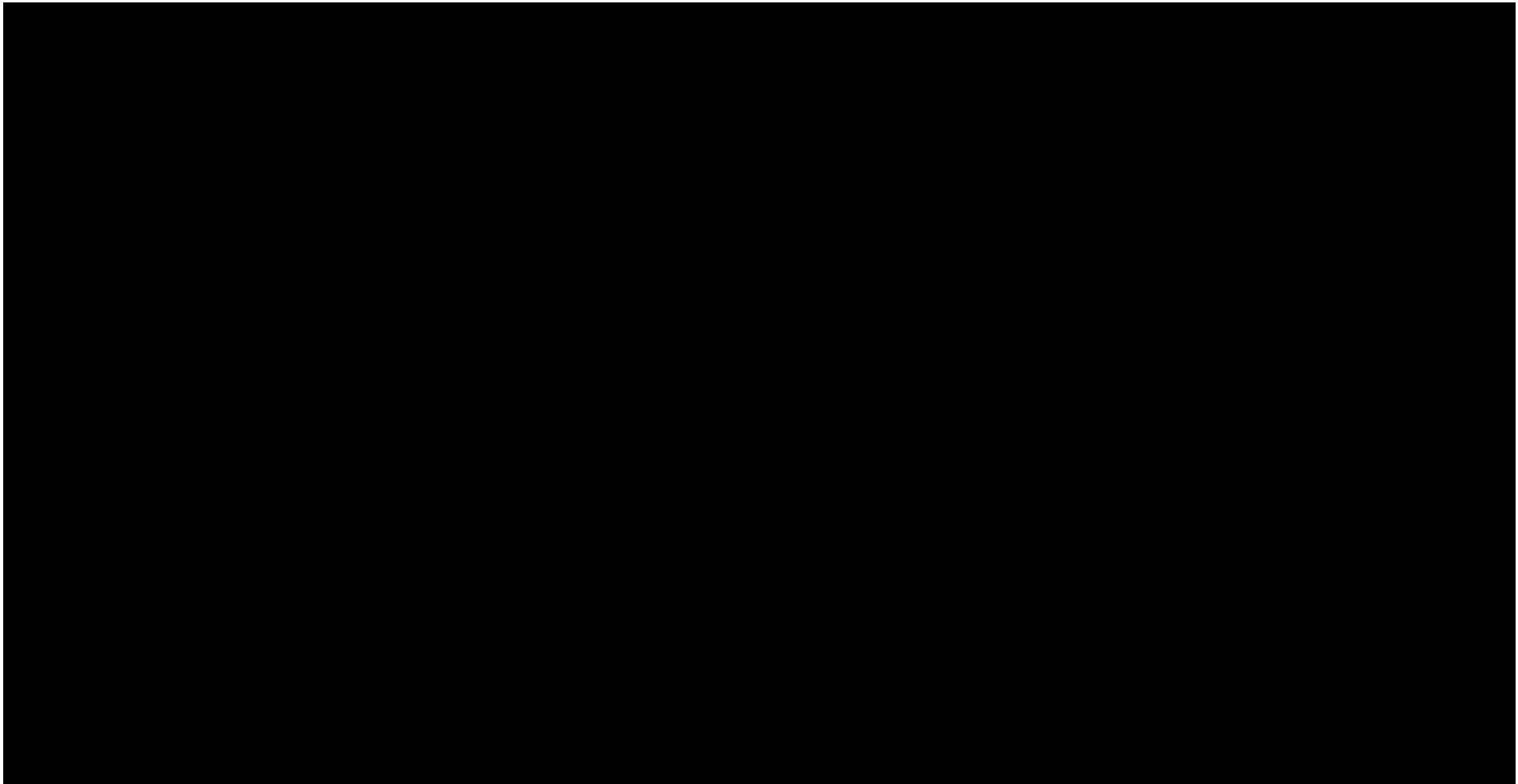


A thick, solid black horizontal bar used for redaction, positioned below the main content area and above the footer line.

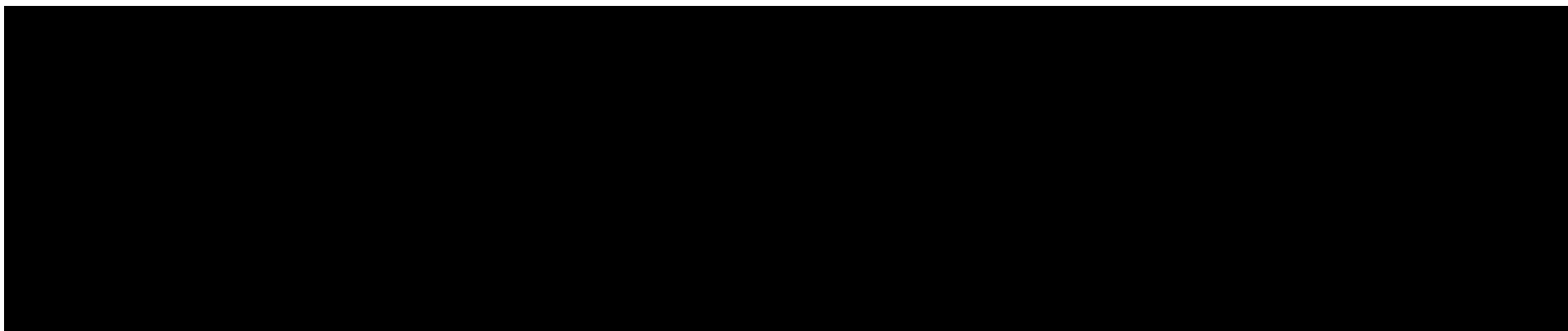
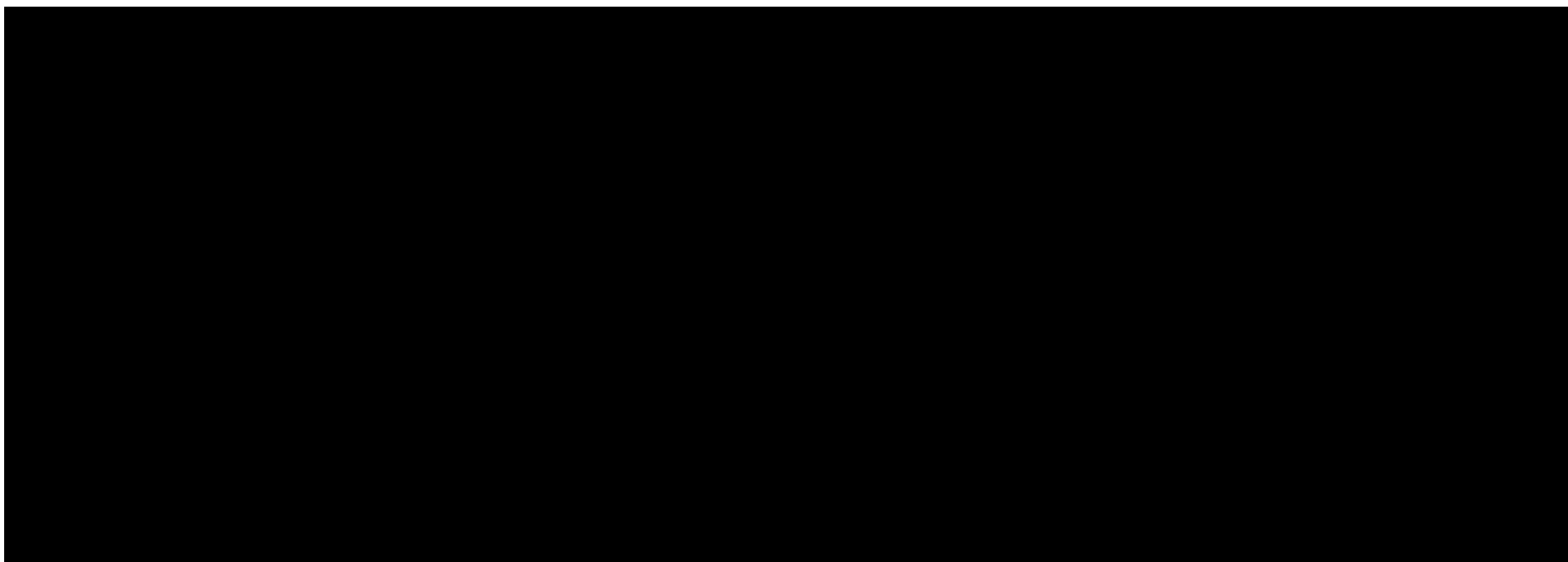


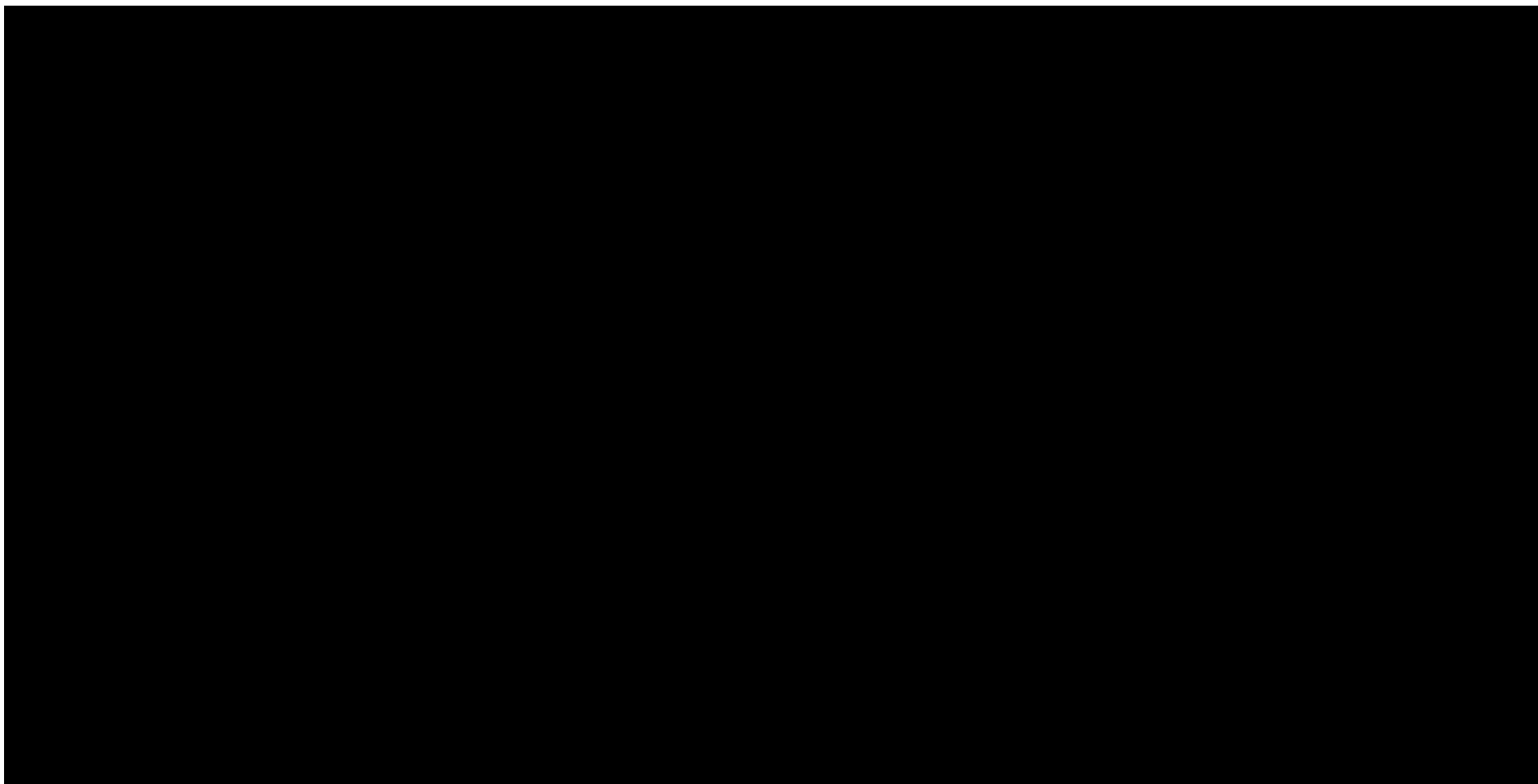
[Redacted text block]

[Redacted text block]

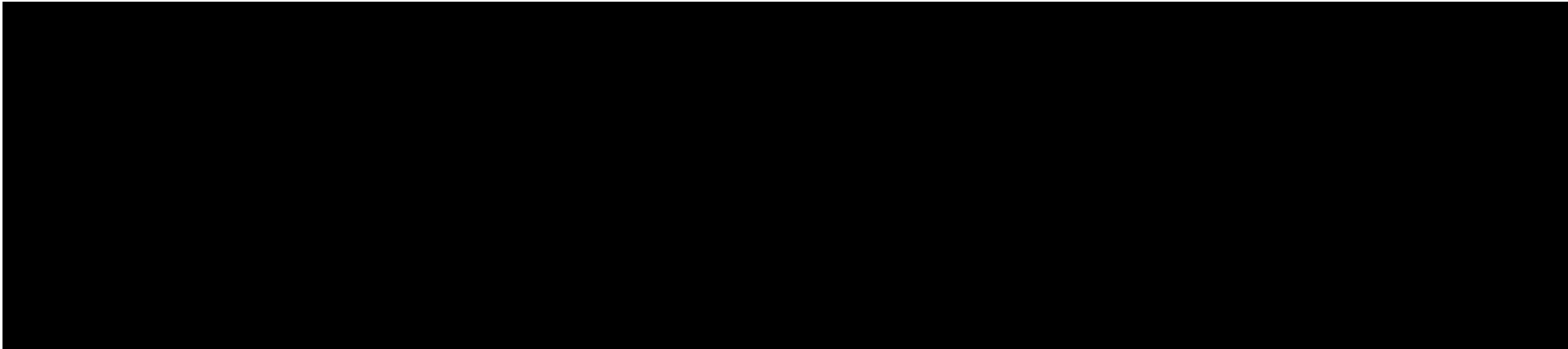


[Redacted text]









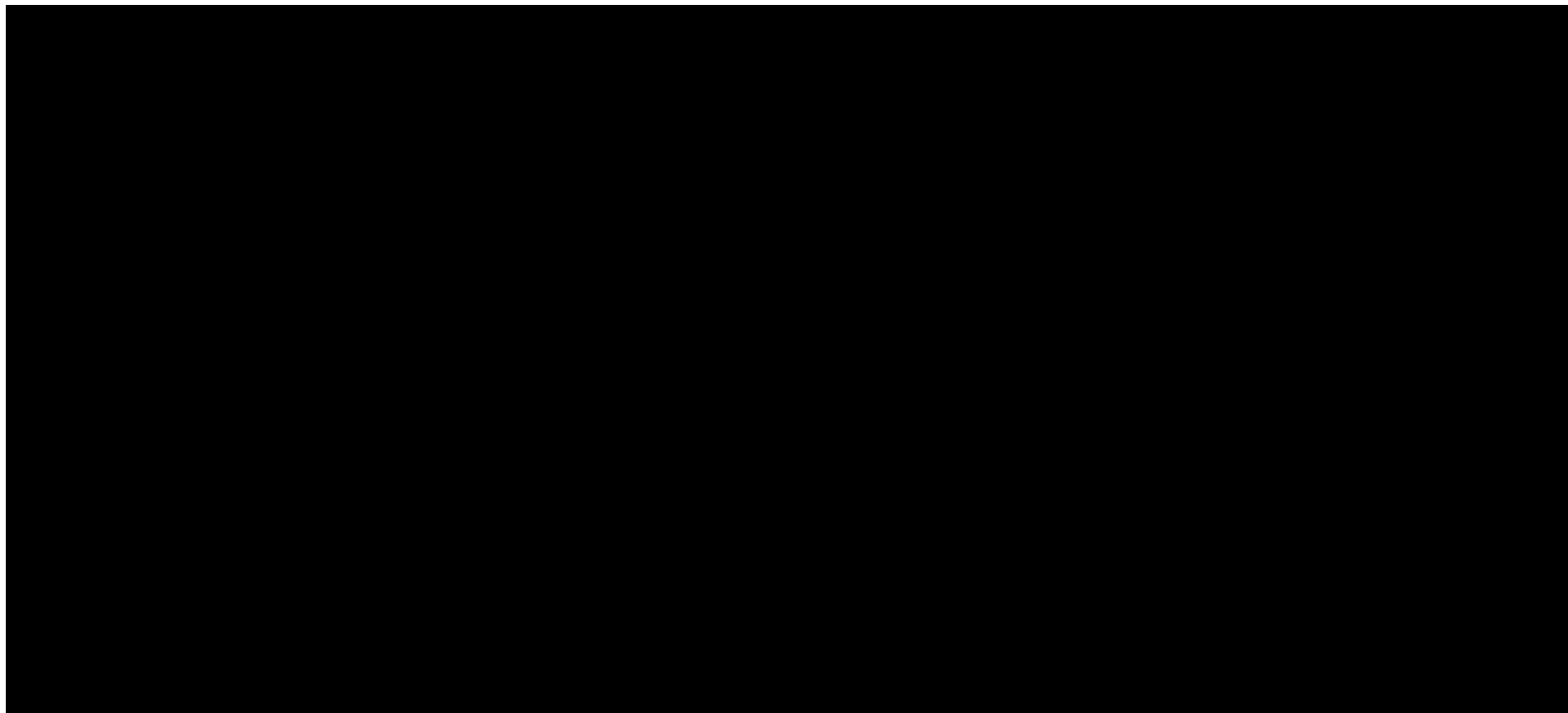
[Redacted text]

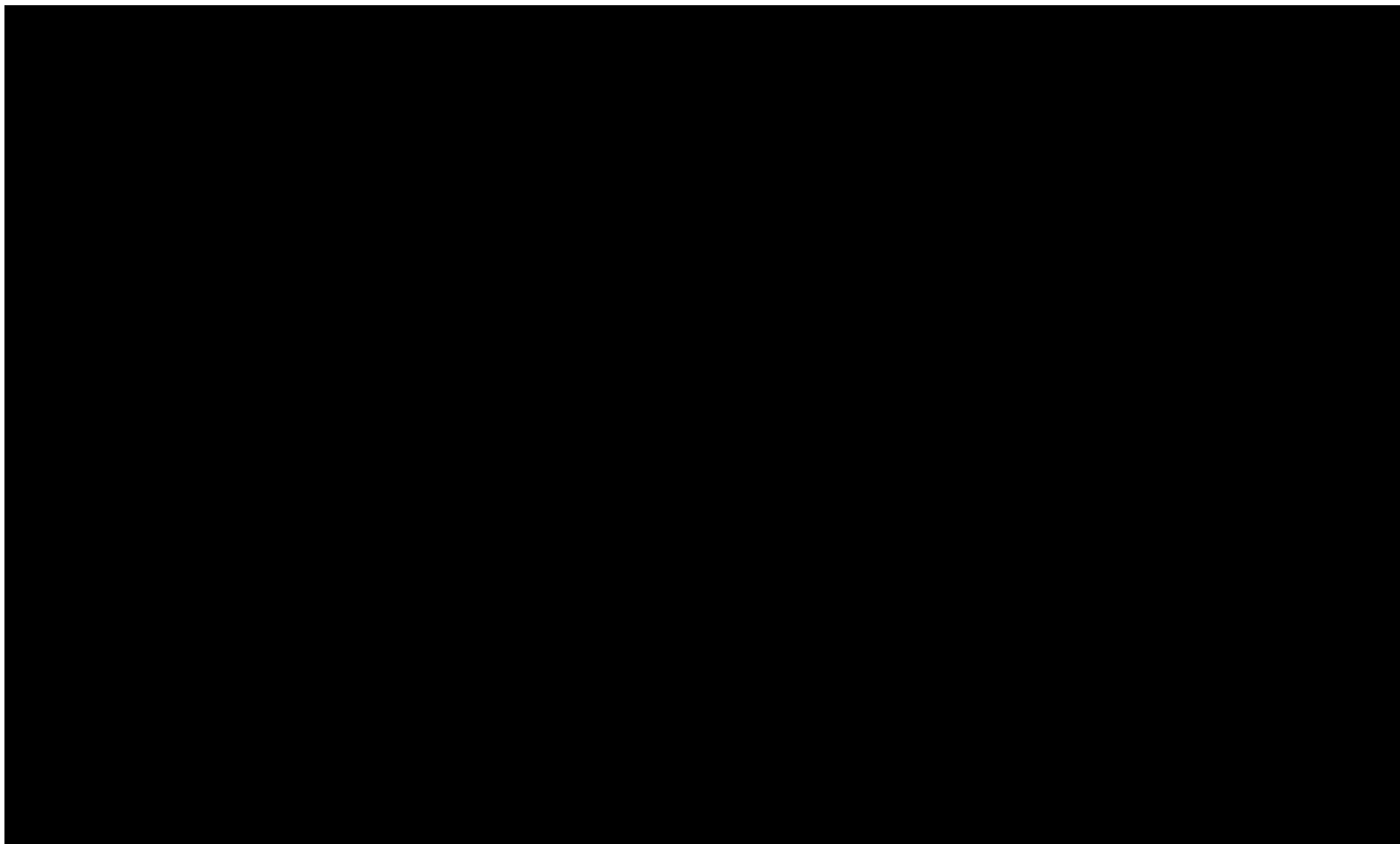
[Redacted text]

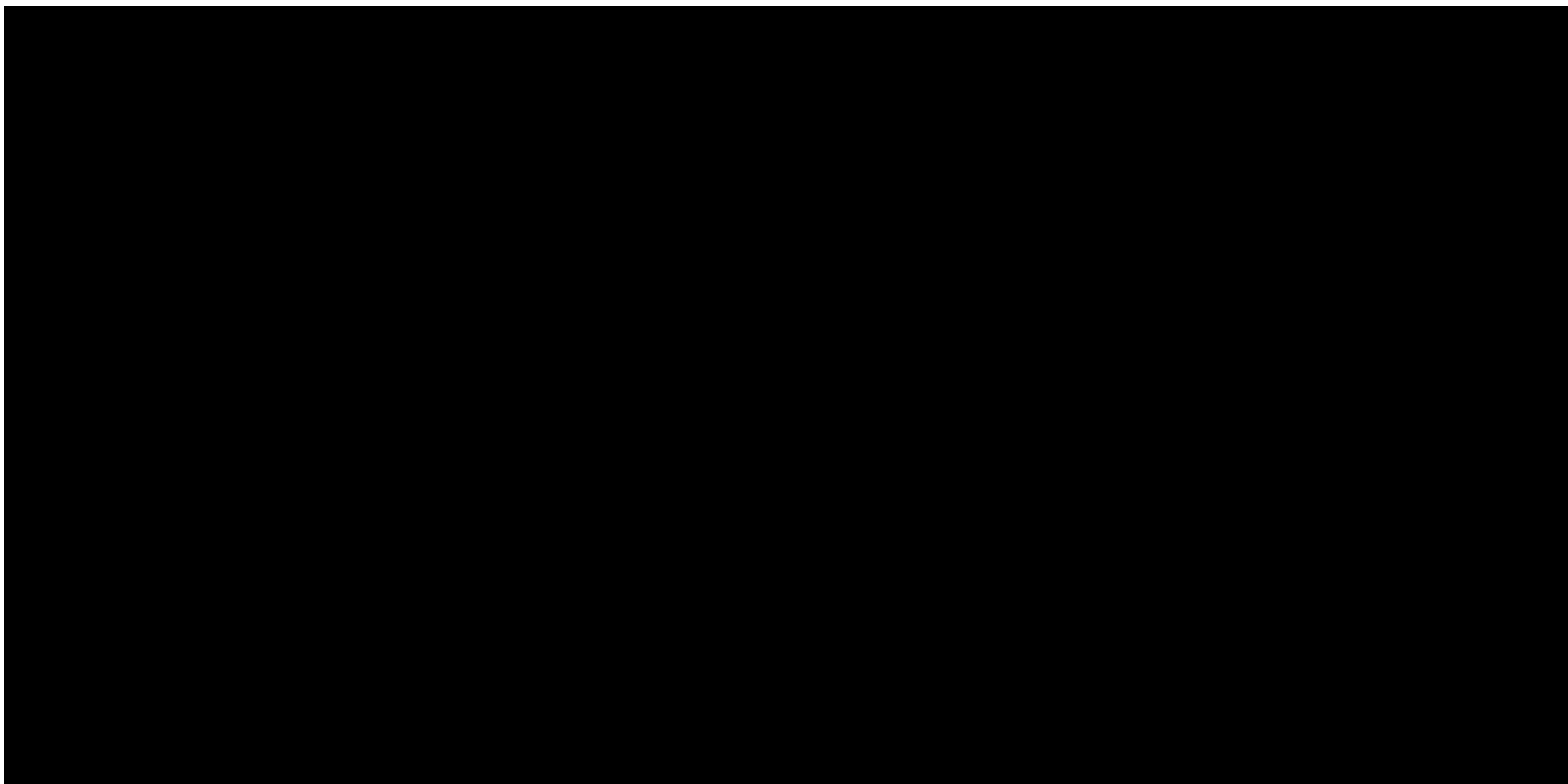
[Redacted text]

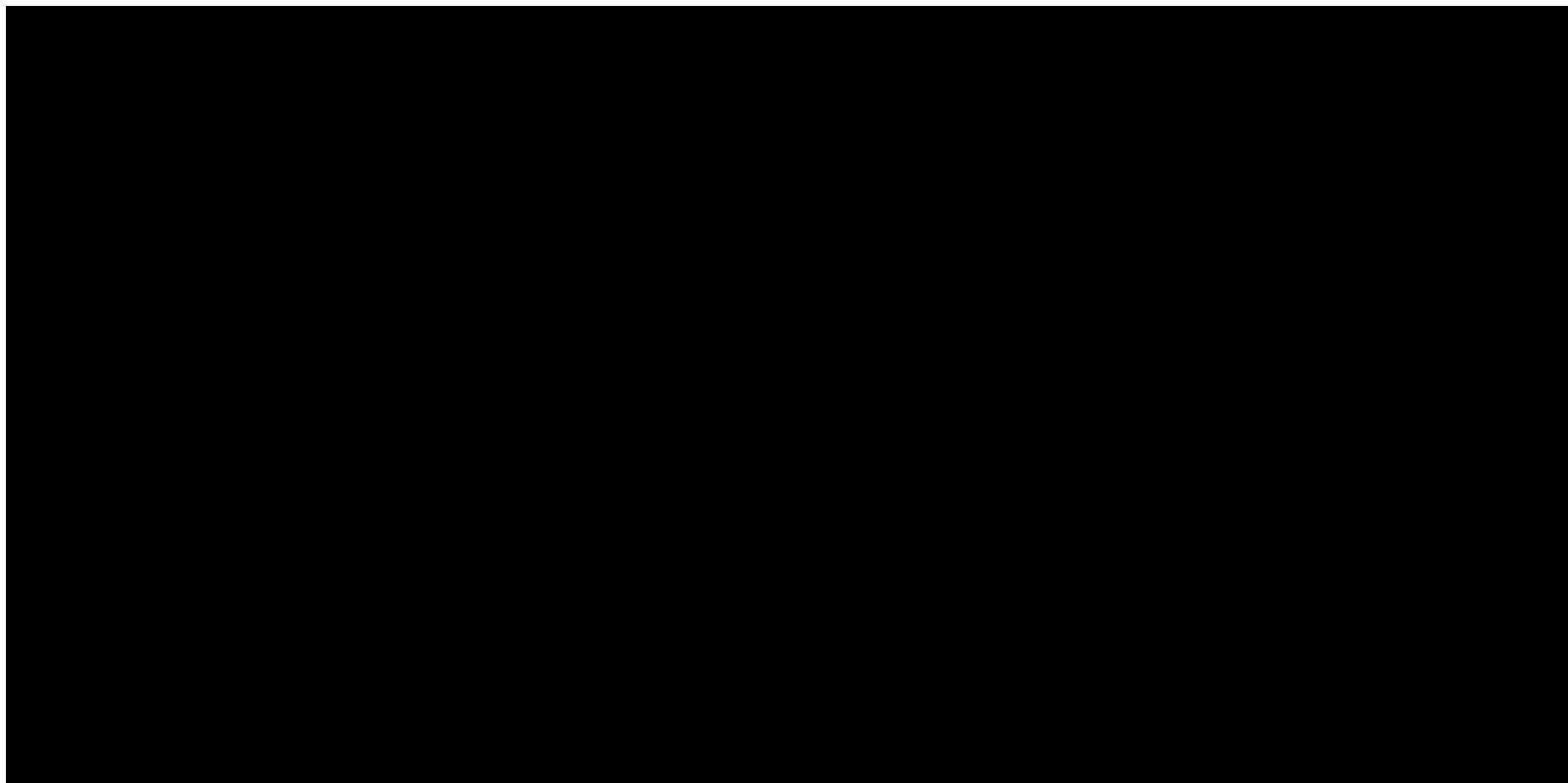
[Redacted text]

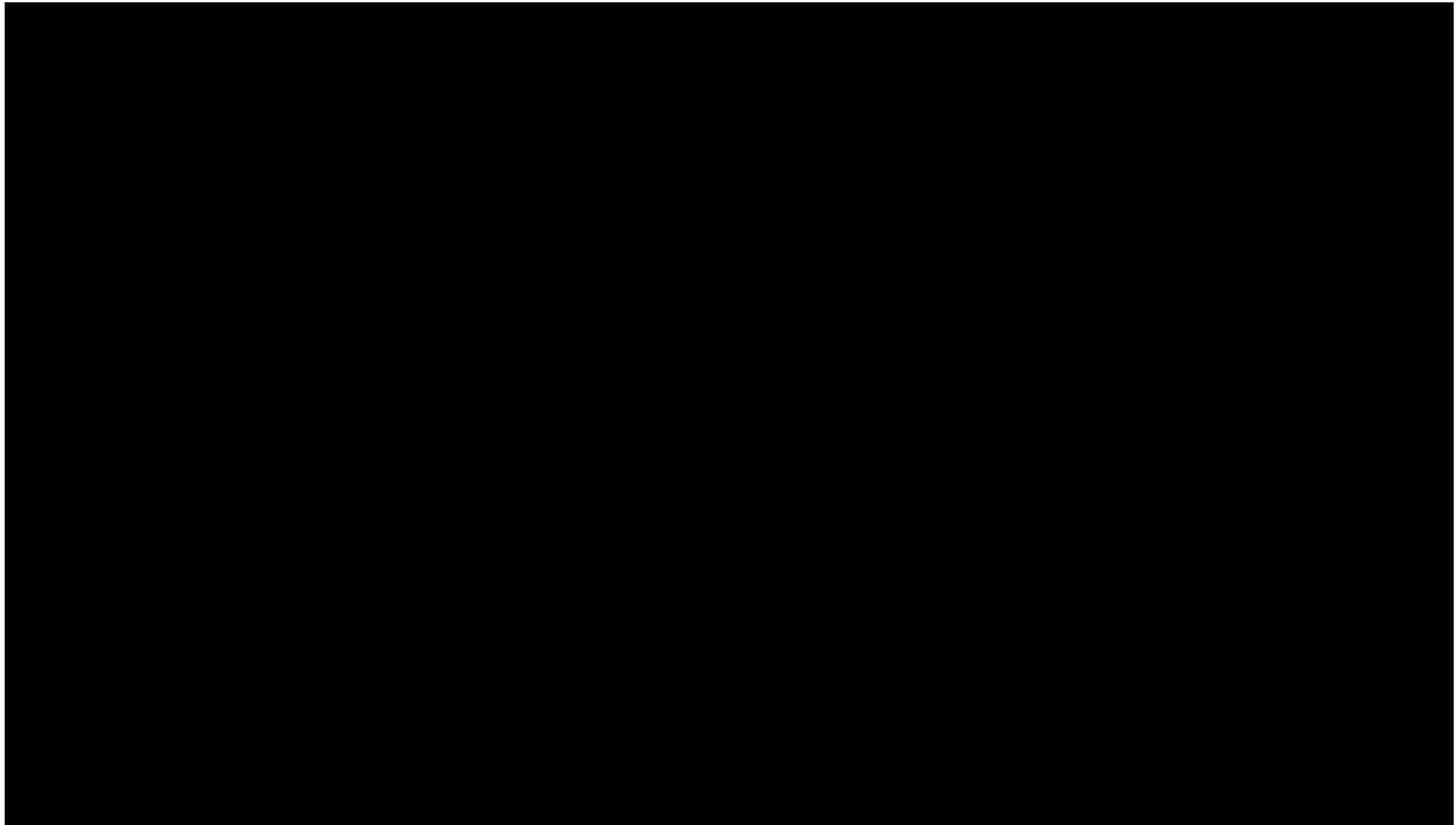
[Redacted text]

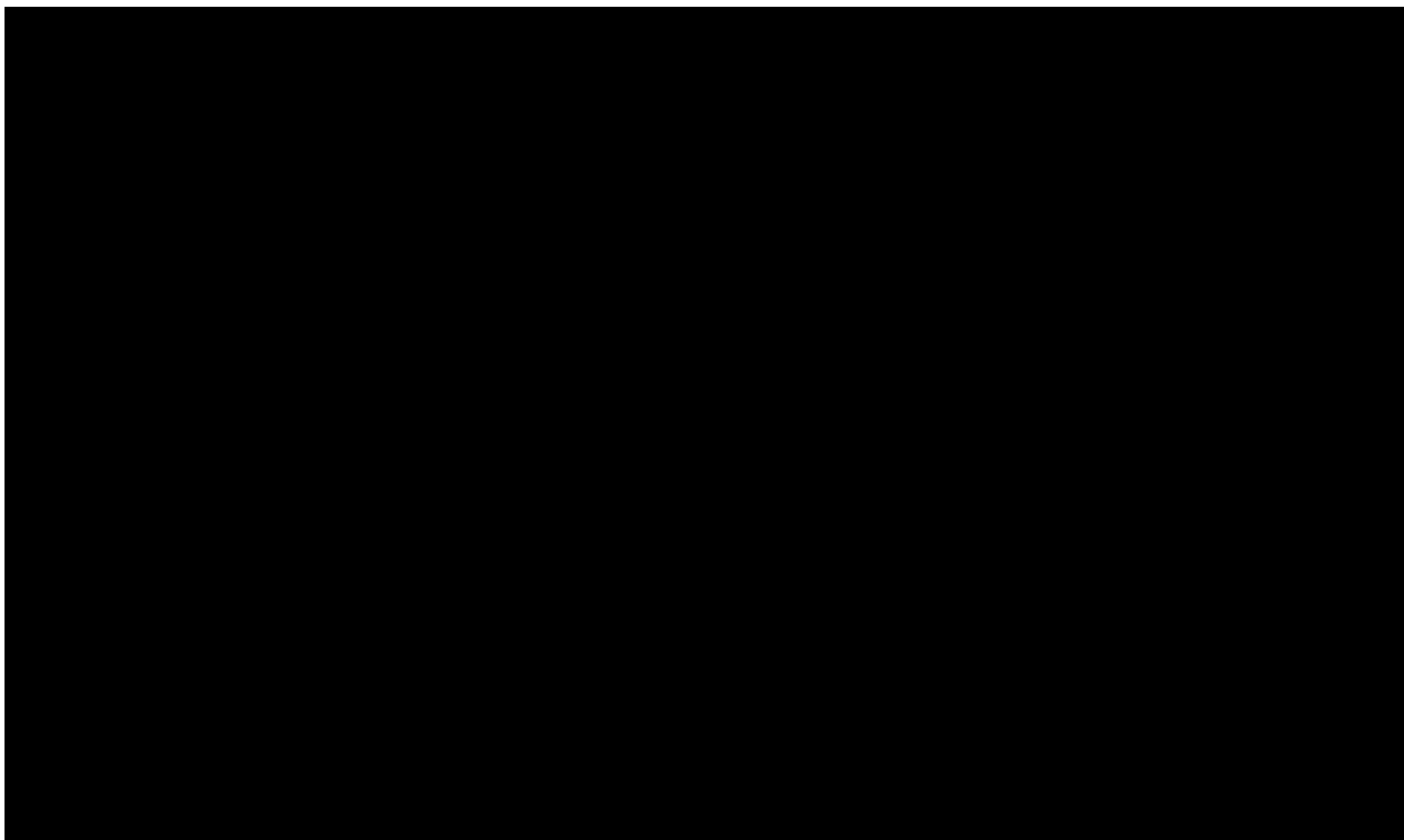


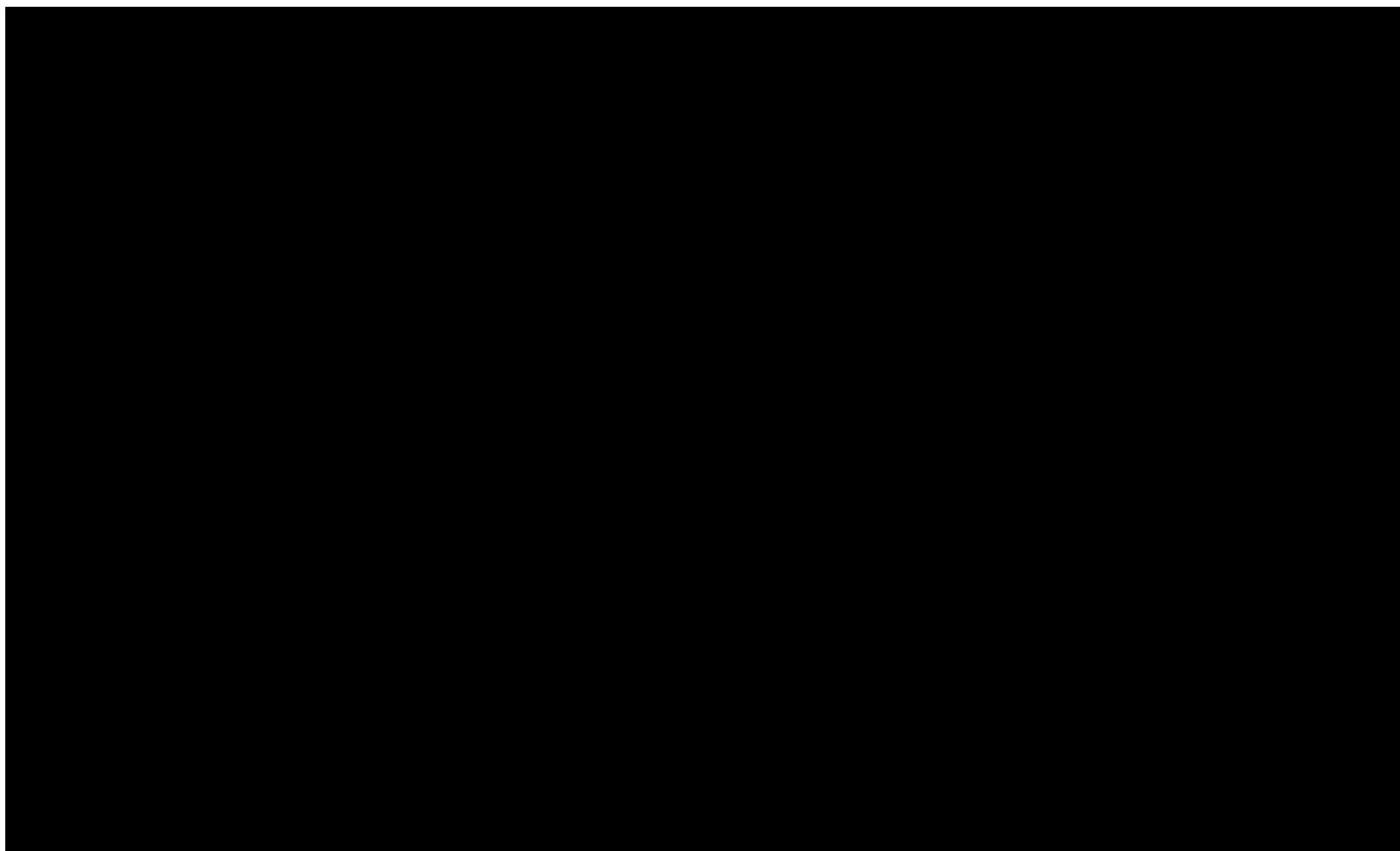


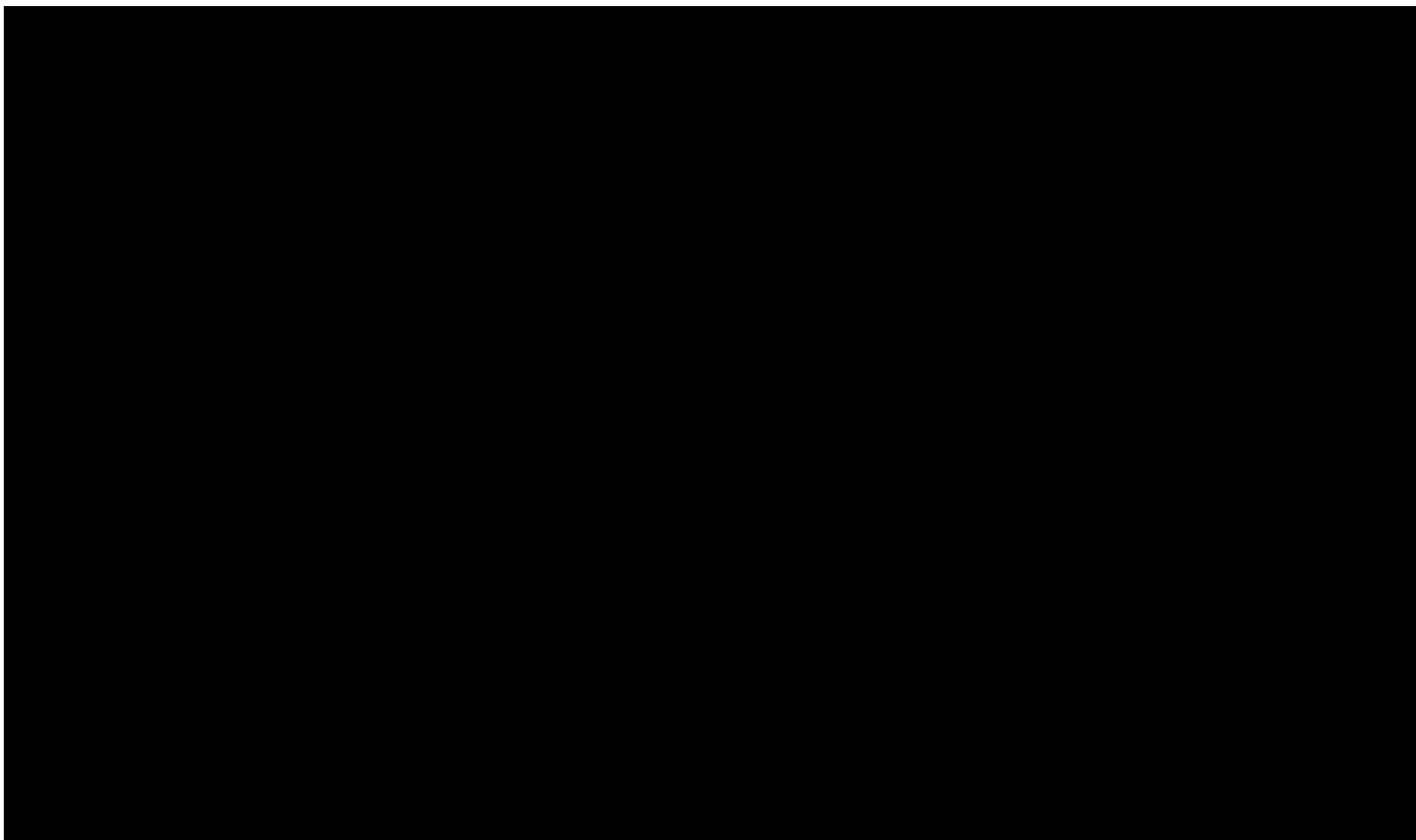


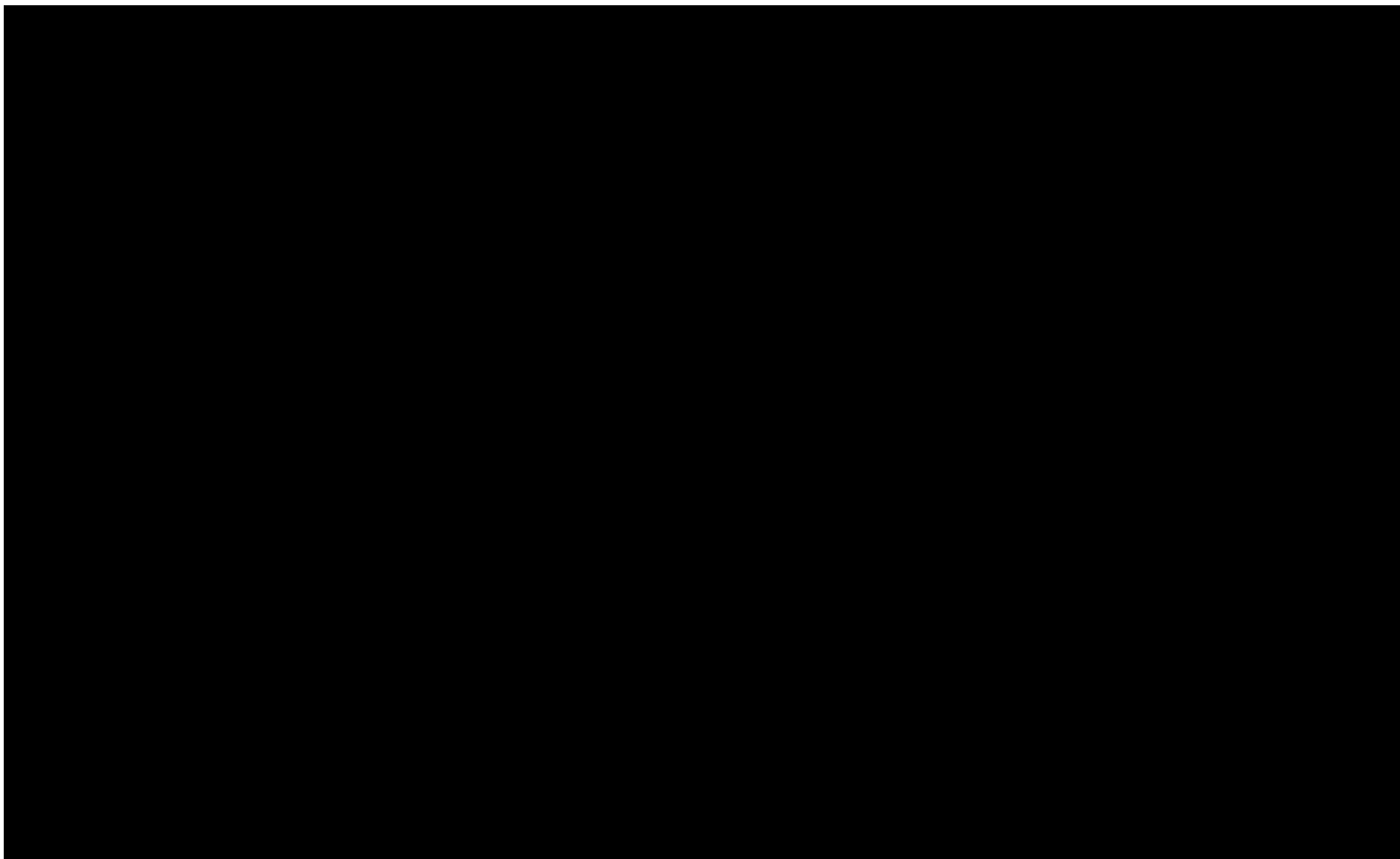


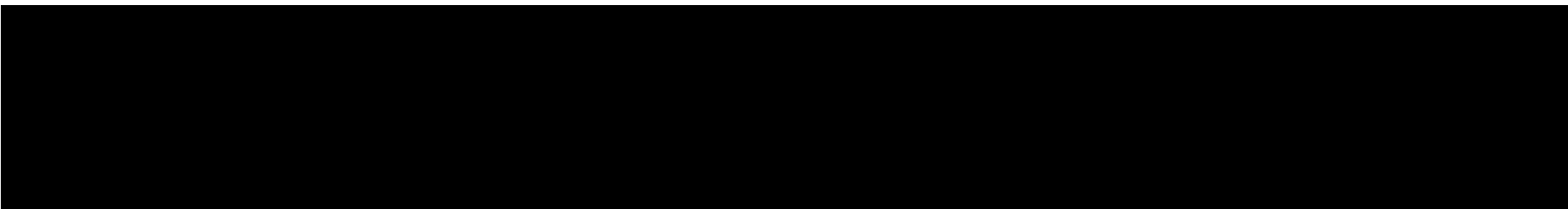
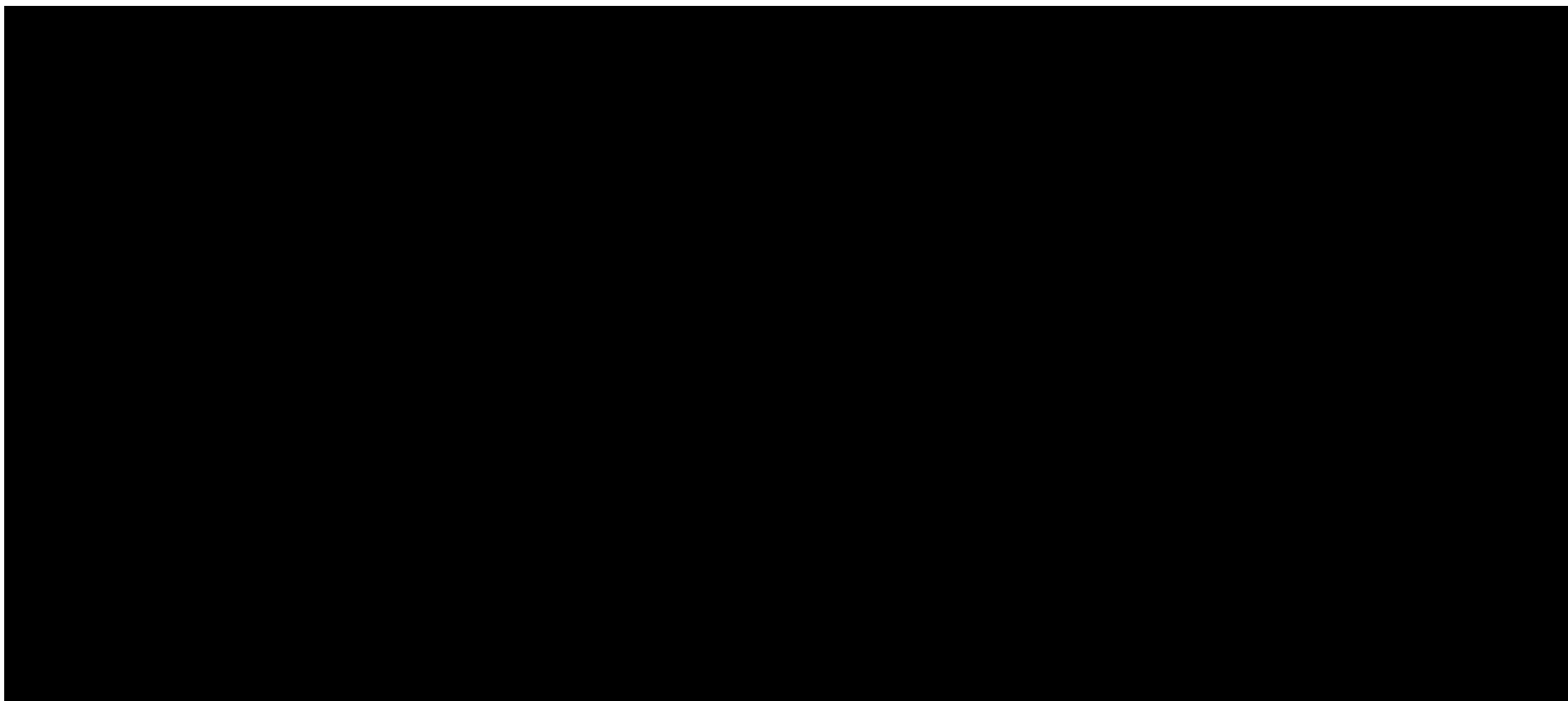


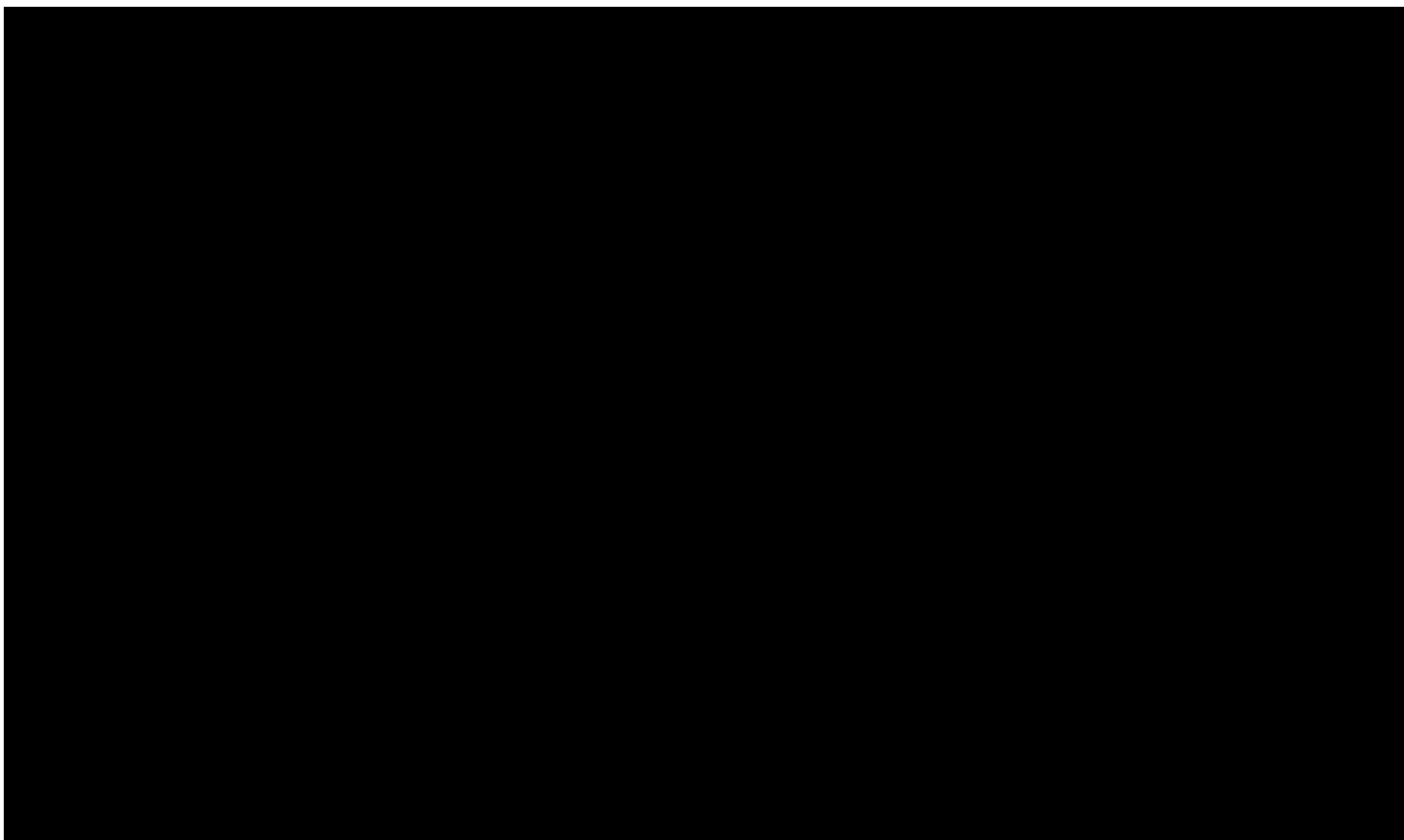


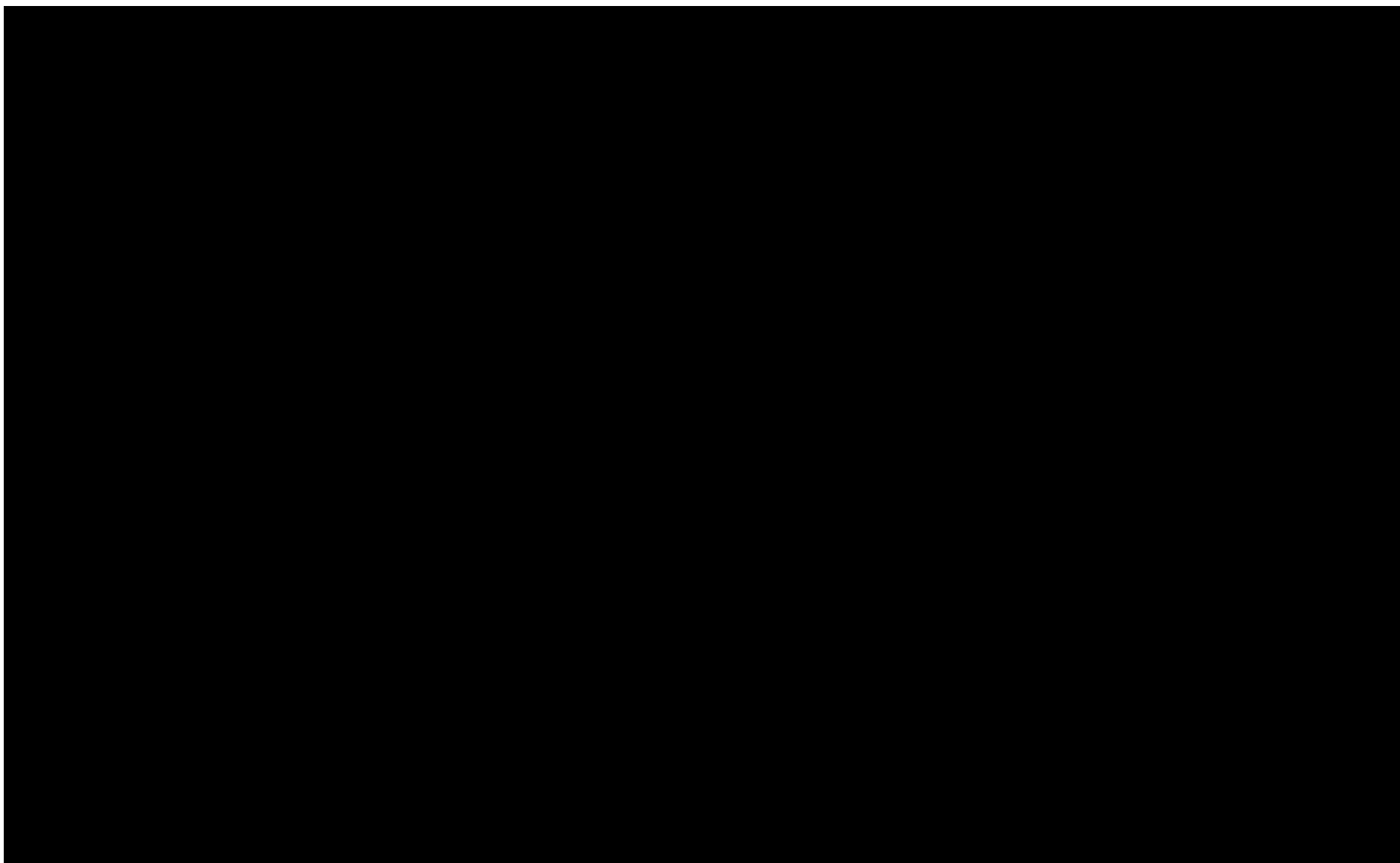


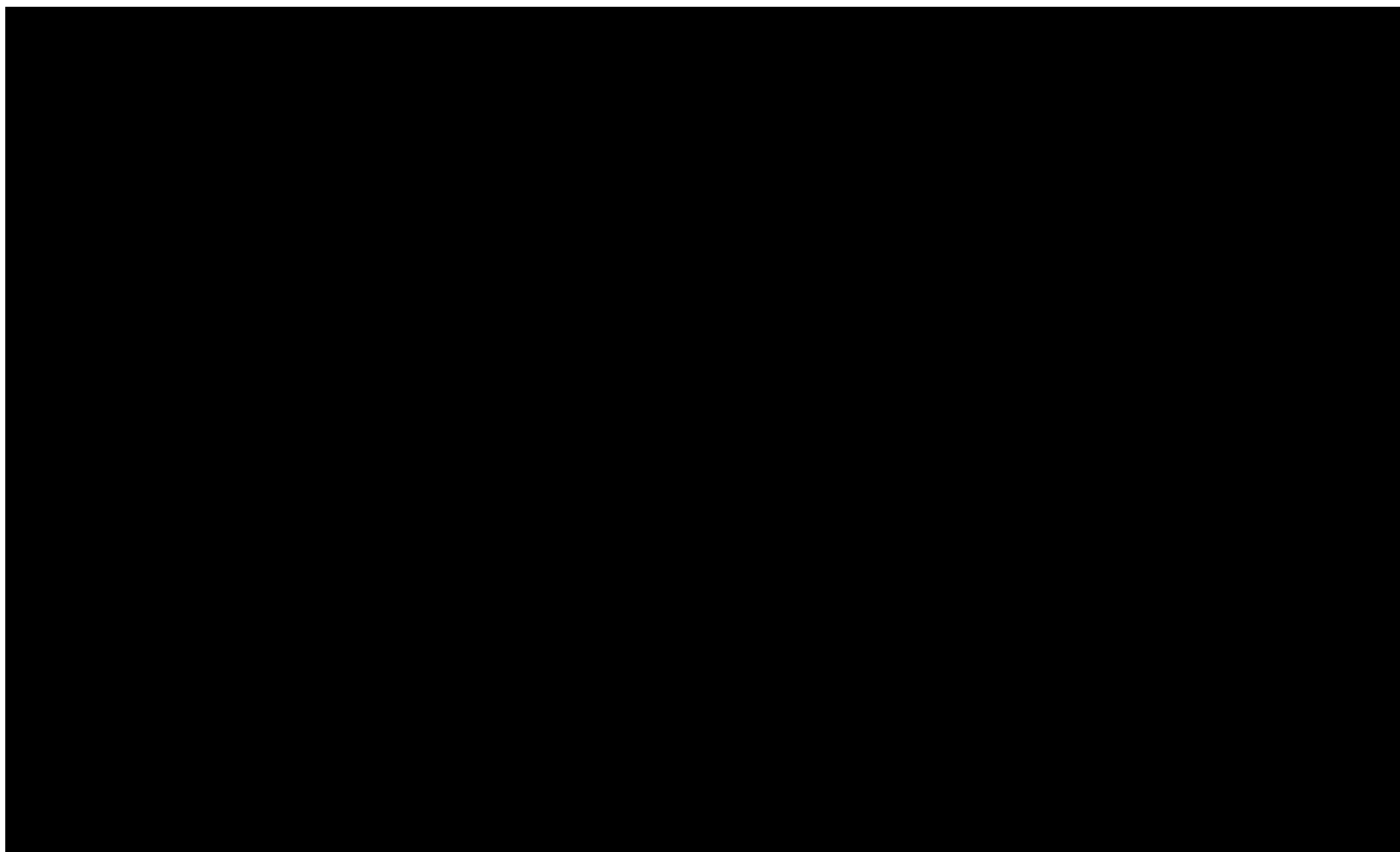


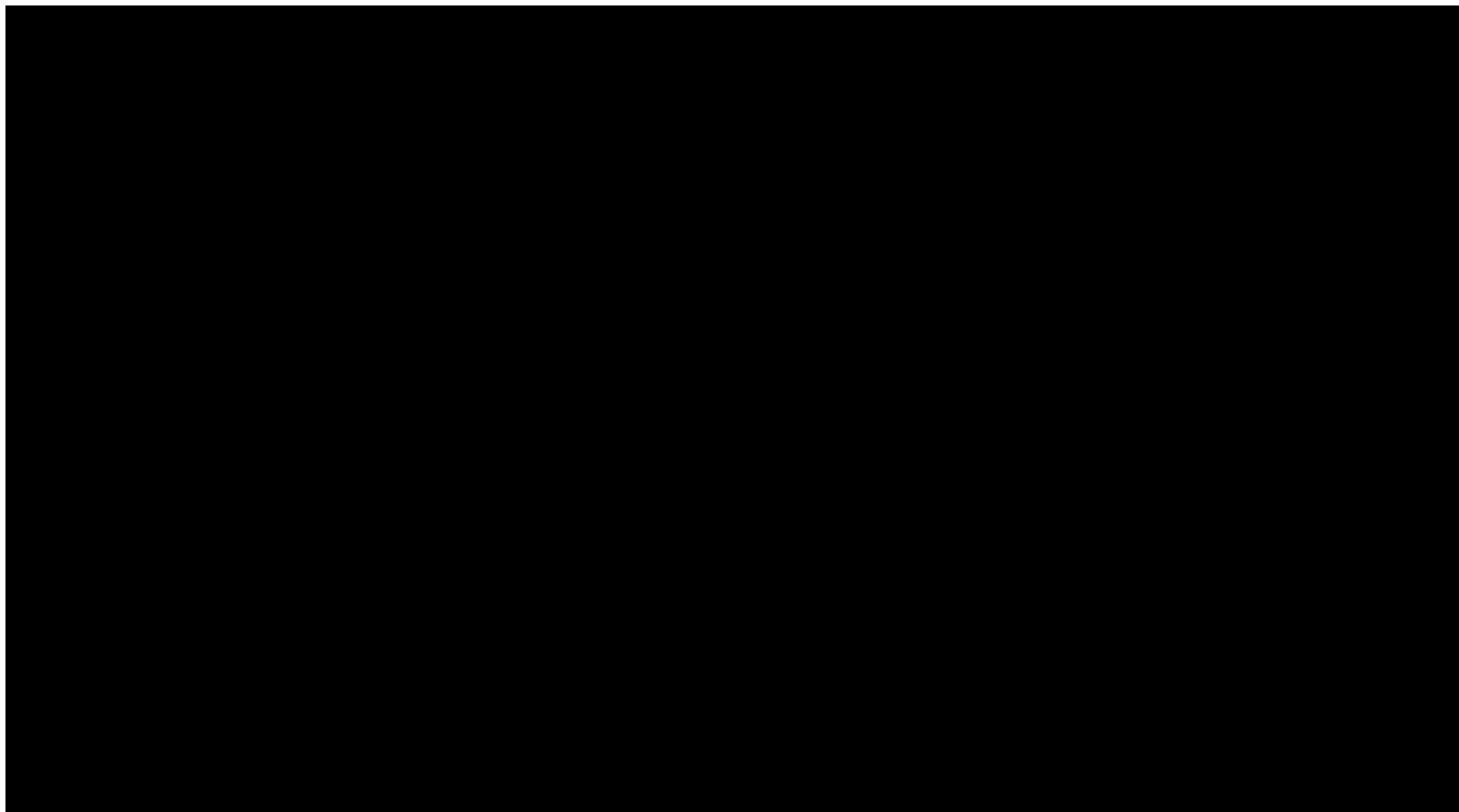












[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

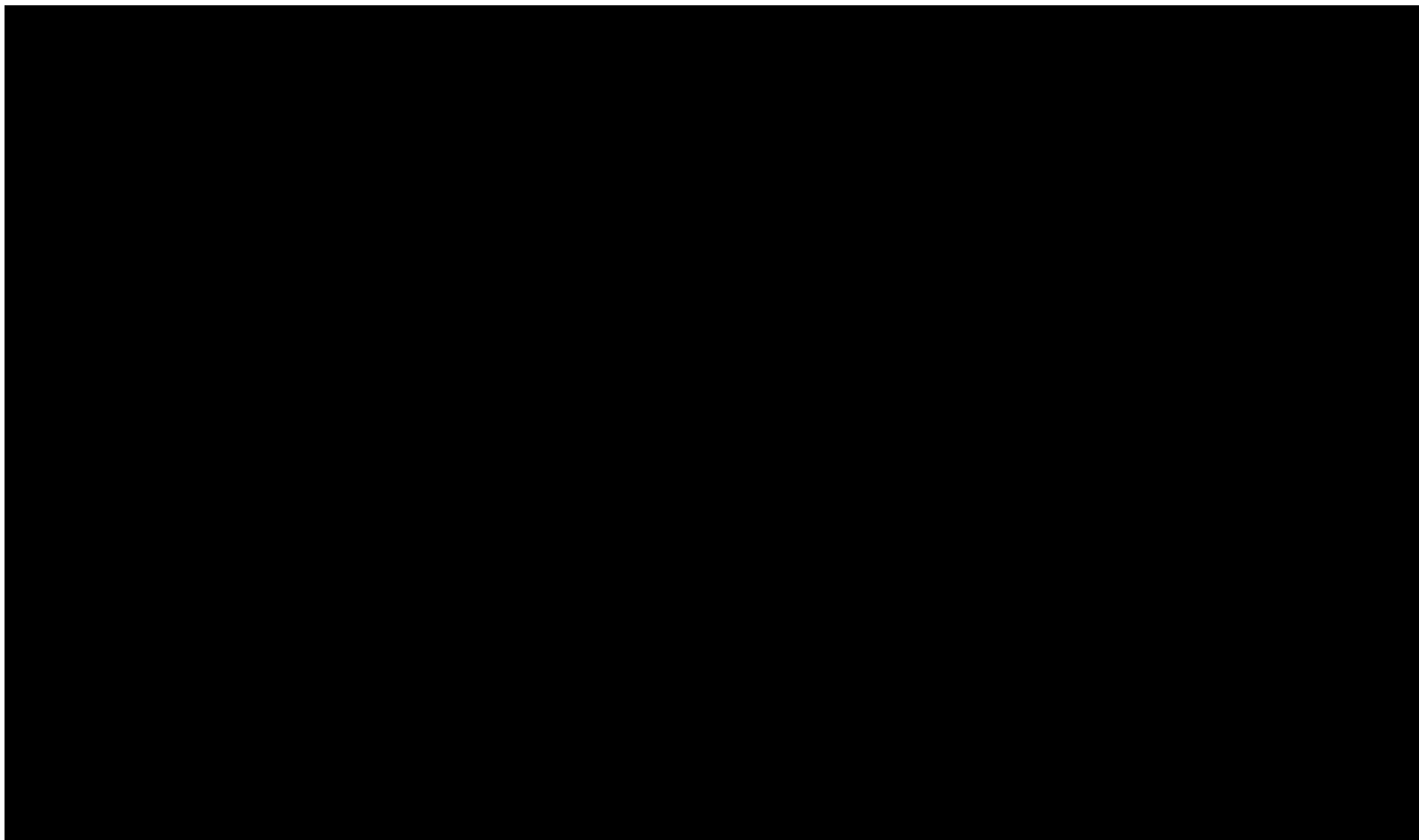
[REDACTED]

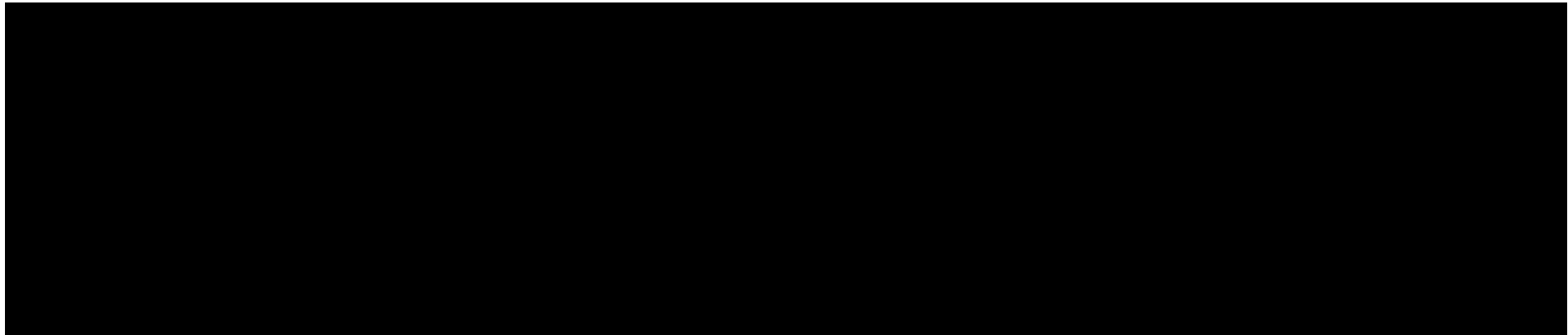
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona każdorazowo przez 2 z 3 analityków (PS, AG, DL) według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Omvoh] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 15.9);
- jako nadrzędne źródło danych dla badań *LUCENT-1* i *LUCENT-2* traktowano publikację pełnotekstową *D'Haens 2023* przedstawiającą pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe. Wyniki badań *LUCENT-1* i *LUCENT-2* dodatkowo uzupełniono na podstawie publikacji *Magro 2023*, *Dubinsky 2022*, *D'Haens 2024*, *Sands 2023*, *Long 2024* i *EMA EPAR 2023*. Dane pochodzące z tych publikacji traktowano jako źródła drugorzędne (w sytuacji rozbieżności wyników, ekstrahowano wynik ze źródła nadrzędnego). Wyniki z badania *LUCENT-3* przedstawiono na podstawie publikacji *Sands 2024*;
- w głównej publikacji pełnotekstowej *D'Haens 2023* przeprowadzono testowanie hierarchiczne dla pierwszorzędowego i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych. W związku z tym odstąpiono od samodzielnych obliczeń. Przedstawiono p-wartości podane przez autorów publikacji i na ich podstawie określono istotność statystyczną różnic między grupami. W przypadku analiz pozostałych drugorzędowych punktów końcowych, autorzy publikacji wskazali, że nie należy na ich podstawie wnioskować o efektach leczenia i nie przedstawili p-wartości. W związku z tym dla dodatkowych punktów końcowych przedstawionych w EMA EPAR nie przedstawiono p-wartości ani nie policzono parametrów względnych, gdybyż byłoby to niezgodne z zasadami analizy statystycznej przedstawionymi w publikacji *D'Haens 2023*;
- w publikacjach *Dubinsky 2022* i *Magro 2023* zastosowano inną analizę statystyczną niż w publikacji *D'Haens 2023* i podano p-wartości dla dodatkowych punktów końcowych. W związku z tym dla punktów końcowych nie przedstawionych w *D'Haens 2023* obliczono parametry względne;
- w publikacji *Sands 2023* zastosowano inną analizę statystyczną niż w publikacji *D'Haens 2023* i podano p-wartości oraz parametry względne dla punktów końcowych związanych z jakością życia. W związku z tym, w ramach niniejszej analizy wyniki dla

punktów końcowych z publikacji *Sands 2023* ekstrahowano zgodnie z założeniem analizy statystycznej autorów badania;

- w publikacji *Sands 2024* (dane długookresowe – badanie *LUCENT-3*) zdecydowana większość wyników analizy skuteczności podana została w postaci odsetka oraz liczby N, na których podstawie dokonano obliczeń wartości n;
- w publikacji *Sands 2024* dane utracone analizowano zgodnie z pierwotnym planem analizy statystycznej przy zastosowaniu metody imputacji braku odpowiedzi (NRI). Analizę tę przedstawiono w głównej części raportu. Dodatkowo, z powodu wysokiego odsetka chorych ze sporadycznym brakiem pomiarów, autorzy badania przeprowadzili zmodyfikowaną imputację braku odpowiedzi (mNRI) oraz metodę zaobserwowanych danych (OC) – analizy te przedstawiono w załączniku;
- nie ekstrahowano wykresów z publikacji *Sands 2024*, zawierających dane liczbowe dla analizy NRI, które przedstawiono w niniejszym raporcie w formie tabelarycznej;
- w przypadku rozbieżności w wynikach publikacji *Magro 2023* w pierwszej kolejności ekstrahowano dane stabelaryzowane względem danych przestawionych w części opisowej publikacji;
- z publikacji *Magro 2023* nie ekstrahowano zależności między parametrami histologicznymi przedstawionych w ramach analizy *post hoc*;
- z publikacji *D'Haens 2024* nie ekstrahowano zależności między punktami końcowymi a wartościami początkowymi oraz czynników prognostycznych związanych z odpowiedzią w populacji chorych, którzy przystąpili do przedłużonej indukcji;
- nie ekstrahowano danych dotyczących analiz wrażliwości;
- nie odczytywano danych z wykresów;
- z publikacji *D'Haens 2024* nie ekstrahowano wykresów dla populacji chorych, którzy przystąpili do przedłużonej indukcji – dane przedstawione na wykresach ekstrahowano jedynie w formie tabelarycznej;
- z publikacji *Long 2024* ekstrahowano wyniki w formie wykresów – nie przedstawiano danych w postaci stabelaryzowanej, gdy na wykresach przedstawiono dokładne wyniki liczbowe;
- jako nadrzędne źródło danych dla wyników bezpieczeństwa traktowano publikację pełnotekstową *D'Haens 2023*;
- OR, RD, NNT/NNH dla wyników dotyczących bezpieczeństwa obliczano samodzielnie i samodzielnie interpretowano IS;

-
- w przypadku TEAE ekstrahowano jedynie zdarzenia występujące u $\geq 2\%$ w co najmniej jednej grupie badanej. Wyniki dla TEAE dodatkowo uzupełniono na podstawie dokumentu *EMA EPAR 2023*.
-

6. Ocena skuteczności MIRI na podstawie badań *LUCENT-1*, *LUCENT-2* oraz *LUCENT-3*

Na podstawie randomizowanych badań *LUCENT-1* oraz *LUCENT-2* w populacji chorych dorosłych z WZJG przeprowadzono ocenę skuteczności mirikizumabu względem grupy kontrolnej (placebo).

Badanie *LUCENT-1* obejmowało 12 tyg. okres leczenia indukcyjnego, natomiast badanie *LUCENT-2* obejmowało 40 tyg. leczenia podtrzymującego (łącznie okres leczenia w badaniach *LUCENT-1* oraz *LUCENT-2* wyniósł 52 tyg.).

Po ukończeniu badania *LUCENT-1*, chorzy, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną na leczenie w fazie indukcji, przystępowali do leczenia w ramach fazy podtrzymania. Wszystkie przedstawione w ramach niniejszej analizy wyniki odnoszą się do wartości zebranych od chorych na początku fazy indukcyjnej badania *LUCENT-1*.

W badaniu *LUCENT-1* chorych randomizowano w stosunku 3:1 do grupy MIRI i.v. w dawce 300 mg co 4 tyg. lub PLC. W badaniu *LUCENT-2* chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie w fazie indukcji, randomizowano w stosunku 2:1 do grupy MIRI s.c. w dawce 200 mg co 4 tyg. lub PLC.

Analizę wyników badań *LUCENT-1* oraz *LUCENT-2* przeprowadzono na podstawie danych z publikacji *D'Haens 2023*, *Magro 2023*, *Dubinsky 2022* oraz *EMA EPAR 2023*.

Jako główne źródło wyników dotyczących kluczowych pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych traktowano publikację *D'Haens 2023*. Ponadto, w publikacji *Magro 2023* przedstawiono dodatkowe wyniki dotyczące oceny histologiczno-endoskopowej, natomiast w publikacji *Dubinsky 2022* wyniki dotyczące oceny nasilenia naglącego parcia na stolec. Wyniki z publikacji pełnotekstowych uzupełniono również o dodatkowe dane z *EMA EPAR 2023*.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji mITT (ang. *Modified Intent-to-Treat*) obejmującej wszystkich chorych, którzy zostali poddani randomizacji. Populacja mITT obejmowała wszystkich randomizowanych chorych, którzy otrzymali dowolną ilość MIRI lub PLC, z wyłączeniem chorych, których dotyczył błąd elektronicznej oceny wyników klinicznych, który wystąpił w Polsce i Turcji. Populacja uwzględniona w analizie bezpieczeństwa w każdym

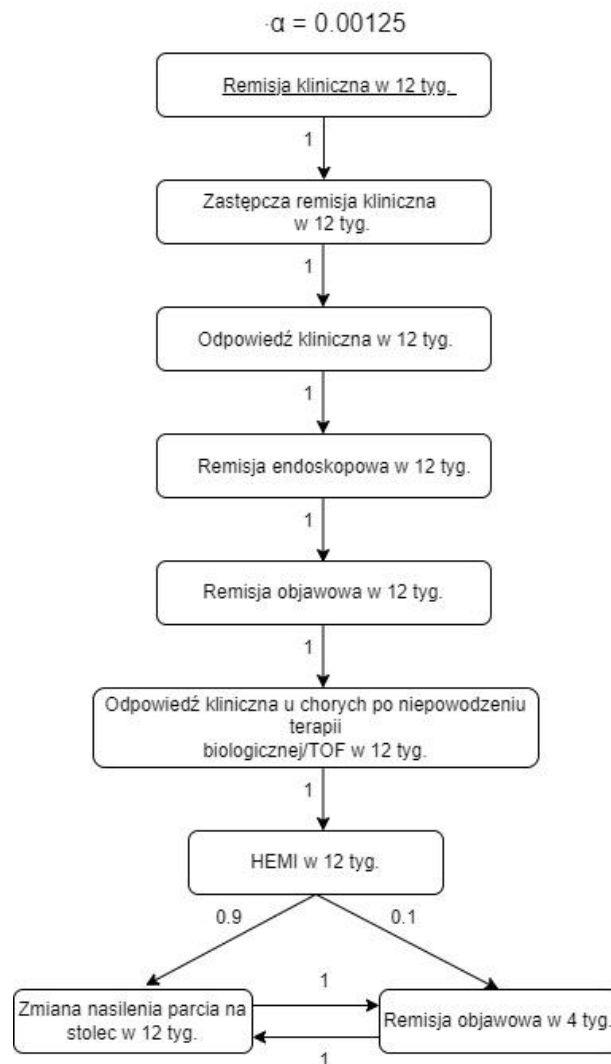
badaniu obejmowała wszystkich chorych, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali dowolną ilość MIRI lub PLC, w tym tych, których dotyczył błąd elektronicznej oceny wyników klinicznych.

Zgodnie z zasadami analizy statystycznej przyjętej przez autorów publikacji, w badaniu *LUCENT-1* i *LUCENT-2* zastosowano testowanie hierarchiczne. Jeśli dla pierwszorzędowego punktu końcowego wykazano istotną statystycznie różnicę, testowano kluczowy drugorzędowy punkt końcowy dotyczący zastępczej remisji klinicznej. Tylko jeśli dla obu tych punktów końcowych wykazano istotną statystycznie różnicę testowano kolejne punkty końcowe.

W fazie leczenia indukcyjnego poziom istotności statystycznej dla pierwszorzędowego i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych przyjęto jako $p=0,00125$, natomiast w fazie leczenia podtrzymującego jako $p=0,05$. Przedział ufności dla punktów końcowych kontrolowanych pod względem wielokrotności i wielkości efektu przedstawiono z 99,875% przedziałami ufności dla fazy leczenia indukcyjnego oraz z 95% przedziałami ufności dla fazy leczenia podtrzymującego. W obydwu fazach leczenia, wyniki dla punktów końcowych, które nie podlegały kontroli pod względem wielokrotności i wielkości efektu przedstawiono z 95% przedziałami ufności, bez wartości p . W przypadku analiz pozostałych drugorzędowych punktów końcowych, autorzy publikacji wskazali, że nie należy na ich podstawie wnioskować o efektach leczenia i nie przedstawili p -wartości. W związku z tym dla dodatkowych punktów końcowych przedstawionych w *EMA EPAR* nie przedstawiono p -wartości ani nie policzono parametrów względnych, gdybyż byłoby to niezgodne z zasadami analizy statystycznej przedstawionymi w publikacji *D'Haens 2023*.

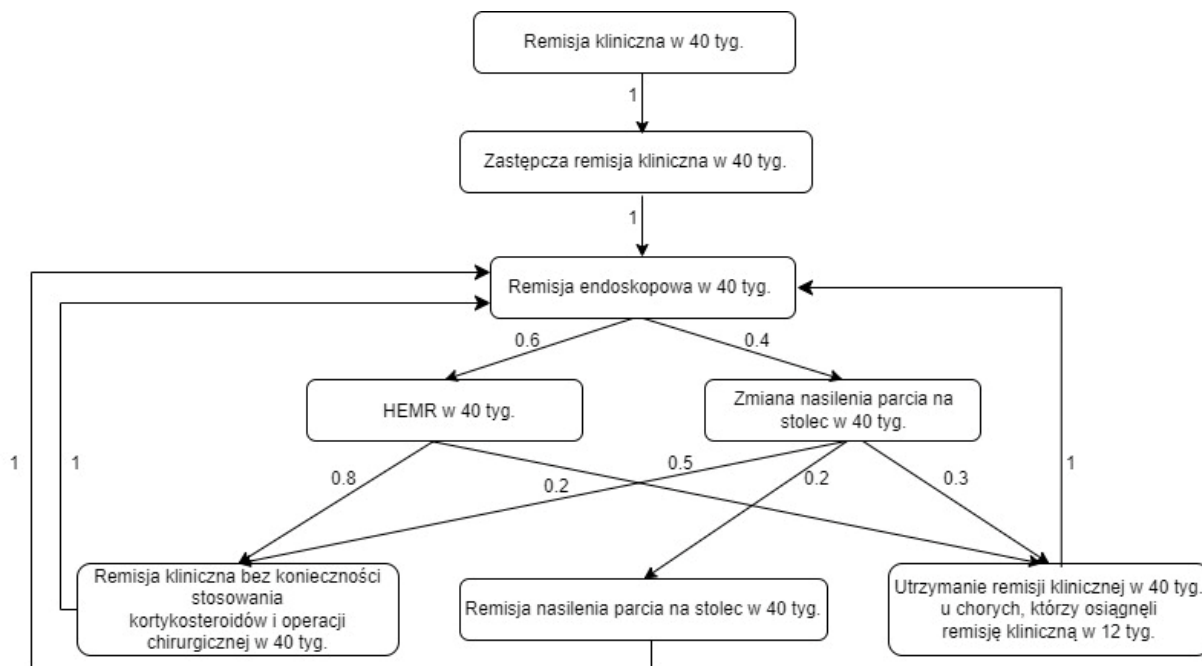
Kluczowe pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe, testowane hierarchicznie przedstawiono na rysunkach poniżej.

Rysunek 5.
Kluczowe punkty końcowe testowane hierarchicznie w badaniu LUCENT-1



Źródło: opracowanie własne na podstawie D'Haens 2023

Rysunek 6.
Kluczowe punkty końcowe testowane hierarchicznie w badaniu LUCENT-2



Źródło: opracowanie własne na podstawie *D'Haens 2023*

Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały:

- pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe oceniane w podgrupach chorych z niepowodzeniem leczenia konwencjonalnego i w podgrupie chorych z niepowodzeniem leczenia biologicznego/TOF;
- jakość życia – wynik w skali IBDQ;
- wyniki parametrów laboratoryjnych (stężenie kalprotektyny w kale; stężenie białka CRP).

W ramach badania *LUCENT-1* oraz *LUCENT-2* ocenie poddano również wpływ leczenia MIRI na jakość życia za pomocą wyniku w skali EQ-5D-5L VAS.

Dodatkowo przedstawiono również skuteczność MIRI w fazie przedłużonej indukcji (*D'Haens 2023*, *D'Haens 2024*) oraz długoterminową ocenę skuteczności w badaniu *LUCENT-3* (*Sands 2024*).

Szczegółowe informacje odnośnie pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniach *LUCENT-1* oraz *LUCENT-2* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18.

Kluczowe pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe w badaniach *LUCENT-1* oraz *LUCENT-2*

<i>LUCENT-1</i>		<i>LUCENT-2</i>	
Pierwszorzędowe PK	Drugorzędowe PK	Pierwszorzędowe PK	Drugorzędowe PK
Leczenie indukcyjne (12 tyg.)		Leczenie podtrzymujące (40 tyg.)	
<ul style="list-style-type: none"> remisja kliniczna w 12 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> zastępcza remisja kliniczna w 12 tyg. odpowiedź kliniczna w 12 tyg. remisja endoskopowa w 12 tyg. remisja objawowa w 4 tyg. remisja objawowa w 12 tyg. odpowiedź kliniczna u chorych po niepowodzeniu terapii biologicznej lub terapii inhibitorami JAK w 12 tyg. HEMI w 12 tyg. zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec w 12 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> remisja kliniczna w 40 tyg. (u chorych, którzy osiągnęli odpowiedź kliniczną w 12 tyg.) 	<ul style="list-style-type: none"> zastępcza remisja kliniczna w 40 tyg. remisja endoskopowa w 40 tyg. remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów i operacji chirurgicznej w 40 tyg. HEMR w 40 tyg. zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec w 40 tyg. remisja nasilenia naglącego parcia na stolec w 40 tyg. utrzymanie remisji klinicznej w 40 tyg. u chorych, którzy osiągnęli remisję kliniczną w 12 tyg.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *D'Haens 2023*

6.1. Ocena skuteczności MIRI względem PLC w leczeniu indukcyjnym

6.1.1. Remisja kliniczna

Remisja kliniczna w 12 tyg. leczenia stanowiła w badaniach *LUCENT-1* kluczowy pierwszorzędowy punkt końcowy.

Remisja kliniczna oceniana była wg. zmodyfikowanej skali Mayo (MMS). Zdefiniowano ją jako wynik cząstkowy w podskali częstości oddawania stolca wynoszący 0 lub 1 (z ≥ 1 pkt zmniejszeniem w stosunku do wartości początkowej), wynik 0 w podskali dotyczącej krwawienia z odbytu a także wynik 0 lub 1 w podskali dotyczącej oceny endoskopowej (bez kruchości).

U chorych otrzymujących MIRI istotnie statystycznie częściej raportowano uzyskanie remisji klinicznej w porównaniu z grupą otrzymującą PLC w 12 tyg. leczenia indukcyjnego (odpowiednio 24,2% vs 13,3%).

Warto zaznaczyć, że różnica między grupami, była również istotna klinicznie [EMA EPAR 2023].

W analizie podgrup chorych, odpowiedź na leczenie MIRI raportowano u 15,2% chorych, leczonych biologicznie/TOF oraz u 30,9% chorych bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF. Odsetki te były prawie dwukrotnie wyższe niż uzyskane w odpowiednich podgrupach chorych leczonych PLC.

W publikacji *D'Haens 2023* przedstawiono również analizy w podgrupach w zależności od charakterystyki wyjściowej chorych. Wyniki analiz w podgrupach były zasadniczo spójne z wynikami przedstawionymi w głównej części publikacji dla populacji ogółem. Szczegółowe dane dotyczące analiz w podgrupach przedstawiono w załączniku 15.6.1.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19.
Remisja kliniczna u chorych w badaniu LUCENT-1

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		Różnica [%]* (99,875% CI)**	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
Leczenie indukcyjne – chorzy ogółem							
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	210 (24,2)	868	39 (13,3)	294	11,1% (3,2; 19,1)	TAK; p<0,001
Leczenie indukcyjne – w populacji chorych po wcześniejszym leczeniu biologicznym/TOF							
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	55 (15,2)	361	10 (8,5)	118	n/t	n/t
Leczenie indukcyjne – w populacji chorych bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF							
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	152 (30,9)	492	27 (15,8)	171	n/t	n/t

*różnica w odsetku odpowiedzi

**wartości podane przez autorów badania

6.1.2. Zastępcza remisja kliniczna

Zastępcza remisja kliniczna w 12. tyg. stanowiła w badaniu *LUCENT-1* kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.

Zastępczą remisję kliniczną oceniano wg. skali MMS. Zdefiniowano ją jako wynik cząstkowy w podskali częstości oddawania stolca wynoszący 0 lub 1, wynik 0 w podskali dotyczącej krwawienia z odbytu a także wynik 0 lub 1 w podskali dotyczącej oceny endoskopowej (bez kruchości).

U chorych z badania *LUCENT-1* uzyskanie zastępczej remisji klinicznej raportowano odpowiednio u 25,6% chorych w grupie MIRI oraz 14,6% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść MIRI.

W podgrupie chorych po wcześniejszym leczeniu biologicznym/TOF skuteczność MIRI w zakresie uzyskania zastępczej remisji klinicznej w 12 tyg. raportowano u 16,3% chorych w grupie MIRI oraz 8,5% chorych w grupie PLC. W populacji chorych bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF skuteczność MIRI raportowano u około 33% chorych, natomiast w grupie PLC u około 18% chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20.
Zastępcza remisja kliniczna u chorych w badaniu LUCENT-1

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		Różnica [%]* (99,875% CI)**	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
Leczenie indukcyjne – chorzy ogółem							
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023, EMA EPAR 2023)</i>	12	222 (25,6)	868	43 (14,6)	294	EMA EPAR 2023: 11,1% (3,0; 19,3)	TAK; p<0,001
Leczenie indukcyjne – w populacji chorych po wcześniejszym leczeniu biologicznym/TOF							
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	59 (16,3)	361	10 (8,5)	118	n/t	n/t
Leczenie indukcyjne – w populacji chorych bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF							
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	160 (32,5)	492	31 (18,1)	171	n/t	n/t

*różnica w odsetku odpowiedzi

**wartości podane przez autorów badania

6.1.3. Remisja objawowa

Remisja objawowa w 4. i 12. tyg. stanowiła w badaniu LUCENT-1 kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.

Remisję objawową oceniano wg. skali MMS. Zdefiniowano ją jako wynik cząstkowy w podskali częstości oddawania stolca wynoszący 0 lub 1 (z ≥ 1 pkt zmniejszeniem w stosunku do wartości początkowej) oraz wynik 0 w podskali dotyczącej krwawienia z odbytu.

W badaniu zaobserwowano istotną statystycznie przewagę MIRI nad PLC w zakresie uzyskania remisji objawowej już w 4 tyg. leczenia indukcyjnego (omawiany PK osiągnęło odpowiednio 21,8% chorych w grupie MIRI oraz 12,9% chorych w grupie PLC).

W 12 tyg. leczenia indukcyjnego uzyskanie remisji objawowej raportowano u 45,5% chorych w grupie MIRI oraz 27,9% w grupie PLC. Wynik ten był istotny statystycznie na korzyść interwencji badanej.

W populacji chorych, u których wcześniejsze leczenie biologiczne/TOF było nieskuteczne, odpowiedź w zakresie uzyskania remisji objawowej w 12 tyg. osiągnęło ponad 2-krotnie więcej chorych w grupie MIRI w porównaniu z chorymi w grupie PLC. Również w populacji chorych bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF większy odsetek chorych osiągnął odpowiedź w grupie MIRI w porównaniu z PLC – odpowiednio 50,4% vs 33,3%.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21.
Remisja objawowa u chorych w badaniu LUCENT-1

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		Różnica [%]* (99,875% CI)**	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
Leczenie indukcyjne – chorzy ogółem							
<i>LUCENT-1 (EMA EPAR 2023)</i>	4	189 (21,8)	868	38 (12,9)	294	EMA EPAR 2023: 9,2% (1,4; 16,9)	TAK; p<0,00064
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023, EMA EPAR 2023)</i>	12	395 (45,5)	868	82 (27,9)	294	EMA EPAR 2023: 17,5% (7,5; 27,6)	TAK; p<0,001
Leczenie indukcyjne – w populacji chorych po wcześniejszym leczeniu biologicznym/TOF							
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	139 (38,5)	361	22 (18,6)	118	n/t	n/t
Leczenie indukcyjne – w populacji chorych bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF							
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	248 (50,4)	492	57 (33,3)	171	n/t	n/t

*różnica w odsetku odpowiedzi

**wartości podane przez autorów badania

6.1.4. Odpowiedź kliniczna

Odpowiedź kliniczna w 12. tyg. stanowiła w badaniu *LUCENT-1* kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.

Odpowiedź kliniczna została zdefiniowana jako redukcja w skali MMS o ≥ 2 punkty i $\geq 30\%$ redukcja w porównaniu z wartościami początkowymi oraz redukcja w podskali krwawienia z odbytu o ≥ 1 punkt w porównaniu z wartościami początkowymi lub wynik w podskali krwawienia z odbytu równy 0 lub 1.

Istotnie statystycznie większy odsetek chorych osiągnął odpowiedź kliniczną w 12 tyg. leczenia indukcyjnego w porównaniu z chorymi z grupy PLC (odpowiednio 63,5% chorych vs 42,2% chorych).

Dodatkowo, różnica między grupami, była również istotna klinicznie [EMA EPAR 2023].

Skuteczność MIRI w zakresie odpowiedzi klinicznej w 12 tyg. raportowano również w podgrupach chorych zarówno wcześniej leczonych biologicznie/TOF, jak i bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF. Odpowiedź kliniczną w grupie chorych wcześniej

leczonych, osiągnęło odpowiednio 54,6% chorych w grupie MIRI oraz 29,7% chorych w grupie PLC. W grupie chorych wcześniej nieleczonych odpowiedź kliniczną raportowano u 70,1% chorych w grupie MIRI oraz 50,3% chorych w grupie PLC.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22.
Odpowiedź kliniczna w badaniu LUCENT-1

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		Różnica [%] [*] (99,875% CI) ^{**}	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
Leczenie indukcyjne – chorzy ogółem							
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	551 (63,5)	868	124 (42,2)	294	21,4% (10,8; 32,0)	TAK; p<0,001
Leczenie indukcyjne – w populacji chorych po wcześniejszym leczeniu biologicznym/TOF							
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023, EMA EPAR 2023)</i>	12	197 (54,6)	361	35 (29,7)	118	EMA EPAR 2023: 25,0% (9,0; 41,1)	TAK; p<0,00001t
Leczenie indukcyjne – w populacji chorych bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF							
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	345 (70,1)	492	86 (50,3)	171	n/t	n/t

*różnica w odsetku odpowiedzi

**wartości podane przez autorów badania

6.1.5. Remisja endoskopowa, poprawa histologiczno-endoskopowa (HEMI), remisja histologiczno-endoskopowa (HEMR)

Remisja endoskopowa stanowiła w badaniu LUCENT-1 kluczowy drugorzędowy punkt końcowy, który zdefiniowano jako wynik w podskali endoskopowej 0 lub 1 (bez kruchości).

W 12 tyg. leczenia indukcyjnego, remisja endoskopowa została osiągnięta przez istotnie statystycznie większą liczbę chorych leczonych MIRI w porównaniu z chorymi z grupy PLC – odpowiednio 36,3% chorych z grupy MIRI vs 21,1% chorych z grupy PLC.

W podgrupie chorych, którzy byli wcześniej nieskutecznie leczeni biologicznie/TOF, uzyskanie remisji endoskopowej raportowano u ponad dwukrotnie większego odsetka chorych w grupie MIRI w porównaniu z PLC (odpowiednio 23,5% vs 10,2%). Również w podgrupie chorych bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF raportowano skuteczność MIRI w zakresie remisji endoskopowej w 12 tyg. – osiągnęło ją 45,9% chorych w grupie MIRI oraz 28,1% chorych w grupie PLC.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23.
Remisja endoskopowa u chorych w badaniu LUCENT-1

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		Różnica [%]* (99,875% CI)**	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
Leczenie indukcyjne – chorzy ogółem							
LUCENT-1 (D'Haens 2023)	12	315 (36,3)	868	62 (21,1)	294	15,4% (6,3; 24,5)	TAK; p<0,001
Leczenie indukcyjne – w populacji chorych po wcześniejszym leczeniu biologicznym/TOF							
LUCENT-1 (D'Haens 2023)	12	85 (23,5)	361	12 (10,2)	118	n/t	n/t
Leczenie indukcyjne – w populacji chorych bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF							
LUCENT-1 (D'Haens 2023)	12	226 (45,9)	492	48 (28,1)	171	n/t	n/t

*różnica w odsetku odpowiedzi

**wartości podane przez autorów badania

HEMI stanowiła w badaniu LUCENT-1 kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.

HEMI oceniono zgodnie ze skalą Geboes'a i zdefiniowano jako remisję endoskopową oraz naciek neutrofilii w <5% krypt, brak zniszczenia krypt oraz brak nadżerek, owrzodzeń lub ziarniny.

W 12 tyg. leczenia indukcyjnego, 27,1% chorych z grupy MIRI osiągnęło HEMI, z kolei w grupie PLC osiągnięcie omawianego PK raportowano u 13,9% chorych. Wynik ten był istotny statystycznie na korzyść interwencji badanej.

Większy odsetek chorych leczonych MIRI w porównaniu z PLC, u których raportowano HEMI zaobserwowano zarówno w podgrupie chorych po wcześniejszym leczeniu biologicznym/TOF, jak i w podgrupie chorych bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF. **Uzyskanie remisji endoskopowej w 12 tyg. raportowano odpowiednio u ponad 2-krotnie większego odsetka chorych wcześniej leczonych w grupie MIRI w porównaniu z PLC (odpowiednio 15,5% vs 6,8%). U chorych wcześniej nieleczonych, omawiany PK osiągnęło odpowiednio 35,8% chorych w grupie MIRI oraz 18,7% chorych w grupie PLC.**

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24.
HEMI u chorych w badaniu LUCENT-1

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		Różnica [%]* (99,875% CI)**	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
Leczenie indukcyjne – chorzy ogółem							
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	235 (27,1)	868	41 (13,9)	294	13,4% (5,5; 21,4)	TAK; p<0,001
Leczenie indukcyjne – w populacji chorych po wcześniejszym leczeniu biologicznym/TOF							
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	56 (15,5)	361	8 (6,8)	118	n/t	n/t
Leczenie indukcyjne – w populacji chorych bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF							
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	176 (35,8)	492	32 (18,7)	171	n/t	n/t

*różnica w odsetku odpowiedzi

**wartości podane przez autorów badania

W publikacji *Magro 2023* ocenie poddano również HEMR w 12 tyg. leczenia indukcyjnego. **W populacji chorych ogółem raportowano istotną statystycznie przewagę MIRI nad PLC – HEMR osiągnęło odpowiednio 22,2% chorych w grupie MIRI oraz 11,2% chorych w grupie PLC.**

Analiza chorych w podgrupach w zależności od wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF wykazała skuteczność MIRI w populacji chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni biologicznie/TOF – HEMR raportowano u ponad 2-krotnie większego odsetka chorych w porównaniu z PLC (odpowiednio 29,4% vs 14,2%). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść MIRI. W populacji chorych, u których leczenie biologiczne/TOF było nieskuteczne HEMR raportowano u większego odsetka chorych w grupie MIRI niż PLC (odpowiednio 12,2% vs 6,8%), jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25.
HEMR u chorych w badaniu LUCENT-1

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Leczenie indukcyjne – chorzy ogółem									
<i>LUCENT-1 (Magro 2023)</i>	12	193 (22,2)	868	33 (11,2)	294	2,26 (1,52; 3,36)	0,11 (0,06; 0,16)	10 (7; 17)	TAK, p<0,001
Leczenie indukcyjne – w populacji chorych po wcześniejszym leczeniu biologicznym/TOF									
<i>LUCENT-1 (Magro 2023)</i>	12	44 (12,2)	361	8 (6,8)	118	1,91 (0,87; 4,18)	0,05 (-0,002; 0,11)	20 (10; 500)	NIE
Leczenie indukcyjne – w populacji chorych bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF									
<i>LUCENT-1 (Magro 2023)</i>	12	149 (29,4)	507*	25 (14,2)	176*	2,51 (1,58; 4,00)	0,15 (0,09; 0,22)	7 (5; 12)	TAK, p<0,001

*N obliczone na podstawie odsetka chorych przedstawionego w publikacji *Magro 2023*

6.1.6. Poprawa histologiczna (HI), remisja histologiczna (HR)

W publikacji *Magro 2023* przedstawiono dodatkowe punkty końcowe związane z oceną histologiczną błony śluzowej jelit u chorych w badaniu *LUCENT-1*: poprawę histologiczną oraz remisję histologiczną.

Poprawę histologiczną zdefiniowano jako wynik w skali Geboes'a ≤ 3.1 oraz remisję histologiczną jako wynik w skali Geboes'a $\leq 2B.0$.

W 12 tyg. leczenia indukcyjnego istotnie statystycznie większy odsetek chorych otrzymujących MIRI osiągnął poprawę oraz remisję histologiczną w porównaniu z chorymi z grupy PLC.

Korzystny efekt leczenia MIRI był stały niezależnie od wcześniejszego leczenia biologicznego lub niepowodzenia leczenia TOF. W badaniu *LUCENT-1*, w 12 tyg., istotnie statystycznie większy odsetek chorych leczonych MIRI (zarówno z jak i bez wcześniejszego niepowodzenia leczeniem biologicznym lub TOF) osiągnął poprawę histologiczną oraz remisję histologiczną w porównaniu z chorymi w grupie PLC.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli oraz na wykresach w załączniku 15.6.2.

Tabela 26.
Histologiczna ocena błony śluzowej u chorych w badaniu LUCENT-1

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Leczenie indukcyjne – chorzy ogółem										
<i>LUCENT-1 (Magro 2023)</i>	12	Poprawa histologiczna (HI)	340 (39,2)	868	61 (20,7)	294	2,46 (1,80; 3,36)	0,18 (0,13; 0,24)	6 (5; 8)	TAK; p <0,001
		Remisja histologiczna (HR)	254 (29,3)	868	46 (15,6)	294	2,23 (1,58; 3,16)	0,14 (0,08; 0,19)	8 (6; 13)	TAK; p <0,001
Leczenie indukcyjne (chorzy z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia biologicznego/TOF)										
<i>LUCENT-1 (Magro 2023)</i>	12	Poprawa histologiczna (HI)	105 (29,1)	361	16 (13,6)	118	2,61 (1,47; 4,64)	0,16 (0,08; 0,23)	7 (5; 13)	TAK; p <0,001
		Remisja histologiczna (HR)	71 (19,7)	361	11 (9,3)	118	2,38 (1,22; 4,67)	0,10 (0,04; 0,17)	10 (6; 25)	TAK; p <0,05
Leczenie indukcyjne (chorzy bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego/TOF)										
<i>LUCENT-1 (Magro 2023)</i>	12	Poprawa histologiczna (HI)	235 (46,4)	507*	45 (25,6)	176*	2,52 (1,72; 3,68)	0,21 (0,13; 0,29)	5 (4; 8)	TAK; p <0,001
		Remisja histologiczna (HR)	183 (36,1)	507*	35 (19,9)	176*	2,28 (1,51; 3,44)	0,16 (0,09; 0,23)	7 (5; 12)	TAK; p <0,001

*N obliczone na podstawie odsetka chorych przedstawionego w publikacji *Magro 2023*

6.1.7. Zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec w skali UNRS

Zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec w 12. tyg. leczenia stanowiła w badaniu *LUCENT-1* kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. Dodatkowo w publikacji *Dubinsky 2022* przedstawiono również zmianę nasilenia naglącego parcia na stolec w 2 tyg. leczenia indukcyjnego.

W badaniach oceniano zmianę nasilenia naglącego parcia na stolec zdefiniowaną jako zmianę w skali UNRS w stosunku do wartości początkowej. Nasilenie naglącego parcia na stolec oceniano w 11-punktowej skali UNRS, gdzie 0 pkt świadczy o braku objawów, a 10 pkt o największym nasileniu naglącego parcia na stolec.

Redukcja nasilenia naglącego parcia na stolec w 12 tyg., stanowiąca drugorzędowy PK, była istotnie statystycznie większa w grupie chorych leczonych MIRI w porównaniu z grupą chorych przyjmujących PLC (odpowiednio -2,59 vs -1,63). Warto podkreślić, że znamienne statystycznie różnicę między interwencją badaną a komparatorem odnotowano już po 2 tygodniach leczenia MIRI. Różnica między grupami była również istotna klinicznie na korzyść MIRI.

Skuteczność MIRI w zakresie redukcji nasilenia naglącego parcia na stolec raportowano również w podgrupie chorych z niepowodzeniem leczenia biologicznego/TOF. Niepowodzenie leczenia biologicznego/TOF zdefiniowano jako niewystarczającą odpowiedź na leczenie, utratę odpowiedzi lub nietolerancję leczenia biologicznego lub TOF. **Średnia redukcja nasilenia naglącego parcia na stolec w grupie MIRI wyniosła -2,46 natomiast w grupie PLC -0,95.**

W załączniku 15.6.3 przedstawiono również zmianę nasilenia naglącego parcia na stolec przy użyciu modelu ANCOVA.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli oraz na wykresie w załączniku 15.6.4.

Tabela 27.
Średnia zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec w skali UNRS w badaniu LUCENT-1

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		LSMD (95% CI)	IS
		LSM (SD)***	N	LSM (SD)***	N		
Leczenie indukcyjne – chorzy ogółem							
<i>LUCENT-1 (Dubinsky 2022)</i>	2	-0,88 (1,77)	868	-0,57 (1,71)	294	-0,31 (-0,54; -0,08)	TAK; p = 0,004
<i>LUCENT-1 (D’Haens 2023, Dubinsky 2022)</i>	12	-2,59 (2,36)	868	-1,63 (2,40)	294	-0,96 (-1,28; -0,64)	TAK; p<0,001*
Leczenie indukcyjne – chorzy po niepowodzeniu leczenia biologicznego/TOF							
<i>LUCENT-1 (D’Haens 2023, Dubinsky 2023)</i>	12	-2,46 (2,47)	361	-0,95 (2,50)	118	n/t*	n/t*
Leczenie indukcyjne – chorzy bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego/TOF							
<i>LUCENT-1 (D’Haens 2023)</i>	12	-2,7 (2,22)	492	-2,1 (2,22)	171	n/t	n/t

*w publikacji *Dubinsky 2023* omawiany PK testowany był za pomocą testu *Cochran-Mantel-Haenszel*. Uzyskane wyniki są zbieżne z wynikami z publikacji *D’Haens 2023*. Autorzy publikacji *Dubinsky 2023* określili, że różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść MIRI oraz podali wartość p<0,001;

***SD policzone na podstawie SE podanego przez autorów publikacji

6.1.8. Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec

W publikacji *Dubinsky 2022* przedstawiono dodatkowe wyniki dla 12 tyg. leczenia indukcyjnego w zakresie remisji nasilenia naglącego parcia na stolec.

Remisję nasilenia naglącego parcia na stolec zdefiniowano jako wynik w skali UNRS 0 lub 1 u chorych z wartością początkową w tej skali wynoszącą ≥ 3 punkty (brak lub minimalne nasilenie naglącego parcia na stolec).

Uzyskanie remisji nasilenia naglącego parcia na stolec w 12 tygodniu leczenia indukcyjnego odnotowano u 22,1% chorych w grupie MIRI oraz 12,3% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie oraz klinicznie na korzyść interwencji badanej.

Istotną statystycznie przewagę MIRI nad PLC raportowano także w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego/TOF. Remisję nasilenia naglącego parcia na stolec osiągnęło 19,5% chorych w grupie MIRI, podczas gdy w grupie PLC odsetek ten wyniósł tylko 4,3% chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli oraz na wykresie w załączniku 15.6.6.

Tabela 28.

Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec w badaniu *LUCENT-1*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Leczenie indukcyjne – chorzy ogółem									
<i>LUCENT-1 (Dubinsky 2022)</i>	12	179 (22,1)	811	34 (12,3)	276	2,02 (1,36, 2,99)	0,10 (0,05; 0,15)	10 (7; 20)	TAK; p <0,001
Leczenie indukcyjne – chorzy po niepowodzeniu leczenia biologicznego/TOF									
<i>LUCENT-1 (Dubinsky 2022)</i>	12	67 (19,5)	344	5 (4,3)	115	5,32 (2,09; 13,56)	0,15 (0,10; 0,21)	7 (5; 10)	TAK; p <0,001

6.1.9. Jakość życia

6.1.9.1. Wynik kwestionariusza IBDQ – leczenie indukcyjne

W ramach badania *LUCENT-1* ocenie poddano również wynik kwestionariusza IBDQ.

W kwestionariuszu IBDQ całkowity wynik zawiera się w przedziale od 32 do 224. Im wyższy wynik w kwestionariuszu IBDQ tym wyższa jakość życia.

W 12 tyg. leczenia indukcyjnego średnia poprawa wyniku w kwestionariuszu IBDQ w grupie chorych leczonych MIRI wyniosła 38,4 oraz 25,2 w grupie chorych przyjmujących PLC. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść interwencji badanej.

Również w zakresie wszystkich domen w kwestionariuszu IBDQ, raportowano istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść MIRI.

Warto zaznaczyć, że dla wszystkich domen kwestionariusza IBDQ raportowano również różnice istotne klinicznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej oraz na wykresie w załączniku 15.6.11.

Tabela 29.
Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu IBDQ (ogółem oraz w domenach) w badaniu LUCENT-1

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Leczenie indukcyjne								
<i>LUCENT-1</i> (Sands 2023, EMA EPAR 2023)	IBDQ ogółem	12	38,42 (b/d)	868	25,21 (b/d)	294	13,21 (9,28; 17,15)	TAK; p<0,001
	IBDQ: objawy jelitowe		14,78 (b/d)	868	9,76 (b/d)	294	5,02 (3,66; 6,39)	TAK; p<0,001
	IBDQ: objawy pozajelitowe		5,67 (b/d)	868	3,59 (b/d)	294	2,08 (1,39; 2,76)	TAK; p<0,001
	IBDQ: funkcjonowanie emocjonalne		11,4 (b/d)	868	7,72 (b/d)	294	3,68 (2,22; 5,14)	TAK; p<0,001
	IBDQ: funkcjonowanie społeczne		6,59 (b/d)	868	4,03 (b/d)	294	2,56 (1,75; 3,37)	TAK; p<0,001

6.1.9.1. Remisja na podstawie kwestionariusza IBDQ – leczenie indukcyjne

W ramach badania *LUCENT-1* ocenie poddano również remisję na podstawie kwestionariusza IBDQ.

Remisję na podstawie kwestionariusza IBDQ zdefiniowano jako całkowity wynik ≥ 170 punktów.

Remisję wg. kwestionariusza IBDQ w 12 tyg. leczenia osiągnęła istotnie statystycznie i klinicznie większa liczba chorych w grupie MIRI w porównaniu z odsetkiem chorych w grupie PLC (odpowiednio 57,5% vs 39,8%).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej oraz na wykresie w załączniku 15.6.13.

Tabela 30.
Częstość występowania remisji na podstawie kwestionariusza IBDQ w badaniu LUCENT-1

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
Leczenie indukcyjne							
<i>LUCENT-1</i> (Sands 2023, D'Haens 2023)	12	499 (57,5)	868	117 (39,8)	294	18,1 (11,8; 24,4)	TAK; p<0,001

6.1.9.1. Odpowiedź na podstawie kwestionariusza IBDQ – leczenie indukcyjne

W ramach badania *LUCENT-1* ocenie poddano również odpowiedź na podstawie kwestionariusza IBDQ.

Odpowiedź na podstawie kwestionariusza IBDQ zdefiniowano jako poprawę o ≥ 16 punktów względem wartości początkowych.

Omawiany PK osiągnęła istotnie statystycznie większa liczba chorych w grupie MIRI w porównaniu z grupą PLC – odpowiednio prawie 73% chorych w grupie MIRI oraz ok. 56% chorych w grupie PLC.

Warto zaznaczyć, że różnica między grupami była również istotna klinicznie na korzyść interwencji badanej.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej oraz na wykresie w załączniku 15.6.12.

Tabela 31.
Częstość występowania odpowiedzi na podstawie kwestionariusza IBDQ u chorych w badaniu *LUCENT-1*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
Leczenie indukcyjne							
<i>LUCENT-1</i> (Sands 2023, D'Haens 2023)	12	631 (72,7)	868	164 (55,8)	294	17,1 (10,7; 23,5)	TAK; $p < 0,001$

6.1.9.1. Wynik w skali EQ-5D-5L VAS – leczenie indukcyjne

W ramach badania *LUCENT-1* ocenie poddano również poprawę wyniku w skali EQ-5D-5L VAS.

Im wyższy wynik w kwestionariuszu EQ-5D-5L VAS, tym wyższa jest jakość życia chorego.

W 12 tyg. leczenia indukcyjnego średnia poprawa wyniku w skali EQ-5D-5L-VAS w grupie chorych leczonych MIRI wyniosła 14,57 oraz 9,38 w grupie chorych przyjmujących PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie oraz klinicznie na korzyść interwencji badanej.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej oraz na wykresie w załączniku 15.6.14.

Tabela 32.
Wynik w skali EQ-5D-5L VAS w badaniu LUCENT-1

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		LSMD (95% CI)	IS
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Leczenie indukcyjne							
<i>LUCENT-1 (Sands 2023, EMA EPAR 2023)</i>	12	14,57 (b/d)	868	9,38 (b/d)	294	5,19 (2,89; 7,50)	TAK; p<0,001

6.1.9.2. Wynik kwestionariusza SF-36 – leczenie indukcyjne

W ramach badania *LUCENT-1* ocenie poddano również poprawę wyniku w skali SF-36.

Im wyższy wynik w kwestionariuszu SF-36, tym wyższa jest jakość życia chorego. W ramach skali SF-36 oceniano zarówno PCS (wymiar fizyczny jakości życia), jak i MCS (wymiar psychiczny jakości życia) oraz 8 domen dotyczących funkcjonowania fizycznego, roli fizycznej, roli emocjonalnej, odczuwania bólu, witalności, funkcjonowania społecznego, zdrowia psychicznego oraz ogólnego stanu zdrowia.

W ramach poszczególnych domen kwestionariusza SF-36 zmianę wyniku o ≥ 10 punktów uważa się za najmniejszą istotną klinicznie [Braun 2007]. Za MCID w podskalach PCS i MCS (podskale oceny fizycznej kwestionariusza SF-36) uznaje się wzrost o 2,5 pkt względem wartości początkowych [Emery 2015]. Zgodnie z badaniem *Sands 2023* za MCID dla podskal PCS i MCS uznaje się wzrost o ≥ 5 pkt względem wartości początkowych [Sands 2023].

W 12. tyg. leczenia indukcyjnego istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść interwencji badanej raportowano zarówno dla PCS, jak i MCS. Warto zaznaczyć, że MIRI wykazał istotną statystycznie ($p < 0,01$) i klinicznie przewagę nad PLC również w zakresie wszystkich 8 domen kwestionariusza SF-36 (w publikacji nie przedstawiono wyników dla poszczególnych domen, wskazano jedynie p-wartość).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej oraz na wykresach w załączniku 15.6.15.

Tabela 33.
Wynik w kwestionariuszu SF-36 w badaniu LUCENT-1

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Leczenie indukcyjne								
LUCENT-1 (Sands 2023)	SF-36 (PCS)	12	5,97 (b/d)	868	3,90 (b/d)	294	2,07 (1,21; 2,93)	TAK; p<0,001
	SF-36 (MCS)		5,02 (b/d)	868	3,42 (b/d)	294	1,60 (0,56; 2,63)	TAK; p=0,002

6.1.9.3. Odpowiedź na podstawie kwestionariusza SF-36 – leczenie indukcyjne

Minimalna różnica istotna klinicznie (MCID) dla odpowiedzi według PCS oraz MCS w kwestionariuszu SF-36 została określona jako poprawa (wzrost) wyniku o ≥ 5 punktów w porównaniu z wartościami początkowymi.

Odsetek chorych osiągających odpowiedź istotną klinicznie w 12. tyg. był istotnie statystycznie wyższy w grupie MIRI w porównaniu z PLC zarówno dla podskali PCS, jak i MCS.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej oraz na wykresie w załączniku 15.6.15.

Tabela 34.
Częstość występowania odpowiedzi istotnej klinicznie (MCID) na podstawie kwestionariusza SF-36 u chorych w badaniu LUCENT-1

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
Leczenie indukcyjne								
LUCENT-1 (Sands 2023)	PCS MCID	12	439 (50,6)	868	122 (41,5)	294	8,9 (2,4; 15,4)	TAK; p=0,008
	MCS MCID		384 (44,2)	868	111 (37,8)	294	6,8 (0,4; 13,3)	TAK; p=0,04

6.1.9.1. Wynik kwestionariusza WPAI:UC – leczenie indukcyjne

W badaniu *LUCENT-1* ocenie poddano wynik kwestionariusza WPAI:UC. Kwestionariusz WPAI:UC składa się z 4 domen oceniających absenteizm, prezenteizm, utratę produktywności oraz upośledzenie aktywności. Im wyższy wynik w kwestionariuszu WPAI:UC, tym większe upośledzenie oraz mniejsza produktywność.

MIRI wykazał istotną statystycznie przewagę nad PLC w zakresie każdej ocenianej domeny kwestionariusza WPAI:UC w 12. tyg. Dodatkowo dla każdej z domen raportowano różnice istotne klinicznie między grupami.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej oraz na wykresie w załączniku 15.6.16.

Tabela 35.

Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu WPAI:UC w badaniu *LUCENT-1*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Leczenie indukcyjne								
<i>LUCENT-1</i> (Sands 2023)	Absenteizm*	12	-7,88 (b/d)	532	-3,45 (b/d)	173	-4,43 (-8,26; -0,61)	TAK; p=0,023
	Prezenteizm**		-19,25 (b/d)	532	-13,94 (b/d)	173	-5,31 (-9,13; -1,49)	TAK; p=0,007
	Upośledzenie aktywności		-19,89 (b/d)	532	-14,20 (b/d)	173	-5,69 (-9,42; -1,97)	TAK; p=0,003
	Utrata produktywności***		-20,65 (b/d)	532	-14,91 (b/d)	173	-5,74 (-10,06; -1,42)	TAK; p=0,009

*nieobecność w pracy

**obniżona produktywność w pracy

***absenteizm i prezenteizm łącznie

6.1.9.1. Wynik w skali PGRS i PGRC – leczenie indukcyjne

W badaniu *LUCENT-1* ocenie poddano wynik w kwestionariuszu PGRS oraz PGRC. Im wyższy wynik w kwestionariuszu PGRS i PGRC, tym bardziej nasilone objawy choroby.

Istotną statystycznie poprawę wyników w skali PGRS w grupie MIRI w porównaniu z PLC raportowano już w 2. tyg. leczenia indukcyjnego ($p < 0,05$). W 12. tyg. leczenia indukcyjnego odnotowano dalszą poprawę wyników – różnica między grupami była również istotna statystycznie na korzyść MIRI.

Również w skali PGRC, w 12. tyg. leczenia, raportowano różnicę istotną statystycznie na korzyść interwencji badanej.

Różnice między grupami w obydwu skalach były istotne klinicznie na korzyść interwencji badanej.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej oraz na wykresach w załączniku 15.6.17.

Tabela 36.
Wynik skali PGRS i PGRC w badaniu LUCENT-1

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Leczenie indukcyjne								
LUCENT-1 (Sands 2023)	PGRS	12	-1,16 (b/d)*	868	-0,69 (b/d)*	294	b/d	TAK; p<0,001
	PGRC		2,3 (b/d)**	868	3,0 (b/d)**	294	-0,7 (-0,9; -0,53)	TAK; p<0,001

*zmiana względem wartości początkowych

**zmiana rzeczywista

6.1.10. Parametry laboratoryjne

6.1.10.1. Stężenie kalprotektyny w kale – leczenie indukcyjne

W ramach badania *LUCENT-1* ocenie poddano również odsetek chorych osiągających stężenie kalprotektyny w kale ≤ 250 mg/kg.

Za prawidłowe stężenie kalprotektyny w kale uznano wartość ≤ 250 mg/kg (im wyższe stężenie kalprotektyny w kale tym cięższy przebieg choroby).

Stężenie kalprotektyny w kale oceniano u chorych z początkową wartością > 250 mg/kg.

W wyniku przeprowadzonej analizy raportowano osiągnięcie stężenia kalprotektyny w kale ≤ 250 mg/kg u 34,3% chorych w grupie MIRI oraz 20,1% chorych w grupie PLC w 12 tyg. leczenia indukcyjnego.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej oraz na wykresach w załączniku 15.6.7.

Tabela 37.

Częstość uzyskiwania wyniku stężenia kalprotektyny w kale ≤ 250 mg/kg u chorych w badaniu *LUCENT-1*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		Różnica [%] (95% CI)	IS
		n* (%)	N	n* (%)	N		
Leczenie indukcyjne							
<i>LUCENT-1</i> (D'Haens 2023)	12	229 (34,3)	668	45 (20,1)	224	14,6% (8,3; 20,9)	n/t**

*n obliczono samodzielnie na podstawie % podanych w dokumencie *D'Haens 2023*

**autorzy dokumentu *EMA EPAR 2023* określili, że różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść MIRI oraz podali wartość $p < 0,001$

6.1.10.1. Stężenie białka CRP – leczenie indukcyjne

W ramach badania *LUCENT-1* ocenie poddano również zmianę stężenia białka CRP.

Im niższy jest wynik stężenia białka CRP, tym mniej nasilony jest stan zapalny. Stężenie białka CRP oceniano u chorych z początkową wartością > 6 mg/l. Stężenie ≤ 6 mg/l, zostało uznane przez autorów badania za wartość prawidłową.

Chorzy w grupie MIRI osiągnęli istotnie statystycznie większą redukcję stężenia białka CRP w porównaniu z chorymi w grupie PLC zarówno w 12 tyg. leczenia. W 12 tyg. chorzy

leczeni MIRI osiągnęli ponad 5-krotnie większą redukcję stężenia białka CRP w porównaniu z grupą PLC (-4,6 vs -0,9).

Odsetek chorych, którzy osiągnęli wynik CRP ≤6 mg/l był również wyższy w grupie MIRI w porównaniu z PLC – w grupie MIRI omawiany PK osiągnęło 59,3% chorych, natomiast w grupie PLC 34,7%.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej oraz na wykresie w załączniku 15.6.8.

Tabela 38.
Średnia zmiana stężenia białka CRP w badaniu LUCENT-1

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		LSMD	IS
		LSM (SE) [mg/l]	N	LSM (SE) [mg/l]	N		
Leczenie indukcyjne							
LUCENT-1 (EMA EPAR 2023)	12	-4,6 (b/d)	868	-0,9 (b/d)	294	-3,7 (b/d)	n/t*

*autorzy dokumentu EMA EPAR 2023 określili, że różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść MIRI oraz podali wartość p<0,001

Tabela 39.
Częstość uzyskiwania stężenia białka CRP ≤6 mg/l w badaniu LUCENT-1

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		Różnica [%] (95% CI)	IS
		n* (%)	N	n* (%)	N		
Leczenie indukcyjne							
LUCENT-1 (D'Haens 2023)	12	197 (59,3)	332	41 (34,7)	118	24,8 (14,2; 35,3)	n/t

*n obliczono samodzielnie na podstawie % podanych w dokumencie D'Haens 2023

6.2. Ocena skuteczności MIRI względem PLC w leczeniu podtrzymującym

6.2.1. Remisja kliniczna

Remisja kliniczna w 40. tyg. leczenia stanowiła w badaniu *LUCENT-2* pierwszorzędowy punkt końcowy.

W 40 tyg. leczenia podtrzymującego uzyskanie remisji klinicznej raportowano u 49,9% chorych otrzymujących MIRI oraz 25,1% chorych otrzymujących PLC w grupie chorych, którzy osiągnęli odpowiedź kliniczną w badaniu *LUCENT-1*. W grupie chorych, którzy osiągnęli remisję kliniczną w badaniu *LUCENT-1*, remisję kliniczną w 40 tyg. odnotowano u 63,6% chorych w grupie MIRI oraz 36,9% chorych w grupie PLC. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść interwencji badanej.

Wśród chorych w grupie MIRI, którzy osiągnęli remisję kliniczną w 40 tyg., łącznie 97,8% chorych nie przyjmowało glikokortykosteroidów.

W podgrupie chorych po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia biologicznego/TOF uzyskanie remisji klinicznej w 40 tyg. raportowano u prawie 3-krotnie większego odsetka chorych w grupie MIRI w porównaniu z grupą PLC (odpowiednio 46,1% vs 15,6%). Różnica między grupami była istotna klinicznie na korzyść MIRI [EMA EPAR 2023]. W podgrupie chorych bez wcześniejszego leczenia biologicznego skuteczność MIRI w zakresie omawianego PK zgłoszono u 51,5% chorych.

W publikacji *D'Haens 2023* przedstawiono również analizy w podgrupach w zależności od charakterystyki wyjściowej chorych. Wyniki analiz w podgrupach były zasadniczo spójne z wynikami przedstawionymi w głównej części publikacji. Szczegółowe dane dotyczące analiz w podgrupach przedstawiono w załączniku 15.6.1.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40.
Remisja kliniczna u chorych w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		Różnica [%]* (95% CI)**	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
Leczenie podtrzymujące – w populacji chorych, którzy osiągnęli odpowiedź kliniczną w 12 tyg. leczenia indukcyjnego							
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	182 (49,9)	365	45 (25,1)	179	23,2% (15,2; 31,2)	TAK; p<0,001
Leczenie podtrzymujące – w populacji chorych po wcześniejszym leczeniu biologicznym/TOF							
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	59 (46,1)	128	10 (15,6)	64	n/t	n/t
Leczenie podtrzymujące – w populacji chorych bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF							
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	118 (51,5)	229	35 (30,7)	114	n/t	n/t

*różnica w odsetku odpowiedzi

**wartości podane przez autorów badania

6.2.2. Utrzymanie remisji klinicznej

Utrzymanie remisji klinicznej w 40 tyg. stanowiło w badaniu *LUCENT-2* kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.

Utrzymanie remisji klinicznej raportowano u 63,6% chorych w grupie MIRI oraz 36,9% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść analizowanej interwencji.

W podgrupie chorych po wcześniejszym leczeniu biologicznym/TOF utrzymanie remisji klinicznej raportowano u ponad 6-krotnie większego odsetka chorych w grupie MIRI w porównaniu z grupą PLC (odpowiednio u 66,7% chorych w grupie MIRI oraz 11,1% chorych w grupie PLC). W grupie chorych bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF utrzymanie remisji klinicznej raportowano u ok. 63% chorych w grupie MIRI oraz ok. 47% chorych w grupie PLC.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41.
Utrzymanie remisji klinicznej u chorych w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		Różnica [%]* (95% CI)**	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
Leczenie podtrzymujące – w populacji chorych którzy osiągnęli remisję kliniczną w 12 tyg. leczenia indukcyjnego							
LUCENT-2 (D’Haens 2023)	40	91 (63,6)	143	24 (36,9)	65	24,8% (10,4; 39,2)	TAK; p<0,001
Leczenie podtrzymujące – w populacji chorych po wcześniejszym leczeniu biologicznym/TOF							
LUCENT-2 (D’Haens 2023)	40	24 (66,7)	36***	2 (11,1)	18	n/t	n/t
Leczenie podtrzymujące – w populacji chorych bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF							
LUCENT-2 (D’Haens 2023)	40	65 (62,5)	104***	22 (46,8)	47	n/t	n/t

*różnica w odsetku odpowiedzi

**wartości podane przez autorów badania

***dotyczy chorych, którzy osiągnęli remisję kliniczną w 12 tyg. w badaniu LUCENT-1

6.2.3. Zastępcza remisja kliniczna

Zastępcza remisja kliniczna w 40. tyg. stanowiła w badaniu LUCENT-2 kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.

U chorych z badania LUCENT-2, którzy w badaniu LUCENT-1 osiągnęli odpowiedź kliniczną w 12 tyg. leczenia indukcyjnego, zastępczą remisję kliniczną osiągnęło 54,9% chorych z grupy MIRI oraz 27% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść MIRI.

Osiągnięcie zastępczej remisji klinicznej w 40 tyg. leczenia w badaniu LUCENT-2 raportowano u ponad 3-krotnie większego odsetka chorych po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia biologicznego/TOF w grupie MIRI w porównaniu z chorymi w grupie PLC. Odpowiedź w zakresie omawianego punktu końcowego osiągnęło również 54,1% chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni biologicznie/TOF i w badaniu LUCENT-2 otrzymywali MIRI.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42.
Zastępcza remisja kliniczna u chorych w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		Różnica [%]* (95% CI)**	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
Leczenie podtrzymujące – chorzy ogółem							
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023, EMA EPAR 2023)</i>	40	200 (54,8)***	365	48 (26,8)***	179	EMA EPAR 2023: 24,1% (16,0; 32,2)	TAK; p<0,001
Leczenie podtrzymujące – w populacji chorych po wcześniejszym leczeniu biologicznym/TOF							
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	60 (46,9)	128	10 (15,6)	64	n/t	n/t
Leczenie podtrzymujące – w populacji chorych bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF							
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	124 (54,1)	229	37 (32,5)	114	n/t	n/t

*różnica w odsetku odpowiedzi

**wartości podane przez autorów badania

***autorzy publikacji podali wartości 54,9% oraz 27,0%. Przyczyna rozbieżności nie jest znana, może ona wynikać z przyjętych przez autorów przybliżeń

6.2.4. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania korykosteroidów i operacji chirurgicznej

Remisja kliniczna bez konieczności stosowania korykosteroidów i operacji chirurgicznej w 40. tyg. stanowiła w badaniu *LUCENT-2* kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.

Remisję kliniczną bez konieczności stosowania korykosteroidów i operacji chirurgicznej zdefiniowano jako remisję kliniczną w 40 tyg., remisję objawową w 28 tyg. oraz brak stosowania korykosteroidów przez ≥ 12 tyg. przed 40 tyg. leczenia podtrzymującego.

Chorzy otrzymujący MIRI, którzy w badaniu *LUCENT-1* osiągnęli odpowiedź kliniczną, istotnie statystycznie częściej (ponad dwukrotnie) osiągnęli remisję kliniczną bez konieczności stosowania korykosteroidów i operacji chirurgicznej w 40 tyg. leczenia, w porównaniu z chorymi z grupy PLC. Omawiany PK osiągnęło odpowiednio 44,9% chorych w grupie MIRI oraz 21,8% chorych w grupie PLC.

Różnica między grupami była również istotna klinicznie na korzyść MIRI [EMA EPAR 2023].

Analiza chorych w podgrupach, wykazała również skuteczność MIRI zarówno w populacji chorych po wcześniejszym leczeniu biologicznym/TOF, jak i bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF. Odpowiedź w zakresie omawianego PK

osiągnęło prawie 3-krotnie więcej chorych wcześniej leczonych biologicznie/TOF w grupie MIRI w porównaniu z PLC (odpowiednio ok. 41% vs ok. 14%). Różnica między grupami była istotna klinicznie na korzyść MIRI [EMA EPAR 2023]. W populacji chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni biologicznie odpowiedź osiągnęło ok. 47% chorych w grupie MIRI oraz ok. 26% chorych w grupie PLC.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43.

Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów i operacji chirurgicznej u chorych w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		Różnica [%]* (95% CI)**	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
Leczenie podtrzymujące – chorzy ogółem							
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	164 (44,9)	365	39 (21,8)	179	21,3% (13,5; 29,1)	TAK; p<0,001
Leczenie podtrzymujące – w populacji chorych po wcześniejszym leczeniu biologicznym/TOF							
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	52 (40,6)	128	9 (14,1)	64	n/t	n/t
Leczenie podtrzymujące – w populacji chorych bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF							
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	107 (46,7)	492	30 (26,3)	171	n/t	n/t

*różnica w odsetku odpowiedzi

**wartości podane przez autorów badania

6.2.5. Odpowiedź kliniczna

Odpowiedź kliniczna w 40 tyg. stanowiła w badaniu LUCENT-2 dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy.

W analizie chorych w podgrupach, wykazano skuteczność MIRI zarówno w populacji chorych z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia biologicznego/TOF, jak i w populacji chorych bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF. **Odpowiedź w zakresie omawianego PK osiągnęło odpowiednio 71,1% chorych po wcześniejszym leczeniu biologicznym/TOF w grupie MIRI w porównaniu z 40,6% chorych w grupie PLC. W populacji chorych bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF odpowiedź kliniczną raportowano u 84,7% chorych leczonych MIRI oraz 54,4% chorych przyjmujących PLC.**

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44.
Odpowiedź kliniczna w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		Różnica [%]* (95% CI)**	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
Leczenie podtrzymujące – w populacji chorych po wcześniejszym leczeniu biologicznym/TOF							
LUCENT-2 (D’Haens 2023)	40	91 (71,1)	128	26 (40,6)	64	n/t	n/t
Leczenie podtrzymujące – w populacji chorych bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF							
LUCENT-2 (D’Haens 2023)	40	194 (84,7)	229	62 (54,4)	114	n/t	n/t

*różnica w odsetku odpowiedzi

**wartości podane przez autorów badania

6.2.6. Remisja endoskopowa, poprawa histologiczno-endoskopowa (HEMI), remisja histologiczno-endoskopowa (HEMR)

Remisja endoskopowa w 40 tyg. stanowiła w badaniu LUCENT-2 kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.

Skuteczność MIRI w zakresie omawianego PK raportowano u 58,6% chorych, natomiast w grupie PLC remisję endoskopową osiągnęło 29,1% chorych. Różnica między grupami była istotna statystycznie oraz klinicznie na korzyść MIRI [EMA EPAR 2023].

Większy odsetek chorych z remisją endoskopową raportowano również w grupie MIRI, niezależnie od wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF. Odpowiedź w zakresie uzyskania remisji endoskopowej w populacji chorych po wcześniejszym leczeniu biologicznym/TOF osiągnęło ponad 2-krotnie więcej chorych w grupie MIRI w porównaniu z PLC (odpowiednio około 51% vs 20%). Różnice między grupami były istotne klinicznie na korzyść MIRI [EMA EPAR 2023]. Skuteczność MIRI raportowano również w podgrupie chorych nieleczonej wcześniej biologicznie – odpowiednio u 62,4% chorych w grupie MIRI oraz 34,2% w grupie PLC.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45.
Remisja endoskopowa u chorych w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		Różnica [%]* (95% CI)**	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
Leczenie podtrzymujące – chorzy ogółem							
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	214 (58,6)	365	52 (29,1)	179	28,5% (20,2; 36,8)	TAK; p<0,001
Leczenie podtrzymujące – w populacji chorych po wcześniejszym leczeniu biologicznym/TOF							
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	65 (50,8)	128	13 (20,3)	64	n/t	n/t
Leczenie podtrzymujące – w populacji chorych bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF							
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	143 (62,4)	229	39 (34,2)	114	n/t	n/t

*różnica w odsetku odpowiedzi

**wartości podane przez autorów badania

W publikacji *Magro 2023* ocenie poddano również HEMI w 40 tyg. leczenia w badaniu *LUCENT-2*.

Zarówno w populacji ogółem, jak i w analizie w podgrupach w zależności od wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF, raportowano istotną statystycznie przewagę MIRI nad PLC w zakresie HEMI. HEMI w populacji chorych ogółem raportowano u 47,7% chorych w grupie MIRI oraz 22,3% chorych w grupie PLC. W populacji chorych wcześniej nieleczonych, omawiany PK osiągnęło 52,7% chorych w grupie MIRI oraz 27,0% chorych w grupie PLC.

Niska wartość parametru NNT w 12 tyg. leczenia świadczy o dużej sile badanej interwencji

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46.
HEMI u chorych w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Leczenie podtrzymujące – chorzy ogółem									
<i>LUCENT-2 (Magro 2023)</i>	40	174 (47,7)	365	40 (22,3)	179	3,17 (2,11; 4,76)	0,25 (0,17; 0,33)	4 (4; 6)	TAK, p<0,001
Leczenie podtrzymujące – w populacji chorych po wcześniejszym leczeniu biologicznym/TOF									
<i>LUCENT-2 (Magro 2023)</i>	40	49 (38,3)	128	9 (14,1)	64	3,79 (1,72; 8,35)	0,24 (0,12; 0,36)	5 (3; 9)	TAK, p<0,001

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Leczenie podtrzymujące – w populacji chorych bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF									
<i>LUCENT-2 (Magro 2023)</i>	40	125 (52,7)	237*	31 (27,0)	115*	3,02 (1,86; 4,91)	0,26 (0,15; 0,36)	4 (3; 7)	TAK, p<0,01

*N obliczone na podstawie odsetka chorych przedstawionego w publikacji *Magro 2023*

HEMR stanowiła w badaniu *LUCENT-2* kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. HEMR zdefiniowano jako remisję endoskopową oraz wynik w skali Geboes'a równy 0 dla stopni 2b (neutrofile w blaszce właściwej), 3 (neutrofile w nabłonku), 4 (zniszczenie krypt), 5 (nadżerki lub owrzodzenia).

Istotnie statystycznie większy odsetek chorych osiągnął HEMR w 40 tyg. leczenia podtrzymującego w porównaniu z chorymi z grupy PLC (odpowiednio 43,3% chorych vs 21,8% chorych).

HEMR w 40 tyg. raportowano również u 2,5-krotnie większego odsetka w podgrupie chorych wcześniej leczonych biologicznie/TOF, którzy w badaniu *LUCENT-2* przyjmowali MIRI w porównaniu z chorymi z grupy PLC (odpowiednio ok. 36% vs 14%). W podgrupie chorych bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF skuteczność MIRI raportowano u 47,2% chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47.
HEMR u chorych w badaniu *LUCENT-2*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		Różnica [%]* (95% CI)**	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
Leczenie podtrzymujące – chorzy ogółem							
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	158 (43,3)	365	39 (21,8)	179	19,9% (12,1; 27,6)	TAK; p<0,001
Leczenie podtrzymujące – w populacji chorych po wcześniejszym leczeniu biologicznym/TOF							
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	46 (35,9)	128	9 (14,1)	64	n/t	n/t
Leczenie podtrzymujące – w populacji chorych bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF							
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	108 (47,2)	229	30 (26,3)	114	n/t	n/t

*różnica w odsetku odpowiedzi

**wartości podane przez autorów badania

6.2.7. Poprawa histologiczna (HI), remisja histologiczna (HR)

W publikacji *Magro 2023* przedstawiono dodatkowe punkty końcowe związane z oceną histologiczną błony śluzowej jelit u chorych w badaniu *LUCENT-2*: poprawę histologiczną oraz remisję histologiczną.

W 40 tyg. leczenia podtrzymującego istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie MIRI osiągnął poprawę oraz remisję histologiczną w porównaniu z chorymi w grupie PLC (zarówno w populacji chorych ogółem, jak i w podgrupach chorych niezależnie od wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF).

HI w 40 tyg. leczenia w populacji chorych ogółem, raportowano u ponad 50% chorych w grupie MIRI oraz u ok. 26% chorych w grupie PLC. Podobny odsetek chorych osiągnął HR – odpowiednio niemal 50% chorych w grupie MIRI oraz ok. 25% chorych w grupie PLC.

W podgrupach chorych w zależności od wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF, MIRI był podobnie skuteczny jak w populacji chorych ogółem.

Niska wartość parametru NNT w 40 tyg. leczenia świadczy o dużej sile badanej interwencji.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli oraz na wykresach w załączniku 15.6.2.

Tabela 48.
Histologiczna ocena błony śluzowej u chorych w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Leczenie podtrzymujące – chorzy ogółem										
<i>LUCENT-2</i> (Magro 2023)	40	Poprawa histologiczna (HI)	200 (54,8)	365	46 (25,7)	179	3,50 (2,36; 5,19)	0,29 (0,21; 0,37)	4 (3; 5)	TAK; p <0,001
		Remisja histologiczna (HR)	177 (48,5)	365	44 (24,6)	179	2,89 (1,94; 4,30)	0,24 (0,16; 0,32)	5 (4; 7)	TAK; p <0,001
Leczenie podtrzymujące (chorzy z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia biologicznego/TOF)										
<i>LUCENT-2</i> (Magro 2023)	40	Poprawa histologiczna (HI)	59 (46,1)	128	12 (18,8)	64	3,71 (1,81; 7,59)	0,27 (0,14; 0,40)	4 (3; 8)	TAK; p <0,001
		Remisja histologiczna (HR)	53 (41,4)	128	11 (17,2)	64	3,40 (1,63; 7,13)	0,24 (0,12; 0,37)	5 (3; 9)	TAK; p <0,001
Leczenie podtrzymujące (chorzy bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego/TOF)										
<i>LUCENT-2</i> (Magro 2023)	40	Poprawa histologiczna (HI)	141 (59,5)	237*	34 (29,6)	115*	3,50 (2,17; 5,64)	0,30 (0,20; 0,40)	4 (3; 5)	TAK; p <0,001
		Remisja histologiczna (HR)	124 (52,3)	237*	33 (28,7)	115*	2,73 (1,69; 4,40)	0,24 (0,13; 0,34)	5 (3; 8)	TAK; p <0,01

*N obliczone na podstawie odsetka chorych przedstawionego w publikacji *Magro 2023*

6.2.8. Zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec w skali UNRS

Zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec w 40. tyg. leczenia stanowiła w badaniu *LUCENT-2* kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. Dodatkowo w publikacji *Dubinsky 2022* przedstawiono również zmianę nasilenia naglącego parcia na stolec w 4 oraz 12 tyg. leczenia podtrzymującego.

Średnia redukcja nasilenia naglącego parcia na stolec w 40 tyg. była większa w grupie chorych leczonych MIRI w porównaniu z grupą chorych przyjmujących PLC (odpowiednio -3,80 vs -2,74). Różnice między grupami były istotne statystycznie i klinicznie.

Warto zaznaczyć, że średnia redukcja w skali UNRS, którą osiągnęli chorzy leczeni MIRI w 4 tyg. leczenia podtrzymującego (-3,73), pozostała na stałym poziomie również w 40 tyg. leczenia podtrzymującego (-3,80), **podczas gdy chorzy z grupy PLC, utracili część poprawy uzyskanej w trakcie leczenia indukcyjnego.**

Również w populacji chorych wcześniej leczonych biologicznie/TOF większą redukcję nasilenia naglącego parcia na stolec raportowano w grupie chorych leczonych MIRI w porównaniu z grupą chorych leczonych PLC – średnia zmiana wyniosła odpowiednio -3,60 vs -2,66.

W załączniku 15.6.3 przedstawiono również zmianę nasilenia naglącego parcia na stolec przy użyciu modelu ANCOVA.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli oraz na wykresie w załączniku 15.6.4.

Tabela 49.
Średnia zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec w skali UNRS w badaniu *LUCENT-2*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		LSMD (95% CI)	IS
		LSM (SD)***	N	LSM (SD)***	N		
Leczenie podtrzymujące – chorzy ogółem							
<i>LUCENT-2 (Dubinsky 2022)</i>	4	-3,73 (2,29)	365	-3,64 (2,14)	179	-0,09 (-0,48; 0,30)	n/t
<i>LUCENT-2 (Dubinsky 2022)</i>	12	-3,81 (2,48)	365	-3,39 (2,41)	179	-0,42 (-0,86; 0,02)	TAK p<0,05
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023 Dubinsky 2022)</i>	40	-3,80 (2,67)	365	-2,74 (2,68)	179	-1,06 (-1,54; -0,58)	TAK p<0,001
Leczenie podtrzymujące – chorzy po niepowodzeniu leczenia biologicznego/TOF							
<i>LUCENT-2 (Dubinsky 2022)</i>	40	-3,60 (4,39)	b/d	-2,66 (4,68)	b/d	n/t*	n/t*

*w publikacji *Dubinsky 2023* omawiany PK testowany był za pomocą testu *Cochran-Mantel-Haenszel*. Uzyskane wyniki są zbieżne z wynikami z publikacji *D'Haens 2023*. Autorzy publikacji *Dubinsky 2023* określili, że różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść MIRI oraz podali wartość p<0,001;

***SD policzone na podstawie SE podanego przez autorów publikacji

6.2.8.1. Istotna klinicznie poprawa (CMI) w skali UNRS – leczenie indukcyjne

W publikacji *Dubinsky 2022* przedstawiono odsetki chorych, którzy osiągnęli CMI w skali UNRS w 12 tyg. leczenia indukcyjnego.

Istotną klinicznie poprawę w skali UNRS zdefiniowano jako redukcję o ≥ 3 punkty u chorych z wartością początkową w tej skali wynoszącą ≥ 3 punkty.

Istotną klinicznie poprawę w skali UNRS osiągnęło 48,7% chorych leczonych MIRI oraz 32,2% chorych przyjmujących PLC w 12 tyg. leczenia. Różnice między grupami były istotne statystycznie.

Znamienną statystycznie przewagę MIRI nad PLC w zakresie istotnej klinicznie poprawy w skali UNRS raportowano również w podgrupie chorych z niepowodzeniem leczenia biologicznego/TOF. Istotną klinicznie poprawę osiągnęło ponad 2-krotnie więcej chorych leczonych MIRI w porównaniu z grupą chorych przyjmujących PLC (odpowiednio 45,6% vs 19,1%).

Niska wartość parametru NNT w badaniach świadczy o dużej sile badanej interwencji.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli oraz na wykresie w załączniku 15.6.5.

Tabela 50.
Istotna klinicznie poprawa w skali UNRS w badaniu *LUCENT-1*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Leczenie indukcyjne – chorzy ogółem									
<i>LUCENT-1 (Dubinsky 2022)</i>	12	395 (48,7)	811	89 (32,2)	276	2,00 (1,50; 2,66)	0,16 (0,10; 0,23)	7 (5;10)	TAK; p < 0,001
Leczenie indukcyjne – chorzy po niepowodzeniu leczenia biologicznego/TOF									
<i>LUCENT-1 (Dubinsky 2022)</i>	12	157 (45,6)	344	22 (19,1)	115	3,55 (2,13; 5,92)	0,27 (0,18; 0,35)	4 (3; 6)	TAK; p < 0,001

6.2.8.2. Istotna klinicznie poprawa (CMI) w skali UNRS – leczenie podtrzymujące

W publikacji *Dubinsky 2022* przedstawiono odsetki chorych, którzy osiągnęli CMI w skali UNRS w 40 tyg. leczenia podtrzymującego.

W 40 tyg. leczenia aż 65,2% chorych w grupie MIRI osiągnęło istotną klinicznie poprawę w porównaniu z 41,9% chorych w grupie PLC. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść interwencji badanej.

W populacji chorych leczonych wcześniej biologicznie również raportowano statystycznie istotną przewagę MIRI nad PLC – istotną klinicznie poprawę w skali UNRS osiągnęło ok. 60% chorych w grupie MIRI oraz ok. 35% chorych w grupie PLC.

Niska wartość parametru NNT w badaniach świadczy o dużej sile badanej interwencji.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli oraz na wykresie w załączniku 15.6.5.

Tabela 51.
Istotna klinicznie poprawa w skali UNRS w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Leczenie podtrzymujące – chorzy ogółem									
<i>LUCENT-2 (Dubinsky 2022)</i>	40	219 (65,2)	336	72 (41,9)	172	2,60 (1,78; 3,79)	0,23 (0,14; 0,32)	5 (4; 8)	TAK; p < 0,001
Leczenie podtrzymujące – chorzy po niepowodzeniu leczenia biologicznego/TOF									
<i>LUCENT-2 (Dubinsky 2022)</i>	40	73 (59,8)	122	22 (34,9)	63	2,78 (1,48; 5,22)	0,25 (0,10; 0,40)	4 (3; 10)	TAK; p = 0,002

6.2.8.3. Zależność między stopniem nasilenia naglącego parcia na stolec a punktami końcowymi ocenianymi w 12 i 40 tyg.

Zarówno w 12, jak i 40 tyg. leczenia u chorych, którzy osiągnęli klinicznie istotną poprawę nasilenia naglącego parcia na stolec większy odsetek chorych osiągnął remisję kliniczną, remisję endoskopową, remisję objawową, odpowiedź kliniczną, prawidłowe stężenie CRP oraz prawidłowe stężenie kalprotektyny w kale w porównaniu z chorymi, u których nie raportowano CMI. Dodatkowo, większy odsetek chorych, u których raportowano CMI osiągnął remisję kliniczną bez konieczności stosowania

kortykosteroidów w porównaniu z chorymi bez CMI. Wszystkie wyniki były istotne statystycznie na korzyść interwencji.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli oraz na rysunku poniżej.

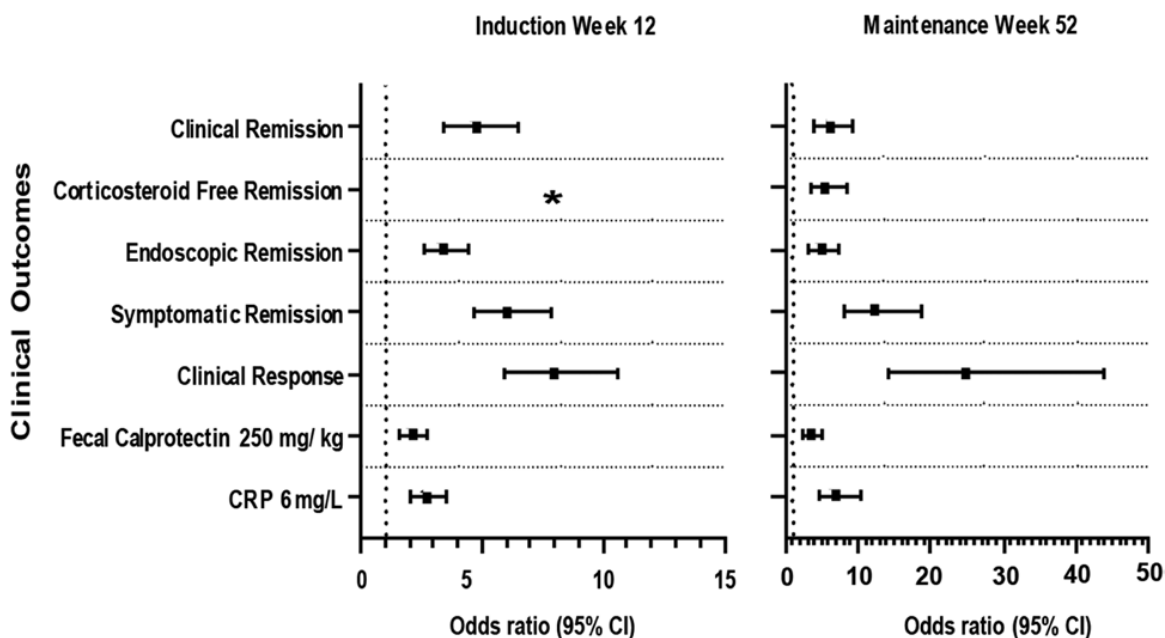
Tabela 52.

Zależność między klinicznie istotną poprawą nasilenia naglącego parcia na stolec a punktami końcowymi ocenianymi w badaniach LUCENT-1 oraz LUCENT-2

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Faza leczenia indukcyjnego (12 tyg.)					Faza leczenia podtrzymującego (40 tyg.)				
		CMI	N	Brak CMI	N	IS	CMI	N	Brak CMI	N	IS
Nasilenie naglącego parcia na stolec											
<i>LUCENT-1 i LUCENT-2 (Dubinsky 2022)</i>	Remisja kliniczna	168 (34,7)	484	61 (10,1)	603	TAK; p<0,0001	174 (59,8)	291	42 (19,4)	217	TAK; p<0,0001
	Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	b/d	484	b/d	603	b/d	157 (54,0)	291	38 (17,5)	217	TAK; p<0,0001
	Remisja endoskopowa	222 (45,9)	484	121 (20,1)	603	TAK; p<0,0001	190 (65,3)	291	60 (27,6)	217	TAK; p<0,0001
	Remisja objawowa	310 (64,0)	484	137 (22,7)	603	TAK; p<0,0001	246 (84,5)	291	67 (30,9)	217	TAK; p<0,0001
	Odpowiedź kliniczna	402 (83,1)	484	230 (38,1)	603	TAK; p<0,0001	274 (94,2)	291	85 (39,2)	217	TAK; p<0,0001
	Prawidłowe stężenie kalprotektyny w kale (≤250 mg/kg)	200 (41,3)	484	151 (25,0)	603	TAK; p<0,0001	159 (54,6)	291	55 (25,3)	217	TAK; p<0,0001
	Prawidłowe stężenie CRP (≤6 mg/l)	400 (82,6)	484	386 (64,0)	603	TAK; p<0,0001	242 (83,2)	291	91 (41,9)	217	TAK; p<0,0001

Rysunek 7.

OR (95% CI) dla zależności między klinicznie istotną poprawą nasilenia naglącego parcia na stolec a punktami końcowymi ocenianymi w badaniach *LUCENT-1* oraz *LUCENT-2*



Źródło: *LUCENT-1* i *LUCENT-2* (Dubinsky 2022)

6.2.8.4. Zależność między stopniem nasilenia naglącego parcia na stolec a poprawą wyniku w skali IBDQ w 12 i 40 tyg.

Chorzy, którzy osiągnęli istotną klinicznie poprawę w wyniku IBDQ w 12 tyg. leczenia indukcyjnego lub w 40 tyg. leczenia podtrzymującego, mieli istotną statystycznie większą poprawę w wynikach domen IBDQ (objawy jelitowe, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie społeczne, objawy układowe) w porównaniu z chorymi, którzy nie osiągnęli CMI. **Poprawa wyniku IBDQ ogółem u chorych, którzy osiągnęli CMI była ponad 2-krotnie większa w 12 tyg. leczenia indukcyjnego oraz ok. 1,5-krotnie większa w 40 tyg. leczenia podtrzymującego w porównaniu z chorymi bez CMI.**

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 53.

Zależność między klinicznie istotną poprawą nasilenia naglącego parcia na stolec a wynikami w domenach kwestionariusza IBDQ w badaniu *LUCENT-1*

Badanie (publikacja)	Domena w kwestionariuszu IBDQ	Faza leczenia indukcyjnego (12 tyg.)					
		CMI, LSM (SE)	N	brak CMI, LSM (SE)	N	LSMD (95% CI)	IS
Nasilenie naglącego parcia na stolec							
<i>LUCENT-1</i> (<i>Dubinsky 2022*</i>)	Ogółem	52,4 (1,22)	484	25,6 (1,17)	533	26,8 (23,5; 30,2)	TAK; p<0,0001
	Objawy jelitowe	19,6 (0,42)	484	10,2 (0,40)	533	9,4 (8,3; 10,6)	TAK; p<0,0001
	Funkcjonowanie emocjonalne	15,9 (0,47)	484	7,3 (0,45)	533	8,6 (7,3; 9,9)	TAK; p<0,0001
	Funkcjonowanie społeczne	9,1 (0,26)	484	4,4 (0,25)	533	4,7 (4,0; 5,4)	TAK; p<0,0001
	Objawy układowe	7,8 (0,22)	484	3,8 (0,21)	533	4,0 (3,4; 4,6)	TAK; p<0,0001

*Zależność między klinicznie istotną poprawą nasilenia naglącego parcia na stolec a wynikami w domenach IBDQ przedstawiono również w publikacji *Long 2024*. W ramach analizy statystycznej w badaniu *Long 2024* zastosowano metodę imputacji brakujących danych (mBOCF). Wyniki przedstawione w publikacji *Long 2024*, były jednak zbieżne z wynikami przedstawionymi w badaniu *Dubinsky 2022*, dlatego odstępiono od ekstrakcji wyników dla tego punktu końcowego z badania *Long 2024*.

Tabela 54.
Zależność między klinicznie istotną poprawą nasilenia naglącego parcia na stolec a wynikami w domenach kwestionariusza IBDQ w badaniu *LUCENT-2*

Badanie (publikacja)	Domena w kwestionariuszu IBDQ	Faza leczenia podtrzymującego (40 tyg.)					
		CMI, LSM (SE)	N	Brak CMI, LSM (SE)	N	LSMD (95% CI)	IS
Nasilenie naglącego parcia na stolec							
<i>LUCENT-2 (Dubinsky 2022*)</i>	Ogółem	62,2 (1,41)	291	40,4 (2,38)	103	21,8 (16,3; 27,2)	TAK; p<0,0001
	Objawy jelitowe	22,6 (0,47)	291	15,4 (0,80)	103	7,2 (5,4; 9,1)	TAK; p<0,0001
	Funkcjonowanie emocjonalne	19,5 (0,56)	291	12,2 (0,94)	103	7,3 (5,1; 9,4)	TAK; p<0,0001
	Funkcjonowanie społeczne	10,8 (0,27)	291	7,4 (0,46)	103	3,4 (2,3; 4,5)	TAK; p<0,0001
	Objawy układowe	9,2 (0,28)	291	5,6 (0,48)	103	3,6 (2,5; 4,7)	TAK; p<0,0001

*Zależność między klinicznie istotną poprawą nasilenia naglącego parcia na stolec a wynikami w domenach IBDQ przedstawiono również w publikacji *Long 2024*. W ramach analizy statystycznej w badaniu *Long 2024* zastosowano metodę imputacji brakujących danych (mBOCF). Wyniki przedstawione w publikacji *Long 2024*, były jednak zbieżne z wynikami przedstawionymi w badaniu *Dubinsky 2022*, dlatego odstępiono od ekstrakcji wyników dla tego punktu końcowego z badania *Long 2024*.

6.2.9. Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec

Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec w 40 tyg. stanowiła w badaniu *LUCENT-2* kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.

W badaniu *LUCENT-2* w 40 tyg. leczenia istotnie statystycznie większy odsetek chorych leczonych MIRI osiągnął remisję nasilenia naglącego parcia na stolec w porównaniu z grupą PLC (42,9% vs 25,0%). Różnice między grupami były również istotne klinicznie.

W populacji chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego/TOF uzyskanie remisji nasilenia naglącego parcia na stolec raportowano u ponad 35% chorych w grupie MIRI oraz u 19% chorych w grupie PLC.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli oraz na wykresie w załączniku 15.6.6

Tabela 55.
Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec w badaniu *LUCENT-2*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		Różnica [%]* (99,875% CI)**	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
Leczenie podtrzymujące – chorzy ogółem							
<i>LUCENT-2</i> (D'Haens 2023, Dubinsky 2022)	40	144 (42,9)	336	43 (25,0)	172	18,1 (9,8; 26,4)***	TAK; p <0,001
Leczenie podtrzymujące – chorzy po niepowodzeniu leczenia biologicznego/TOF							
<i>LUCENT-2</i> (Dubinsky 2022)	40	43 (35,2)	122	12 (19,0)	63	n/t	n/t^
Leczenie podtrzymujące – chorzy bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF							
<i>LUCENT-2</i> (D'Haens 2023)	40	96 (46,6)	206	31 (28,7)	108	n/t	n/t

*różnica w odsetku odpowiedzi

**wartości podane przez autorów badania

***w publikacji *Dubinsky 2023* omawiany PK testowany był za pomocą testu *Cochran-Mantel-Haenszel*. Uzyskane wyniki są zbieżne z wynikami z publikacji *D'Haens 2023*. Autorzy publikacji *Dubinsky 2023* określili, że różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść MIRI oraz podali wartość p<0,001;

^w publikacji *Dubinsky 2023* omawiany PK testowany był za pomocą testu *Cochran-Mantel-Haenszel*. Uzyskane wyniki są zbieżne z wynikami z publikacji *D'Haens 2023*. Autorzy publikacji *Dubinsky 2023* określili, że różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść MIRI oraz podali wartość p=0,027;

6.2.9.1. Zależność między remisją nasilenia naglącego parcia na stolec a punktami końcowymi ocenianymi w 12 i 40 tyg.

Zarówno w 12 tyg. leczenia indukcyjnego, jak i w 40 tyg. leczenia podtrzymującego w badaniach *LUCENT-1* oraz *LUCENT-2* chorzy, którzy osiągnęli remisję nasilenia naglącego parcia na stolec, istotnie statystycznie częściej osiągnęli odpowiedź w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych. **Zarówno w badaniu *LUCENT-1*, jak i *LUCENT-2* chorzy z remisją nasilenia naglącego parcia na stolec mieli ok. 2,5-krotnie wyższe wskaźniki odpowiedzi w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego (remisji klinicznej) w porównaniu z chorymi bez remisji nasilenia naglącego parcia na stolec.**

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli oraz na rysunku poniżej.

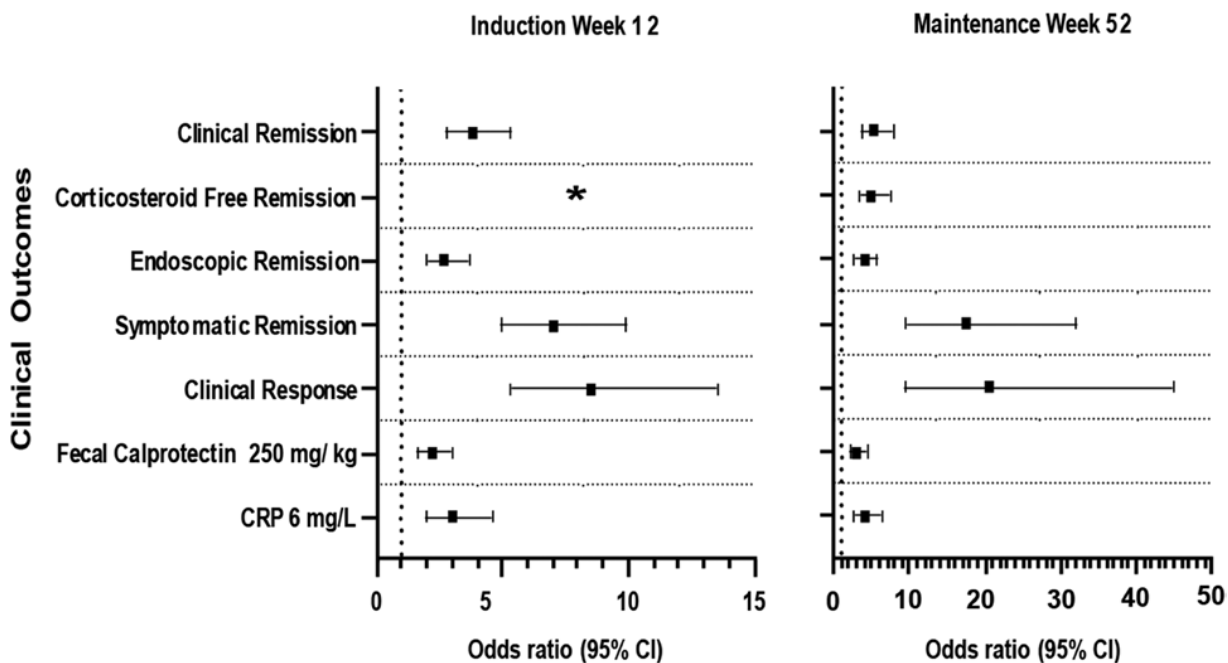
Tabela 56.

Zależność między remisją nasilenia naglącego parcia na stolec a punktami końcowymi ocenianymi w badaniach *LUCENT-1* oraz *LUCENT-2*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Faza leczenia indukcyjnego (12 tyg.)					Faza leczenia podtrzymującego (40 tyg.)				
		Remisja	N	Brak remisji	N	IS	Remisja	N	Brak remisji	N	IS
Nasilenie naglącego parcia na stolec											
<i>LUCENT-1 i LUCENT-2</i> (Dubinsky 2022)	Remisja kliniczna	90 (42,3)	213	139 (15,9)	874	TAK; p<0,0001	126 (67,4)	187	90 (28,0)	321	TAK; p<0,0001
	Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	b/d	213	b/d	874	b/d	116 (62,0)	187	79 (24,6)	321	TAK; p<0,0001
	Remisja endoskopowa	107 (50,2)	213	236 (27,0)	874	TAK; p<0,0001	131 (70,0)	187	119 (37,1)	321	TAK; p<0,0001
	Remisja objawowa	164 (77,0)	213	283 (32,4)	874	TAK; p<0,0001	174 (93,0)	187	139 (43,3)	321	TAK; p<0,0001
	Odpowiedź kliniczna	191 (89,7)	213	441 (50,5)	874	TAK; p<0,0001	180 (96,3)	187	179 (55,8)	321	TAK; p<0,0001
	Prawidłowe stężenie kalprotektyny w kale (≤250 mg/kg)	100 (46,9)	213	251 (28,7)	874	TAK; p<0,0001	111 (59,4)	187	103 (32,1)	321	TAK; p<0,0001
	Prawidłowe stężenie CRP (≤6 mg/l)	185 (86,9)	213	601 (68,8)	874	TAK; p<0,0001	156 (83,4)	187	177 (55,1)	321	TAK; p<0,0001

Rysunek 8.

OR (95% CI) dla zależności między remisją nasilenia naglącego parcia na stolec a punktami końcowymi ocenianymi w badaniach *LUCENT-1* oraz *LUCENT-2*



Źródło: *LUCENT-1* i *LUCENT-2* (Dubinsky 2022)

6.2.9.2. Zależność między remisją nasilenia naglącego parcia na stolec a poprawą wyniku w skali IBDQ w 12 i 40 tyg.

Chorzy, którzy osiągnęli remisję nasilenia naglącego parcia na stolec w 12 tyg. leczenia indukcyjnego lub 40 tyg. leczenia podtrzymującego mieli istotnie statystyczną większą poprawę we wszystkich domenach kwestionariusza IBDQ w porównaniu z chorymi, którzy nie osiągnęli remisji. Poprawa wyniku IBDQ ogółem, była ok. 2-krotnie większa u chorych, którzy osiągnęli remisję kliniczną w 12 tyg. leczenia w porównaniu z chorymi bez remisji.

W fazie leczenia podtrzymującego poprawa wyniku IBDQ ogółem była ok. 1,5-krotnie większa u chorych, którzy osiągnęli remisję nasilenia naglącego parcia na stolec w porównaniu z chorymi bez remisji.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 57.

Zależność między remisją nasilenia naglącego parcia na stolec a wynikami w domenach kwestionariusza IBDQ w badaniu *LUCENT-1*

Badanie (publikacja)	Domena w kwestionariuszu IBDQ	Faza leczenia indukcyjnego (12 tyg.)					
		Remisja, LSM (SE)	N	Brak remisji, LMS (SE)	N	LSMD (95% CI)	IS
Nasilenie naglącego parcia na stolec							
<i>LUCENT-1 (Dubinsky 2022*)</i>	Ogółem	61,1 (1,91)	213	32,4 (0,98)	804	28,7 (24,4; 32,9)	TAK; p<0,0001
	Objawy jelitowe	23,1 (0,64)	213	12,4 (0,33)	804	10,6 (9,2; 12,1)	TAK; p<0,0001
	Funkcjonowanie emocjonalne	18,3 (0,73)	213	9,6 (0,38)	804	8,7 (7,1; 10,3)	TAK; p<0,0001
	Funkcjonowanie społeczne	10,7 (0,40)	213	5,6 (0,21)	804	5,1 (4,2; 6,0)	TAK; p<0,0001
	Objawy układowe	9,2 (0,34)	213	4,8 (0,17)	804	4,4 (3,6; 5,1)	TAK; p<0,0001

*zależność między klinicznie istotną poprawą nasilenia naglącego parcia na stolec a wynikami w domenach IBDQ przedstawiono również w publikacji *Long 2024*. W ramach analizy statystycznej w badaniu *Long 2024* zastosowano metodę imputacji brakujących danych (mBOCF). Wyniki przedstawione w publikacji *Long 2024*, były jednak zbieżne z wynikami przedstawionymi w badaniu *Dubinsky 2022*, dlatego odstąpiono od ekstrakcji wyników dla tego punktu końcowego z badania *Long 2024*

Tabela 58.
Zależność między remisją nasilenia naglącego parcia na stolec a wynikami w domenach kwestionariusza IBDQ w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	Domena w kwestionariuszu IBDQ	Faza leczenia podtrzymującego (40 tyg.)					
		Remisja, LSM (SE)	N	Brak remisji, LMS (SE)	N	LSMD (95% CI)	IS
Nasilenie naglącego parcia na stolec							
<i>LUCENT-2 (Dubinsky 2022*)</i>	Ogółem	67,8 (1,72)	187	46,2 (1,65)	207	21,5 (16,9; 26,2)	TAK; p<0,0001
	Objawy jelitowe	24,6 (0,57)	187	17,2 (0,55)	207	7,4 (5,8; 8,9)	TAK; p<0,0001
	Funkcjonowanie emocjonalne	21,2 (0,69)	187	14,3 (0,66)	207	6,8 (5,0; 8,7)	TAK; p<0,0001
	Funkcjonowanie społeczne	11,8 (0,33)	187	8,2 (0,32)	207	3,7 (2,8; 4,6)	TAK; p<0,0001
	Objawy układowe	10,2 (0,35)	187	6,6 (0,33)	207	3,6 (2,6; 4,5)	TAK; p<0,0001

*zależność między klinicznie istotną poprawą nasilenia naglącego parcia na stolec a wynikami w domenach IBDQ przedstawiono również w publikacji Long 2024. W ramach analizy statystycznej w badaniu Long 2024 zastosowano metodę imputacji brakujących danych (mBOCF). Wyniki przedstawione w publikacji Long 2024, były jednak zbieżne z wynikami przedstawionymi w badaniu Dubinsky 2022, dlatego odstąpiono od ekstrakcji wyników dla tego punktu końcowego z badania Long 2024

6.2.10. Zależność między klinicznie istotną poprawą lub remisją nasilenia naglącego parcia na stolec a wskaźnikiem odpowiedzi w kwestionariuszu IBDQ w badaniu Long 2024

Chorzy osiągający istotną klinicznie poprawę nasilenia naglącego parcia na stolec, mieli istotnie statystycznie wyższe wskaźniki odpowiedzi w kwestionariuszu IBDQ, zarówno w 12., jak i w 52. tyg.²⁹ leczenia w porównaniu z chorymi bez CMI (odpowiednio 88,6% vs 54,4% w 12. tyg. oraz 92,4% vs 40,6% w 52. tyg.).

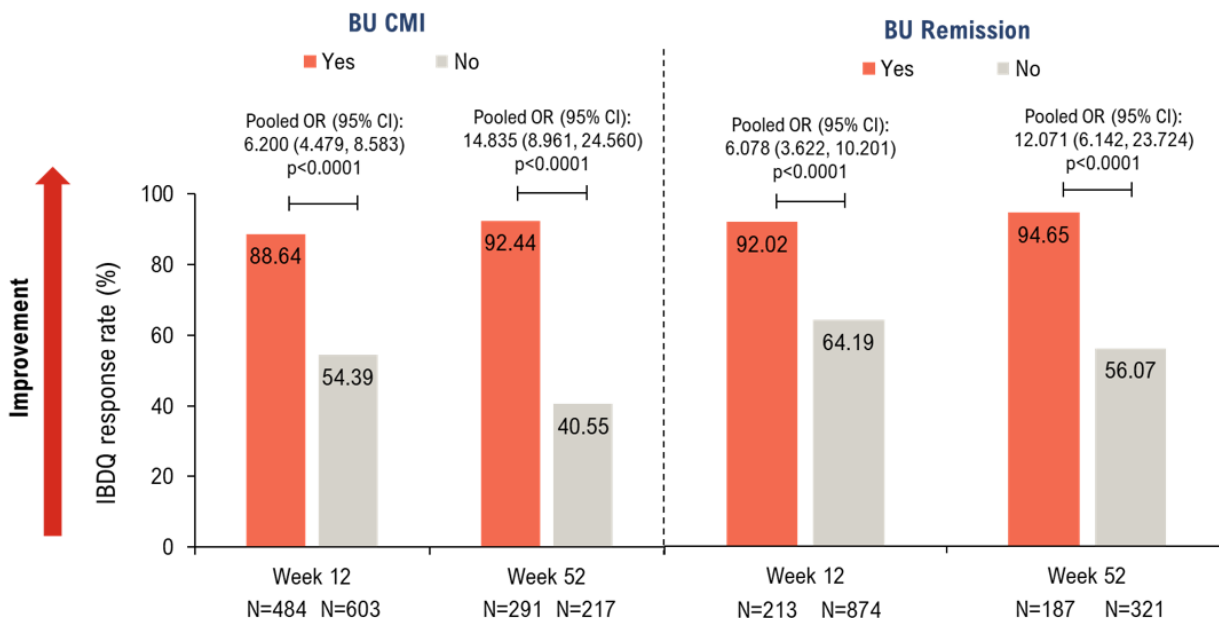
Podobną zależność raportowano dla chorych osiągających remisję nasilenia naglącego parcia na stolec w 12. tyg. Odnotowano istotnie statystycznie wyższe odsetki chorych osiągających odpowiedź w kwestionariuszu IBDQ w grupie chorych z remisją w porównaniu z chorymi bez remisji. Zależność ta była raportowana zarówno w 12., jak i 52. tyg. leczenia.

²⁹ w publikacji Long 2024, wyniki przedstawiono łącznie dla 52 tyg. leczenia (które obejmowało 12 tyg. leczenia w ramach fazy indukcji oraz 40. tyg. leczenia w ramach fazy podtrzymującej)

Szczegółowe dane przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 9.

Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą (CMI) lub remisją nasilenia naglącego parcia na stolec oraz wskaźnikiem odpowiedzi w kwestionariuszu IBDQ



Źródło: LUCENT-1 i LUCENT-2 (Long 2024)

6.2.11. Zależność między klinicznie istotną poprawą lub remisją nasilenia naglącego parcia na stolec a wskaźnikiem remisji w kwestionariuszu IBDQ w badaniu Long 2024

Istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych osiągnął remisję w kwestionariuszu IBDQ w grupie chorych z istotną klinicznie poprawą nasilenia naglącego parcia na stolec w porównaniu z chorymi bez CMI zarówno w 12. tyg., jak i w 52. tyg. leczenia. Remisję w kwestionariuszu IBDQ raportowano odpowiednio u 69,0% w grupie z CMI oraz u 37,3% chorych w grupie bez CMI w 12. tyg. Dodatkowo warto zaznaczyć, że w 52. tyg. odsetek chorych z remisją w kwestionariuszu IBDQ, którzy osiągnęli również CMI nasilenia naglącego parcia na stolec wzrósł do 83,9%.

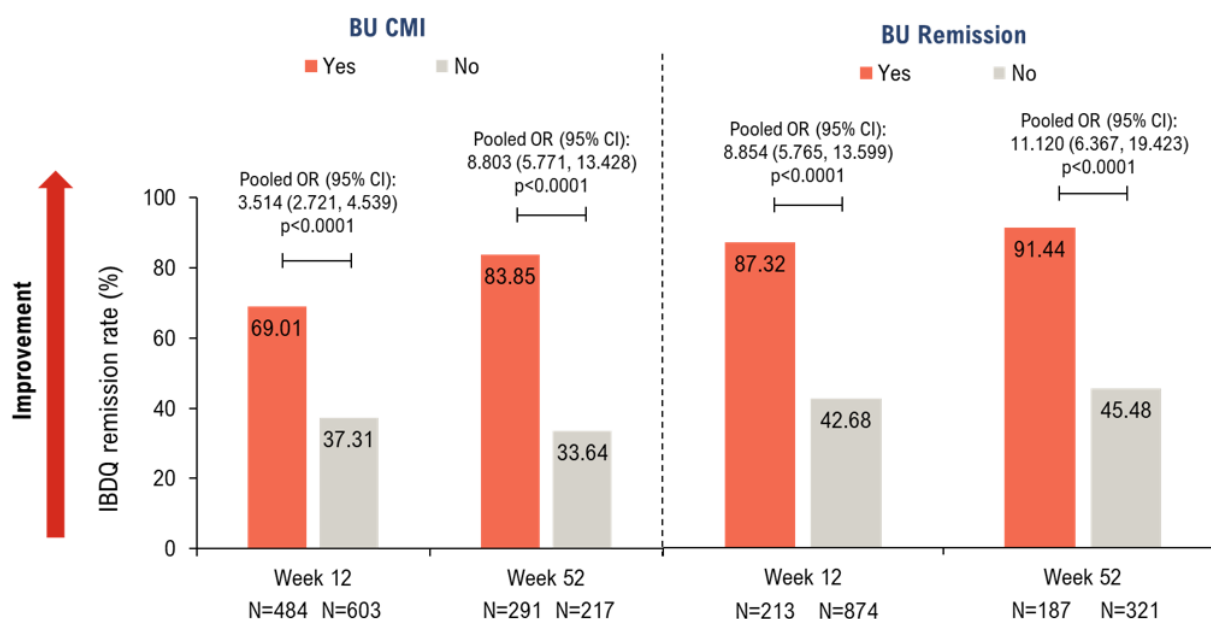
Dodatkowo, remisję w kwestionariuszu IBDQ raportowano u wyższego odsetka chorych z remisją nasilenia naglącego parcia na stolec zarówno w 12., jak i w 52. tyg. leczenia w porównaniu z chorymi bez remisji nasilenia naglącego parcia na stolec (remisję

w kwestionariuszu IBDQ raportowano odpowiednio u 87,3% oraz u aż 91,4% chorych z remisją nasilenia naglącego parcia na stolec).

Szczegółowe dane przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 10.

Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą (CMI) lub remisją nasilenia naglącego parcia na stolec oraz wskaźnikiem remisji w kwestionariuszu IBDQ



Źródło: LUCENT-1 i LUCENT-2 (Long 2024)

6.2.12. Zależność między klinicznie istotną poprawą nasilenia naglącego parcia na stolec a istotną klinicznie różnicą wyniku w kwestionariuszu SF-36 w badaniu Long 2024

W grupie chorych, którzy osiągnęli CMI nasilenia naglącego parcia na stolec, istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych osiągnął MCID zarówno w domenie PCS, jak i MCS kwestionariusza SF-36 w 12. tyg. w porównaniu z grupą chorych bez CMI nasilenia naglącego parcia na stolec.

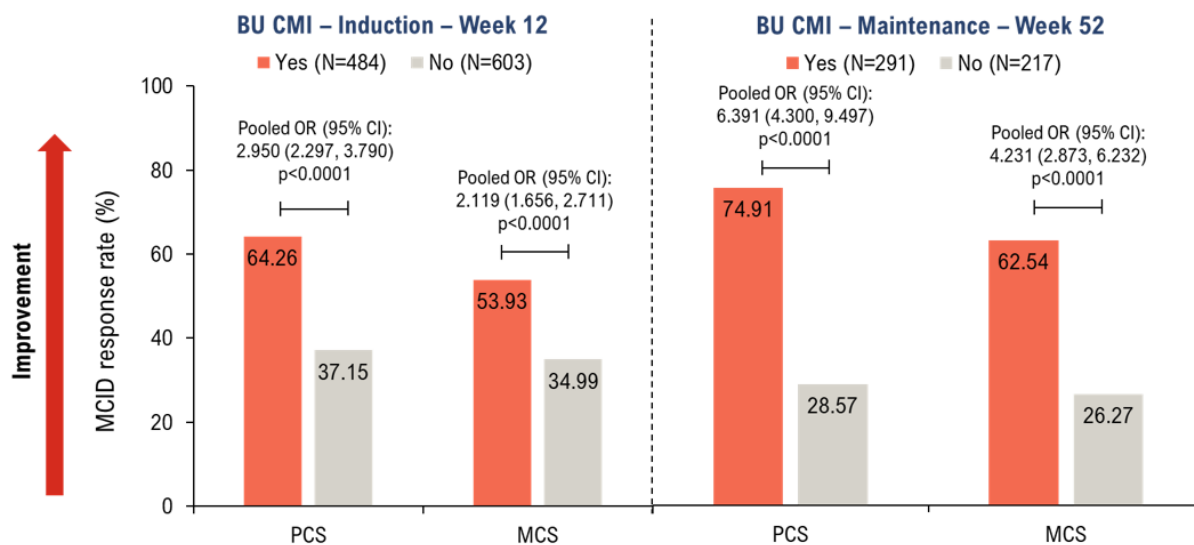
Warto zaznaczyć, że w 52. tyg. leczenia raportowano dalszy wzrost odsetka chorych z klinicznie istotną różnicą (MCID) dla wyniku PCS i MCS w grupie chorych z istotną klinicznie

poprawą nasilenia naglącego parcia na stolec – MCID w domenie PCS odnotowano u ok. 75% chorych, natomiast w domenie MCS u ok. 63% chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 11.

Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą nasilenia naglącego parcia na stolec oraz istotną klinicznie różnicą (MCID) w domenach PCS i MCS w kwestionariuszu SF-36



Źródło: LUCENT-1 i LUCENT-2 (Long 2024)

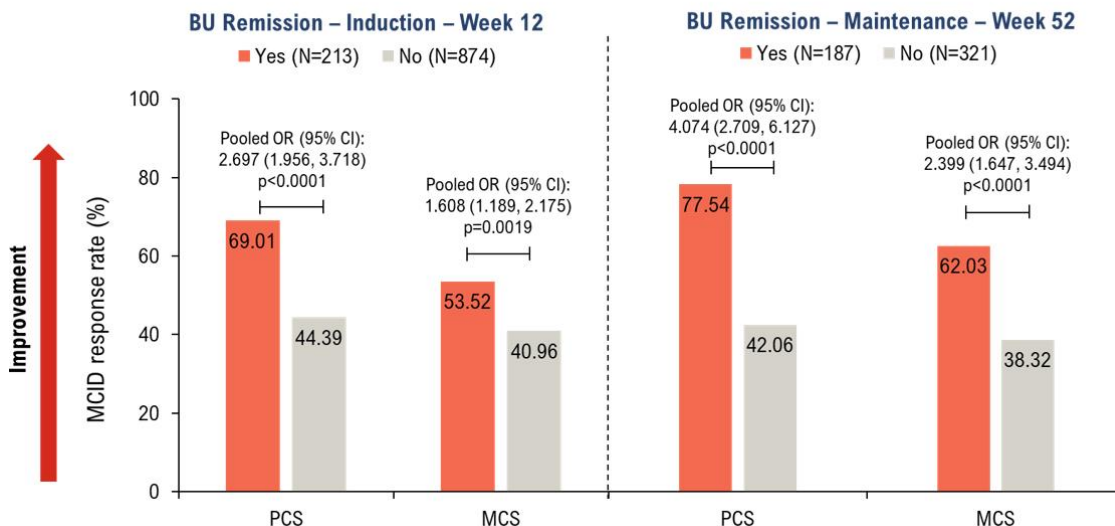
6.2.13. Zależność między remisją nasilenia naglącego parcia na stolec a istotną klinicznie różnicą w kwestionariuszu SF-36 w badaniu Long 2024

W obydwu domenach kwestionariusza SF-36, MCID raportowano u statystycznie wyższego odsetka chorych z remisją nasilenia naglącego parcia na stolec w porównaniu z grupą chorych bez remisji, zarówno w okresie leczenia indukcyjnego, jak i podtrzymującego.

Szczegółowe dane przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 12.

Odsetek chorych z remisją nasilenia naglącego parcia na stolec oraz istotną klinicznie różnicą (MCID) w domenach PCS i MCS w kwestionariuszu SF-36



Źródło: LUCENT-1 i LUCENT-2 (Long 2024)

6.2.14. Zależność między klinicznie istotną poprawą lub remisją nasilenia naglącego parcia na stolec a zmianą wyniku w kwestionariuszu SF-36 w badaniu Long 2024

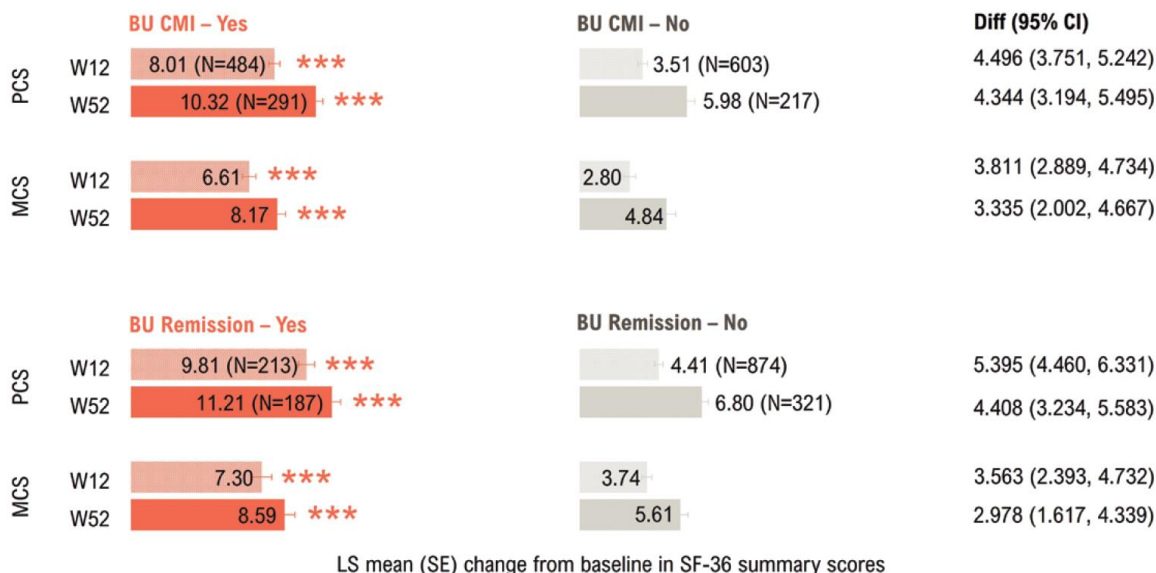
Chorzy z CMI nasilenia naglącego parcia na stolec, jak również chorzy z remisją nasilenia naglącego parcia na stolec istotnie statystycznie częściej osiągnęli poprawę wyniku w PCS oraz MCS kwestionariusza SF-36 w porównaniu z chorymi bez CMI nasilenia naglącego parcia na stolec. Warto zaznaczyć, że odnotowane istotne statystycznie różnice między grupami raportowano zarówno dla okresu leczenia indukcyjnego, jak i podtrzymującego.

Dodatkowo, na uwagę zasługuje fakt, że chorzy z CMI nasilenia naglącego parcia na stolec, jak również chorzy z remisją nasilenia naglącego parcia na stolec osiągnęli istotną statystycznie poprawę wyniku w każdej z ocenianych domen PCS oraz MCS.

Szczegółowe dane przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 13.

Zmiana wyniku w domenach kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych, u chorych z istotną klinicznie poprawą nasilenia naglącego parcia na stolec lub u chorych z remisją nasilenia naglącego parcia na stolec



Symbolem *** oznaczono istotną statystycznie różnicę wyniku między grupami ($p < 0,0001$)

Źródło: LUCENT-1 i LUCENT-2 (Long 2024)

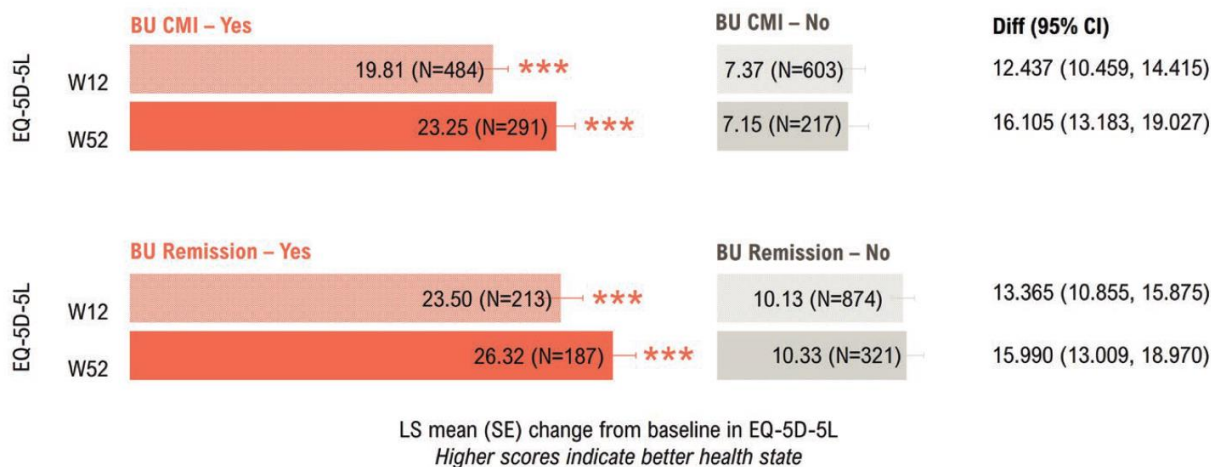
6.2.15. Zależność między klinicznie istotną poprawą lub remisją nasilenia naglącego parcia na stolec a zmianą wyniku w kwestionariuszu EQ-5D-5L w badaniu Long 2024

Zmiana wyniku w kwestionariuszu EQ-5D-5L względem wartości początkowych była większa w grupie chorych z istotną klinicznie poprawą, jak również u chorych z remisją nasilenia naglącego parcia na stolec w porównaniu z chorymi w grupie bez CMI oraz z chorymi w grupie bez remisji nasilenia naglącego parcia na stolec. Różnice między grupami były istotne statystycznie zarówno w 12., jak i 52. tyg. leczenia.

Szczegółowe dane przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 14.

Zmiana wyniku w kwestionariuszu EQ-5D-5L względem wartości początkowych, u chorych z istotną klinicznie poprawą nasilenia naglącego parcia na stolec lub u chorych z remisją nasilenia naglącego parcia na stolec



Symbolem *** oznaczono istotną statystycznie różnicę wyniku między grupami ($p < 0,0001$)

Źródło: LUCENT-1 i LUCENT-2 (Long 2024)

6.2.16. Zależność między klinicznie istotną poprawą lub remisją nasilenia naglącego parcia na stolec a zmianą wyniku w kwestionariuszu WPAI:UC i skali UNRS w badaniu Long 2024

U chorych, którzy osiągnęli CMI nasilenia naglącego parcia na stolec, raportowano istotną statystycznie redukcję wyniku względem wartości początkowych we wszystkich 4 domenach kwestionariusza WPAI:UC w 12. tyg. w porównaniu z grupą chorych bez CMI. Z kolei w 52. tyg. leczenia, istotną statystycznie redukcję wyniku względem wartości początkowych w grupie chorych z CMI nasilenia naglącego parcia na stolec w porównaniu z grupą chorych bez CMI, odnotowano dla 3 z 4 domen (prezenteizm, upośledzenie aktywności, utrata produktywności).

Podobne wyniki raportowano dla grupy chorych z remisją nasilenia naglącego parcia na stolec. W 12. oraz 52. tyg. leczenia, chorzy w tej grupie, osiągnęli istotną statystycznie redukcję wyniku we wszystkich ocenianych domenach kwestionariusza WPAI:UC w porównaniu z grupą chorych bez remisji.

U chorych z CMI nasilenia naglącego parcia na stolec lub remisją nasilenia naglącego parcia na stolec, raportowano również istotną statystycznie redukcję wyniku w skali UNRS w domenie

zmęczenia oraz bólu brzucha względem wartości początkowych w porównaniu z grupą chorych bez CMI lub remisji. Różnice obserwowano zarówno w 12., jak i 52. tyg. leczenia.

Szczegółowe dane przedstawiono w załączniku 15.6.20.

6.2.17. Zależność między klinicznie istotną poprawą lub remisją nasilenia naglącego parcia na stolec a zmianą wyniku w skali PGRS i PGRC w badaniu Long 2024

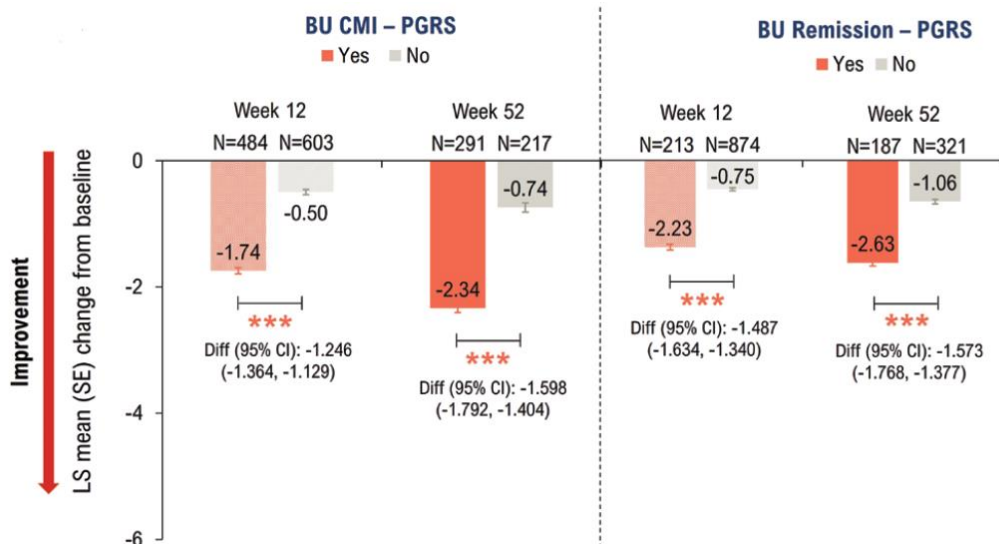
Chorzy z CMI nasilenia naglącego parcia na stolec, istotnie statystycznie częściej osiągnęli poprawę wyniku w skali PGRS w porównaniu z chorymi bez CMI zarówno w 12., jak i 52. tyg. leczenia. Podobne wyniki raportowano dla chorych z remisją naglącego parcia na stolec – odnotowano istotną statystycznie poprawę wyniku w skali PGRS w tej grupie chorych w porównaniu z chorymi bez remisji.

Wyniki w skali PGRS były zbieżne z wynikami w skali PGRC. Raportowano istotne statystycznie różnice między badanymi grupami na korzyść grupy z CMI i grupy z remisją nasilenia naglącego parcia na stolec zarówno w 12., jak i 52. tyg. leczenia.

Szczegółowe dane przedstawiono na rysunkach poniżej.

Rysunek 15.

Zmiana wyniku w skali PGRS względem wartości początkowych, u chorych z istotną klinicznie poprawą nasilenia naglącego parcia na stolec lub u chorych z remisją nasilenia naglącego parcia na stolec

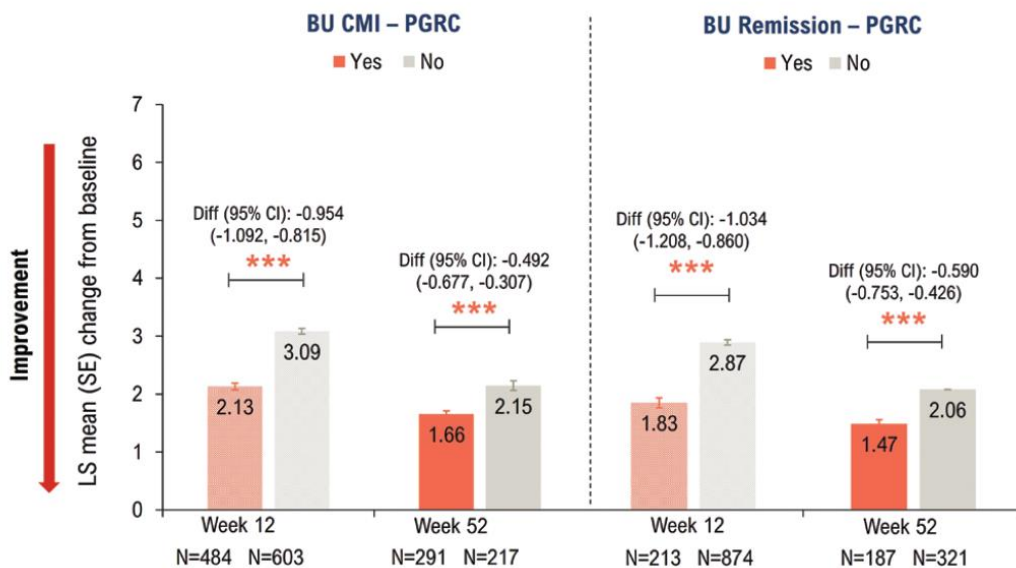


Symbolem *** oznaczono istotną statystycznie różnicę wyniku między grupami ($p < 0,0001$)

Źródło: LUCENT-1 i LUCENT-2 (Long 2024)

Rysunek 16.

Zmiana wyniku w skali PGRC względem wartości początkowych, u chorych z istotną klinicznie poprawą nasilenia naglącego parcia na stolec lub u chorych z remisją nasilenia naglącego parcia na stolec



Symbolem *** oznaczono istotną statystycznie różnicę wyniku między grupami ($p < 0,0001$)

Źródło: LUCENT-1 i LUCENT-2 (Long 2024)

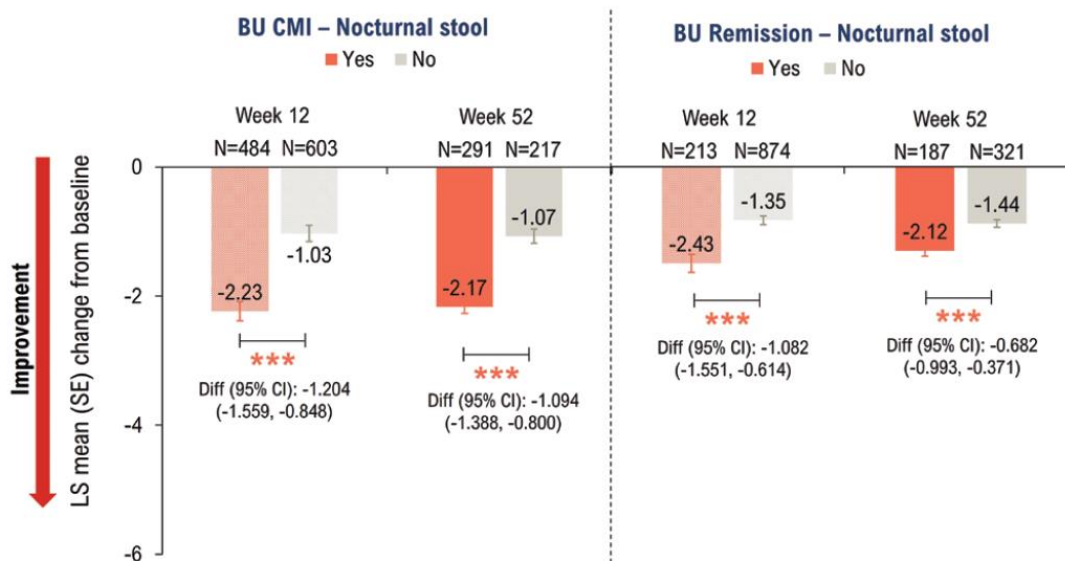
6.2.18. Zależność między klinicznie istotną poprawą lub remisją nasilenia naglącego parcia na stolec a liczbą stolców nocnych w badaniu Long 2024

U chorych, którzy osiągnęli CMI lub remisję nasilenia naglącego parcia na stolec raportowano istotną statystycznie redukcję w liczbie stolców nocnych w porównaniu z chorymi bez CMI lub remisji, zarówno w 12., jak i 52. tyg. leczenia.

Szczegółowe dane przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 17.

Zmiana w liczbie stolców nocnych względem wartości początkowych u chorych z istotną klinicznie poprawą nasilenia naglącego parcia na stolec lub u chorych z remisją nasilenia naglącego parcia na stolec



Symbolem *** oznaczono istotną statystycznie różnicę wyniku między grupami ($p < 0,0001$)

Źródło: LUCENT-1 i LUCENT-2 (Long 2024)

6.2.19. Jakość życia

6.2.19.1. Wynik kwestionariusza IBDQ – leczenie podtrzymujące

W ramach badania *LUCENT-2* ocenie poddano również wynik kwestionariusza IBDQ.

W 40 tyg. leczenia podtrzymującego średnia poprawa wyniku była ponad dwukrotnie wyższa w grupie MIRI w porównaniu z PLC (odpowiednio 49,75 vs 24,51). Różnice między grupami były istotne statystycznie i klinicznie na korzyść interwencji badanej.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej oraz na wykresie w załączniku 15.6.11.

Tabela 59.

Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu IBDQ (ogółem oraz w domenach) w badaniu *LUCENT-2*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Leczenie podtrzymujące								
<i>LUCENT-2</i> (Sands 2023, EMA EPAR 2023)	IBDQ ogółem	40	49,75 (b/d)	365	24,51 (b/d)	179	25,24 (19,16; 31,32)	TAK; p<0,001
	IBDQ: objawy jelitowe		18,44 (b/d)	365	9,14 (b/d)	179	9,29 (7,26; 11,33)	TAK; p<0,001
	IBDQ: objawy pozajelitowe		7,16 (b/d)	365	3,65 (b/d)	179	3,51 (2,44; 4,58)	TAK; p<0,001
	IBDQ: funkcjonowanie emocjonalne		15,49 (b/d)	365	7,32 (b/d)	179	8,17 (5,96; 10,38)	TAK; p<0,001
	IBDQ: funkcjonowanie społeczne		8,78 (b/d)	365	4,29 (b/d)	179	4,48 (3,31; 5,65)	TAK; p<0,001

6.2.19.2. Remisja na podstawie kwestionariusza IBDQ – leczenie podtrzymujące

W ramach badania *LUCENT-2* ocenie poddano również remisję na podstawie kwestionariusza IBDQ.

W 40 tyg. leczenia 72,3% chorych z grupy MIRI osiągnęło remisję wg. kwestionariusza IBDQ, podczas gdy w grupie PLC osiągnęło ją 43,0% chorych. Różnice między grupami były istotne statystycznie i klinicznie na korzyść interwencji badanej.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej oraz na wykresie w załączniku 15.6.13.

Tabela 60.

Częstość występowania remisji na podstawie kwestionariusza IBDQ w badaniu *LUCENT-2*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		RD (95 % CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
Leczenie podtrzymujące							
<i>LUCENT-2 (Sands 2023, D'Haens 2023)</i>	40	264 (72,3)	365	77 (43,0)	179	28,5 (20,1; 37,0)	TAK; p<0,001

6.2.19.1. Odpowiedź na podstawie kwestionariusza IBDQ – leczenie podtrzymujące

W ramach badania *LUCENT-2* ocenie poddano również odpowiedź na podstawie kwestionariusza IBDQ.

Leczenie MIRI skutkowało uzyskaniem odpowiedzi na podstawie kwestionariusza IBDQ aż u 79,2% chorych, podczas gdy w grupie PLC raportowano ją u 49,2% chorych. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść interwencji badanej, dodatkowo raportowano również różnice istotne klinicznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej oraz na wykresie w załączniku 15.6.12.

Tabela 61.
Częstość występowania odpowiedzi na podstawie kwestionariusza IBDQ u chorych w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
Leczenie podtrzymujące							
<i>LUCENT-2 (Sands 2023, D'Haens 2023)</i>	40	289 (79,2)	365	88 (49,2)	179	29,5 (21,0; 37,9)	TAK; p<0,001

6.2.19.2. Wynik w skali EQ-5D-5L VAS – leczenie podtrzymujące

W ramach badania LUCENT-2 ocenie poddano również poprawę wyniku w skali EQ-5D-5L VAS.

W 40 tyg. leczenia podtrzymującego średnia poprawa wyniku była ponad dwukrotnie wyższa w grupie MIRI w porównaniu z PLC (odpowiednio 20,11 vs 8,78). Różnice między grupami były istotne statystycznie i klinicznie na korzyść interwencji badanej.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej oraz na wykresie w załączniku 15.6.14.

Tabela 62.
Wynik w skali EQ-5D-5L VAS w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		LSMD (95% CI)	IS
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Leczenie podtrzymujące							
<i>LUCENT-2 (Sands 2023, EMA EPAR 2023)</i>	40	20,11 (b/d)	365	8,78 (b/d)	179	11,33 (8,15; 14,51)	TAK; p<0,001

6.2.19.3. Wynik kwestionariusza SF-36 – leczenie podtrzymujące

W ramach badania LUCENT-2 ocenie poddano poprawę wyniku w skali SF-36.

Im wyższy wynik w kwestionariuszu SF-36, tym wyższa jest jakość życia chorego.

W ramach poszczególnych domen kwestionariusza SF-36 zmianę wyniku o ≥ 10 punktów uważa się za najmniejszą istotną klinicznie [Braun 2007]. Za MCID w podskalach PCS (podskale oceny fizycznej kwestionariusza SF-36) uznaje się wzrost o 2,5 pkt względem wartości początkowych [Emery 2015]. Zgodnie z badaniem Sands 2023 za MCID dla podskal PCS i MCS uznaje się wzrost o ≥ 5 pkt względem wartości początkowych [Sands 2023].

Poprawa wyniku w kwestionariuszu SF-36 utrzymywała się również przez okres leczenia podtrzymującego i w 40. tyg. leczenia podtrzymującego w podskali PCS wyniosła 8,97 vs 6,66 odpowiednio w grupie MIRI vs PLC. Różnice między grupami były istotne statystyczne na korzyść MIRI zarówno dla podskali PCS, jak i MCS. Między grupami raportowano również różnice istotne klinicznie.

Warto również zaznaczyć, że MIRI wykazał istotną statystycznie przewagę nad PLC również w zakresie 6 z 8 domen kwestionariusza SF-36 (funkcjonowanie fizyczne, rola fizyczna, odczuwanie bólu, witalność, funkcjonowanie społeczne oraz ogólny stan zdrowia) – $p < 0,05$.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej oraz na wykresach w załączniku 15.6.15.

Tabela 63.
Wynik w kwestionariuszu SF-36 w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Leczenie podtrzymujące								
<i>LUCENT-2 (Sands 2023)</i>	SF-36 (PCS)	40	8,97 (b/d)	365	6,66 (b/d)	179	2,30 (1,12; 3,49)	TAK; $p < 0,001$
	SF-36 (MCS)		7,02 (b/d)	365	5,54 (b/d)	179	1,48 (0,13; 2,82)	TAK; $p = 0,031$

6.2.19.1. Odpowiedź na podstawie kwestionariusza SF-36 – leczenie podtrzymujące

W ramach badania LUCENT-2 ocenie poddano odpowiedź istotną klinicznie na podstawie kwestionariusza SF-36.

Odsetek chorych osiągających odpowiedź istotną klinicznie w 40. tyg. leczenia podtrzymującego był istotnie statystycznie wyższy w grupie MIRI w porównaniu z PLC zarówno dla podskali PCS, jak i MCS.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej oraz na wykresie w załączniku 15.6.15.

Tabela 64.

Częstość występowania odpowiedzi istotnej klinicznie (MCID) na podstawie kwestionariusza SF-36 u chorych w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
Leczenie podtrzymujące								
LUCENT-2 (Sands 2023)	PCS MCID	40	226 (61,9)	365	66 (36,9)	179	25,0 (16,2; 33,7)	TAK; p<0,001
	MCS MCID		187 (51,2)	365	62 (34,6)	179	16,2 (7,5; 24,9)	TAK; p<0,001

6.2.19.1. Wynik kwestionariusza WPAI:UC – leczenie podtrzymujące

W badaniu LUCENT-2 ocenie poddano średnią zmianę wyniku w kwestionariuszu WPAI:UC.

MIRI wykazał istotną statystycznie przewagę nad PLC w zakresie 3 z 4 domen kwestionariusza WPAI:UC (prezenteizm, utrata produktywności oraz upośledzenie aktywności) w 40. tyg. leczenia podtrzymującego. Dodatkowo, różnice istotne klinicznie na korzyść MIRI raportowano dla każdej z domen kwestionariusza WPAI:UC.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej oraz na wykresie w załączniku 15.6.16.

Tabela 65.

Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu WPAI:UC w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Leczenie podtrzymujące								
LUCENT-2 (Sands 2023)	Absenteizm*	40	-12,85 (b/d)	224	-10,78 (b/d)	120	-2,07 (-5,86; 1,72)	NIE; p=0,283
	Prezenteizm**		-29,42 (b/d)	224	-19,82 (b/d)	120	-9,60 (-14,08; -5,12)	TAK; p<0,001
	Upośledzenie aktywności		-31,74 (b/d)	224	-21,09 (b/d)	120	-10,65 (-15,26; -6,04)	TAK; p<0,001
	Utrata produktywności***		-31,72 (b/d)	224	-22,59 (b/d)	120	-9,13 (-14,26; -4,01)	TAK; p<0,001

*nieobecność w pracy

**obniżona produktywność w pracy

***suma absenteizmu i prezenteizmu

6.2.19.1. Wynik w skali PGRS i PGRC– leczenie podtrzymujące

W badaniu *LUCENT-2* ocenie poddano wynik w skali PGRS oraz PGRC.

Poprawa wyników w skali PGRS utrzymywała się również w 40. tyg. leczenia podtrzymującego. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść MIRI.

Również w skali PGRC, w 40. tyg. leczenia, raportowano różnicę istotną statystycznie na korzyść interwencji badanej.

W obydwu skalach raportowano także istotne klinicznie różnice między grupami na korzyść interwencji badanej.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej oraz na wykresach w załączniku 15.6.17.

Tabela 66.
Wynik w skali PGRS i PGRC w badaniu *LUCENT-2*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Leczenie podtrzymujące								
<i>LUCENT-2</i> (Sands 2023)	PGRS	40	-1,88 (b/d)*	365	-1,07 (b/d)*	179	b/d	TAK; p<0,001
	PGRC		1,6 (b/d)**	365	1,9 (b/d)**	179	-0,3 (-0,5; -0,1)	TAK; p=0,009

*zmiana względem wartości początkowych

**zmiana rzeczywista

6.2.20. Parametry laboratoryjne

6.2.20.1. Stężenie kalprotektyny w kale – leczenie podtrzymujące

W ramach badania *LUCENT-2* ocenie poddano również odsetek chorych osiągających stężenie kalprotektyny w kale ≤ 250 mg/kg.

Za prawidłowe stężenie kalprotektyny w kale uznano wartość ≤ 250 mg/kg (im wyższe stężenie kalprotektyny w kale tym cięższy przebieg choroby). Stężenie kalprotektyny w kale oceniano u chorych z początkową wartością >250 mg/kg.

W 40 tyg. leczenia podtrzymującego, omawiany PK osiągnęło ponad 2,5-krotnie więcej chorych w grupie MIRI w porównaniu z chorymi w grupie PLC (odpowiednio 50,7% vs 19,3%).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej oraz na wykresach w załączniku 15.6.7.

Tabela 67.

Częstość uzyskiwania wyniku stężenia kalprotektyny w kale ≤ 250 mg/kg u chorych w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		Różnica [%] (95% CI)	IS
		n* (%)	N	n* (%)	N		
Leczenie podtrzymujące							
LUCENT-2 (D'Haens 2023)	40	136 (50,7)	268	28 (19,3)	145	29,1% (20,5; 37,7)	n/t**

*n obliczono samodzielnie na podstawie % podanych w dokumencie D'Haens 2023

**autorzy dokumentu EMA EPAR 2023 określili, że różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść MIRI oraz podali wartość $p < 0,001$

6.2.20.2. Stężenie białka CRP – leczenie podtrzymujące

W ramach badania LUCENT-2 ocenie poddano również zmianę stężenia białka CRP.

Im niższy jest wynik stężenia białka CRP, tym mniej nasilony jest stan zapalny. Stężenie białka CRP oceniano u chorych z początkową wartością > 6 mg/l. Stężenie ≤ 6 mg/l, zostało uznane przez autorów badania za wartość prawidłową.

W 40 tyg. leczenia redukcja wyniku była ponad 3-krotnie większa w grupie MIRI w porównaniu z PLC (-4,7 vs -1,4).

Również częstość uzyskiwania stężenia białka CRP ≤ 6 mg/l była wyższa w grupie MIRI w porównaniu z PLC – odpowiednio 61,2% vs 32,8%.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej oraz na wykresie w załączniku 15.6.8.

Tabela 68.

Średnia zmiana stężenia białka CRP w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		LSMD	IS
		LSM (SE) [mg/l]	N	LSM (SE) [mg/l]	N		
Leczenie podtrzymujące							
LUCENT-2 (EMA EPAR 2023)	40	-4,7 (b/d)	365	-1,4 (b/d)	179	-3,3 (b/d)	n/t*

*autorzy dokumentu EMA EPAR 2023 określili, że różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść MIRI oraz podali wartość $p < 0,001$

Tabela 69.

Częstość uzyskiwania stężenia białka CRP ≤ 6 mg/l w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		Różnica [%] (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
Leczenie podtrzymujące							
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	74 (61,2)	121	19 (32,8)	58	27,2 (11,2; 43,1)	n/t

6.3. Ocena skuteczności MIRI w fazie przedłużonej indukcji

6.3.1. Odpowiedź kliniczna

Spośród 272 chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie MIRI w badaniu *LUCENT-1* i którzy następnie przystąpili do otwartej fazy przedłużenia indukcji, ponad połowa chorych (53,7%) uzyskała odpowiedź kliniczną w 24 tyg. leczenia MIRI (12 tyg. otwartej fazy badania leczenia indukcyjnego; przedłużona indukcja).

W populacji chorych po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia biologicznego/TOF odpowiedź kliniczną uzyskało ponad 46% chorych. Z kolei w populacji chorych bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF, odsetek chorych z odpowiedzią był wyższy i wyniósł 62,4%.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 15.6.9.

Tabela 70.
Odpowiedź kliniczna u chorych w fazie przedłużenia indukcji w badaniu *LUCENT-2*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI	
			n (%)	N
Chorzy ogółem				
<i>LUCENT-2</i> (D'Haens 2023, D'Haens 2024)	24*	Odpowiedź kliniczna u chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie MIRI w fazie indukcji (12 tyg. podstawowej terapii indukcyjnej w badaniu <i>LUCENT-1</i>)	146 (53,7)	272
Chorzy po wcześniejszym leczeniu biologicznym/TOF				
<i>LUCENT-2</i> (D'Haens 2023, D'Haens 2024)	24*	Odpowiedź kliniczna u chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie MIRI w fazie indukcji (12 tyg. podstawowej terapii indukcyjnej w badaniu <i>LUCENT-1</i>)	68 (46,3)	147
Chorzy bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF				
<i>LUCENT-2</i> (D'Haens 2024)	24*	Odpowiedź kliniczna u chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie MIRI w fazie indukcji (12 tyg. podstawowej terapii indukcyjnej w badaniu <i>LUCENT-1</i>)	78 (62,4)	125

*24 tyg. leczenia MIRI w badaniu *LUCENT-2* (12 tyg. otwartej fazy badania leczenia indukcyjnego; przedłużona indukcja)

W tabeli poniżej przedstawiono również zestawienie z połączonych danych dla chorych, którzy osiągnęli odpowiedź kliniczną zarówno w 12 tygodniu podstawowego leczenia indukcyjnego, jak i 12 tygodniu otwartej fazy indukcji (24 tygodniu fazy przedłużenia indukcji).

Warto zaznaczyć, że spośród 868 chorych leczonych MIRI w 12 tyg. fazy indukcji podstawowej oraz w ramach przedłużonej indukcji ponad 80% chorych uzyskało odpowiedź kliniczną.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 71.

Odpowiedź kliniczna – zestawienie wyników zarówno po 12 tyg. fazy indukcji podstawowej, jak i po 24 tyg. fazy przedłużenia indukcji

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI	
			n (%)	N
Chorzy ogółem				
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023, D'Haens 2024)</i>	24*	Odpowiedź kliniczna u chorych zarówno po 12 tyg. fazy indukcji podstawowej, jak i po 24 tyg. fazy przedłużenia indukcji	697 (80,3)	868

*obejmuje połączone dane z 12 tyg. podstawowego leczenia indukcyjnego i 12 tyg. otwartej fazy indukcji (24 tyg. fazy przedłużenia indukcji)

6.3.2. Remisja kliniczna

Spośród 272 chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie MIRI w badaniu *LUCENT-1*, 11,4% chorych uzyskało remisję kliniczną w 24. tyg. leczenia MIRI (12 tyg. otwartej fazy badania leczenia indukcyjnego; przedłużona indukcja). W podgrupie chorych po wcześniejszym leczeniu biologicznym/TOF osiągnięcie remisji klinicznej raportowano u 8,2% chorych, a w podgrupie chorych nieleczonych uprzednio lekami biologicznymi/TOF u 15,2% chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 15.6.9.

Tabela 72.
Remisja kliniczna u chorych fazie przedłużenia indukcji w badaniu *LUCENT-2*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI	
			n (%)	N
Chorzy ogółem				
<i>LUCENT-2</i> (D'Haens 2023, D'Haens 2024)	24*	Remisja kliniczna u chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie MIRI w fazie indukcji(12 tyg. podstawowej terapii indukcyjnej w badaniu <i>LUCENT-1</i>)	31 (11,4)	272
Chorzy po wcześniejszym leczeniu biologicznym/TOF				
<i>LUCENT-2</i> (D'Haens 2024)	24*	Remisja kliniczna u chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie MIRI w fazie indukcji(12 tyg. podstawowej terapii indukcyjnej w badaniu <i>LUCENT-1</i>)	12 (8,2)	147
Chorzy bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF				
<i>LUCENT-2</i> (D'Haens 2024)	24*	Remisja kliniczna u chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie MIRI w fazie indukcji(12 tyg. podstawowej terapii indukcyjnej w badaniu <i>LUCENT-1</i>)	19 (15,2)	125

*24 tyg. leczenia MIRI w badaniu *LUCENT-2* (12 tyg. otwartej fazy badania leczenia indukcyjnego; przedłużona indukcja)

W tabeli poniżej przedstawiono również zestawienie z połączonych danych dla chorych, którzy osiągnęli remisję kliniczną zarówno w 12 tygodniu podstawowego leczenia indukcyjnego, jak i 12 tygodniu otwartej fazy indukcji (24 tygodniu fazy przedłużenia indukcji).

Warto zaznaczyć, że spośród 868 chorych leczonych MIRI w 12 tyg. fazy indukcji podstawowej oraz w ramach przedłużonej indukcji ponad 27% chorych uzyskało remisję kliniczną.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 73.
Remisja kliniczna – zestawienie wyników u chorych zarówno po 12 tyg. fazy indukcji, jak i po 24 tyg. fazy przedłużenia indukcji

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI	
			n (%)	N
Chorzy ogółem				
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	24*	Remisja kliniczna u chorych zarówno po 12 tyg. fazy indukcji podstawowej, jak i po 24 tyg. fazy przedłużenia indukcji	241 (27,8)**	868

*obejmuje połączone dane z 12 tyg. podstawowego leczenia indukcyjnego i 12 tyg. otwartej fazy indukcji (24 tyg. fazy przedłużenia indukcji)

**obliczenia własne

6.3.3. Odpowiedź objawowa

Odpowiedź objawową w badaniu *LUCENT-2* zdefiniowano jako redukcję wyniku o $\geq 30\%$ w porównaniu z wartościami początkowymi dla złożonego punktu końcowego będącego sumą wyniku w podskali częstości oddawania stolca oraz podskali krwawienia z odbytu.

Spośród 272 chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie MIRI w badaniu *LUCENT-1*, 72,4% chorych uzyskało odpowiedź objawową w 24. tyg. leczenia MIRI (12 tyg. otwartej fazy badania leczenia indukcyjnego; przedłużona indukcja).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 74.
Odpowiedź objawowa u chorych w fazie przedłużenia indukcji w badaniu *LUCENT-2*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI	
			n (%)	N
Chorzy ogółem				
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2024)</i>	24*	Odpowiedź objawowa	197 (72,4)	272

*24 tyg. leczenia MIRI w badaniu *LUCENT-2* (12 tyg. otwartej fazy badania leczenia indukcyjnego; przedłużona indukcja)

6.3.4. Remisja objawowa

Spośród 272 chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie MIRI w badaniu *LUCENT-1*, 37,1% chorych uzyskało remisję objawową w 24. tyg. leczenia MIRI (12 tyg. otwartej fazy badania leczenia indukcyjnego; przedłużona indukcja).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 75.
Remisja objawowa u chorych w fazie przedłużenia indukcji w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI	
			n (%)	N
Chorzy ogółem				
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2024)</i>	24*	Remisja objawowa	101 (37,1)	272

*24 tyg. leczenia MIRI w badaniu LUCENT-2 (12 tyg. otwartej fazy badania leczenia indukcyjnego; przedłużona indukcja)

6.3.5. Remisja endoskopowa, poprawa histologiczno-endoskopowa (HEMI), poprawa histologiczna

Poprawę histologiczną w 24 tyg. leczenia MIRI (12 tyg. otwartej fazy badania leczenia indukcyjnego; przedłużona indukcja) osiągnęło prawie 20% chorych, którzy przystąpili do fazy przedłużonej indukcji w badaniu LUCENT-2. Remisję endoskopową oraz HEMI raportowano odpowiednio u 16,5% oraz 10,3% chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 76.
HEMI, poprawa histologiczna, remisja endoskopowa u chorych w fazie przedłużenia indukcji w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI	
			n (%)	N
Chorzy ogółem				
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2024)</i>	24*	Remisja endoskopowa	45 (16,5)	272
		HEMI	28 (10,3)	272
		Poprawa histologiczna	53 (19,5)	272

*24 tyg. leczenia MIRI w badaniu LUCENT-2 (12 tyg. otwartej fazy badania leczenia indukcyjnego; przedłużona indukcja)

6.3.6. Zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec w skali UNRS

Średnia zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec (według skali UNRS) wśród chorych, którzy przystąpili do fazy przedłużenia indukcji w 24 tyg. leczenia MIRI (12 tyg. otwartej fazy badania leczenia indukcyjnego; przedłużona indukcja) wyniosła -2,5.

Istotną klinicznie poprawę nasilenia naglącego parcia na stolec (zdefiniowaną jako zmianę wyniku o ≥ 3 punkty w skali UNRS, u chorych z wartością początkową w tej skali wynoszącą ≥ 3 punkty) osiągnęła ponad połowa chorych, którzy przystąpili do otwartej fazy przedłużenia indukcji.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 77.

Zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec u chorych w fazie przedłużenia indukcji w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI	
			średnia (SD)	N
Chorzy ogółem				
LUCENT-2 (D'Haens 2024)	24*	Zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec	-2,5 (2,7)	272

*24 tyg. leczenia MIRI w badaniu LUCENT-2 (12 tyg. otwartej fazy badania leczenia indukcyjnego; przedłużona indukcja)

Tabela 78.

Klinicznie istotna poprawa nasilenia naglącego parcia na stolec u chorych w fazie przedłużenia indukcji w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI	
			n (%)	N
Chorzy ogółem				
LUCENT-2 (D'Haens 2024)	24*	Klinicznie istotna poprawa nasilenia naglącego parcia na stolec	129 (50,4)	256

*24 tyg. leczenia MIRI w badaniu LUCENT-2 (12 tyg. otwartej fazy badania leczenia indukcyjnego; przedłużona indukcja)

6.3.7. Parametry laboratoryjne

Średnia zmiana stężenia kalprotektyny w kale względem wartości początkowej u chorych, którzy przystąpili do otwartej fazy przedłużenia indukcji w 24 tyg. leczenia MIRI (12 tyg. otwartej fazy badania leczenia indukcyjnego; przedłużona indukcja) wyniosła -1638,8 mg/kg. Zmiana stężenia białka CRP w tej populacji chorych wyniosła z kolei średnio -4,5 mg/l.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 79.

Zmiana stężenia kalprotektyny w kale oraz białka CRP u chorych w fazie przedłużenia indukcji w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI	
			średnia (SD)	N
Chorzy ogółem				
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2024)</i>	24*	Zmiana stężenia kalprotektyny w kale [mg/kg]	-1638,8 (5558,9)	272
		Zmiana stężenia białka CRP [mg/l]	-4,5 (12,8)	272

*24 tyg. leczenia MIRI w badaniu LUCENT-2 (12 tyg. otwartej fazy badania leczenia indukcyjnego; przedłużona indukcja)

6.4. Ocena skuteczności MIRI w leczeniu podtrzymującym u chorych z odpowiedzią na przedłużoną indukcję

6.4.1. Odpowiedź kliniczna

Spośród 272 chorych, którzy przystąpili do otwartej fazy przedłużenia indukcji, 144 (52,9%) chorych kontynuowało leczenie MIRI w ramach otwartej fazy leczenia podtrzymującego. Odpowiedź kliniczną w 52 tyg. leczenia MIRI (40 tyg. otwartej fazy leczenia podtrzymującego) raportowano u 72,2% chorych ogółem.

Wyniki w populacjach chorych po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia biologicznego/TOF i bez takiego leczenia były zbieżne z wynikiem raportowanym dla populacji ogółem.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 15.6.10.

Tabela 80.

Odpowiedź kliniczna u chorych, którzy przystąpili do otwartej fazy leczenia podtrzymującego w 52 tyg. leczenia MIRI (40. tyg. otwartej fazy) w badaniu *LUCENT-2*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI	
			n (%)	N
Chorzy ogółem				
<i>LUCENT-2</i> (D'Haens 2023), <i>D'Haens 2024</i>)	52*	Odpowiedź kliniczna u chorych, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję	104 (72,2)	144
Chorzy po wcześniejszym leczeniu biologicznym/TOF				
<i>LUCENT-2</i> (D'Haens 2024)	52*	Odpowiedź kliniczna u chorych, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję	46 (69,7)	66
Chorzy bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF				
<i>LUCENT-2</i> (D'Haens 2024)	52*	Odpowiedź kliniczna u chorych, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję	58 (74,4)	78

*52 tydzień leczenia MIRI w badaniu *LUCENT-2* (40 tyg. otwartej fazy badania)

6.4.2. Remisja kliniczna

Spośród 144 chorych, którzy uzyskali odpowiedź po fazie przedłużonej indukcji, 36% osiągnęło remisję kliniczną w 52 tyg. leczenia MIRI (40 tyg. otwartej fazy leczenia podtrzymującego).

Odsetki chorych z remisją kliniczną w populacji chorych po wcześniejszym leczeniu biologicznym/TOF lub bez takiego leczenia były podobne do raportowanego w populacji chorych ogółem.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej oraz na rysunku w załączniku 15.6.10.

Tabela 81.

Remisja kliniczna u chorych, którzy przystąpili do otwartej fazy leczenia podtrzymującego w 52 tyg. leczenia MIRI (40. tyg. otwartej fazy) w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI	
			n (%)	N
Chorzy ogółem				
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023, D'Haens 2024)</i>	52*	Remisja kliniczna u chorych, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję	52 (36,1)	144
Chorzy po wcześniejszym leczeniu biologicznym/TOF				
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2024)</i>	52*	Remisja kliniczna u chorych, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję	23 (34,8)	66
Chorzy bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF				
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2024)</i>	52*	Remisja kliniczna u chorych, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję	29 (37,2)	78

*52 tydzień leczenia MIRI w badaniu LUCENT-2 (40 tyg. otwartej fazy badania)

6.4.1. Odpowiedź objawowa

Odpowiedź objawową w populacji chorych, którzy uzyskali odpowiedź po fazie przedłużonej indukcji, raportowano u prawie 78% chorych w 52 tyg. leczenia MIRI (40 tyg. otwartej fazy leczenia podtrzymującego).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 82.

Odpowiedź objawowa u chorych, którzy przystąpili do otwartej fazy leczenia podtrzymującego w 52 tyg. leczenia MIRI (40. tyg. otwartej fazy) w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI	
			n (%)	N
Chorzy ogółem				
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2024)</i>	52*	Odpowiedź objawowa	112 (77,8)	144

*52 tydzień leczenia MIRI w badaniu LUCENT-2 (40 tyg. otwartej fazy badania)

6.4.2. Remisja objawowa i remisja bez konieczności stosowania kortykosteroidów

W badaniu *LUCENT-2*, ocenie poddano remisję objawową, remisję bez konieczności stosowania kortykosteroidów oraz przedłużoną remisję bez konieczności stosowania kortykosteroidów.

Remisję bez konieczności stosowania kortykosteroidów zdefiniowano jako remisję objawową do 40 tyg. oraz brak stosowania kortykosteroidów przez ≥ 12 tygodni przed 52 tyg. badania.

Przedłużoną remisję bez konieczności stosowania kortykosteroidów zdefiniowano jako remisję bez konieczności stosowania kortykosteroidów trwającą przez ≥ 90 dni w populacji chorych, u których uzyskano odpowiedź na przedłużoną indukcję (chorzy, którzy osiągnęli remisję kliniczną po leczeniu w ramach przedłużonej indukcji).

Remisję objawową w 52 tyg. leczenia MIRI (40 tyg. otwartej fazy leczenia podtrzymującego) osiągnęło 63,2% chorych.

Remisję bez konieczności stosowania kortykosteroidów raportowano u prawie 30% chorych, natomiast przedłużoną remisję bez konieczności stosowania kortykosteroidów u około 35% chorych.

Niewiele wyższe odsetki chorych z remisją kliniczną/przedłużoną remisją kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów raportowano w populacji chorych bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 83.

Remisja objawowa i remisja wolna od stosowania kortykosteroidów u chorych, którzy przystąpili do otwartej fazy leczenia podtrzymującego w 52 tyg. leczenia MIRI (40. tyg. otwartej fazy) w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI	
			n (%)	N
Chorzy ogółem				
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2024)</i>	52*	Remisja objawowa	91 (63,2)	144
	52*	Remisja bez konieczności stosowania kortykosteroidów	43 (29,9)	144
	52*	Przedłużona remisja bez konieczności stosowania kortykosteroidów	51 (35,4)	144
Chorzy po wcześniejszym leczeniu biologicznym/TOF				
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2024)</i>	52*	Remisja bez konieczności stosowania kortykosteroidów	17 (25,8)	66
	52*	Przedłużona remisja bez konieczności stosowania kortykosteroidów	22 (33,3)	66
Chorzy bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF				
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2024)</i>	52*	Remisja bez konieczności stosowania kortykosteroidów	26 (33,3)	78
	52*	Przedłużona remisja bez konieczności stosowania kortykosteroidów	29 (37,2)	78

*52 tydzień leczenia MIRI w badaniu LUCENT-2 (40 tyg. otwartej fazy badania)

6.4.3. Remisja endoskopowa, poprawa histologiczno-endoskopowa (HEMI), poprawa histologiczna

Remisję endoskopową w 52 tyg. leczenia MIRI (40 tyg. otwartej fazy badania) osiągnęło około 43% chorych, którzy przystąpili do otwartej fazy leczenia podtrzymującego w badaniu LUCENT-2. Poprawę histologiczną oraz HEMI raportowano odpowiednio u 41,7% oraz 31,3% chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 84.

HEMI, poprawa histologiczna, remisja endoskopowa u chorych, którzy przystąpili do

otwartej fazy leczenia podtrzymującego w 52 tyg. leczenia MIRI (40. tyg. otwartej fazy) w badaniu *LUCENT-2*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI	
			n (%)	N
Chorzy ogółem				
<i>LUCENT-2</i> (D'Haens 2024)	52*	HEMI	45 (31,3)	144
		Poprawa histologiczna	60 (41,7)	144
		Remisja endoskopowa	62 (43,1)	144

*52 tydzień leczenia MIRI w badaniu *LUCENT-2* (40 tyg. otwartej fazy badania)

6.4.4. Zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec w skali UNRS

Średnia zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec (według skali UNRS) wśród chorych, którzy przystąpili do otwartej fazy leczenia podtrzymującego w 52 tyg. leczenia MIRI (40 tyg. otwartej fazy badania) wyniosła -3,8

Istotną klinicznie poprawę nasilenia naglącego parcia na stolec (zdefiniowaną jako zmianę wyniku o ≥ 3 punkty w skali UNRS, u chorych z wartością początkową w tej skali wynoszącą ≥ 3 punkty) **osiągnęło prawie 60% chorych, którzy przystąpili do otwartej fazy leczenia podtrzymującego.**

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 85.

Zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec u chorych, którzy przystąpili do otwartej fazy leczenia podtrzymującego w 52 tyg. leczenia MIRI (40. tyg. otwartej fazy) w badaniu *LUCENT-2*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI	
			średnia (SD)	N
Chorzy ogółem				
<i>LUCENT-2</i> (D'Haens 2024)	52*	Zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec	-3,8 (2,7)	144

*52 tydzień leczenia MIRI w badaniu *LUCENT-2* (40 tyg. otwartej fazy badania)

Tabela 86.

Klinicznie istotna poprawa nasilenia naglącego parcia na stolec u chorych, którzy przystąpili do otwartej fazy leczenia podtrzymującego w 52 tyg. leczenia MIRI (40. tyg. otwartej fazy) w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI	
			n (%)	N
Chorzy ogółem				
LUCENT-2 (D'Haens 2024)	52*	Klinicznie istotna poprawa nasilenia naglącego parcia na stolec	80 (58,8)	136

*52 tydzień leczenia MIRI w badaniu LUCENT-2 (40 tyg. otwartej fazy badania)

6.4.1. Parametry laboratoryjne

Średnia zmiana stężenia kalprotektyny w kale u chorych, którzy przystąpili do otwartej fazy leczenia podtrzymującego w 52 tyg. leczenia MIRI (40 tyg. otwartej fazy badania) wyniosła - 2164,8 mg/kg. Zmiana stężenia białka CRP w tej populacji chorych wyniosła z kolei średnio - 4,3 mg/l.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 87.

Zmiana stężenia kalprotektyny w kale oraz białka CRP u chorych, którzy przystąpili do otwartej fazy leczenia podtrzymującego w 52 tyg. leczenia MIRI (40. tyg. otwartej fazy) w badaniu *LUCENT-2*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI	
			średnia (SD)	N
Chorzy ogółem				
<i>LUCENT-2</i> (D'Haens 2024)	52*	Zmiana stężenia kalprotektyny w kale [mg/kg]	-2164,8 (4631,3)	144
		Zmiana stężenia białka CRP [mg/l]	-4,3 (10,4)	144

*52 tydzień leczenia MIRI w badaniu *LUCENT-2* (40 tyg. otwartej fazy badania)

6.5. Ocena skuteczności MIRI w leczeniu podtrzymującym w badaniu długoterminowym LUCENT-3

Punkty końcowe analizowano w 3 głównych grupach chorych:

- chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję (ang. *induction responders*) – 266 chorych, w ramach których chorych analizowano w 2 podgrupach:
 - chorzy, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną na leczenie w 52. tygodniu – 239 chorych;
 - chorzy, którzy uzyskali remisję kliniczną na leczenie w 52. tygodniu – 154 chorych;
- chorzy, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję (ang. *extended induction responders*) – 102 chorych;
- chorzy z odpowiedzią na ponowną indukcję (ang. *reinduction responders*) – 11 chorych.

Ponadto, przeprowadzono analizę podgrup w zależności od wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego/TOF (dotyczyło to grupy chorych z pierwotną odpowiedzią na indukcję oraz chorych z wydłużoną odpowiedzią na indukcję).

Szczegółowe definicje chorych kwalifikowanych do poszczególnych grup przedstawiono w załączniku 15.5.3.

Okres 104 tygodni składał się z 12 tygodni (badanie *LUCENT-1*), 40 tygodni (badanie *LUCENT-2*) oraz 52 tygodni (badanie *LUCENT-3*). Autorzy zastrzegli, że u chorych z grupy z odpowiedzią na ponowną indukcję (ang. *reinduction responders*) okres obserwacji mógł być krótszy.

W głównej części raportu przedstawiono analizę NRI (analiza podstawowa, w której brak danych imputowano jako brak odpowiedzi). Dodatkowo przeprowadzone analizy uzupełniające mNRI (zmodyfikowana analiza NRI) oraz OC (analiza zaobserwowanych danych, uwzględniająca wyłącznie dostępne dane) zostały zaprezentowane w załączniku 15.6.18.

6.5.1. Remisja kliniczna

U chorych, którzy odpowiedzieli na indukcję, remisja kliniczna w 104 tyg. wystąpiła u 54% chorych z odpowiedzią w 52. tyg. oraz u 65,6% chorych z remisją w 52. tyg. W grupie chorych, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję, remisję kliniczną uzyskało blisko 35% chorych.

W grupie chorych z odpowiedzią na ponowną indukcję (przeprowadzoną w ramach badania *LUCENT-2*), remisję kliniczną w 104 tyg. stwierdzono u 1 z 11 chorych.

Wyniki w podgrupie z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF wskazują na niewiele niższy odsetek chorych z remisją w 104 tyg. w porównaniu z populacją ogółem. Utrzymującą się remisję od 52 tyg. do 104. tyg. raportowano u 61,7% chorych z niepowodzeniem leczenia biologicznego/TOF oraz u 67,3% chorych bez historii niepowodzenia leczenia tymi lekami.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej. Dane dla analiz mNRI oraz OC znajdują się w załączniku 15.6.18.

Tabela 88.
Remisja kliniczna u chorych z badania *LUCENT-3* (analiza NRI)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Grupa chorych	Podgrupa	Punkt końcowy	MIRI	
					n (%)	N
Ogółem						
<i>LUCENT-3</i> (Sands 2024)	104	Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję (ang. <i>induction responders</i>)	Chorzy z odpowiedzią w 52. tyg.	Remisja kliniczna	129 (54,0)	239
			Chorzy z remisją w 52. tyg.		101 (65,6)	154
		Chorzy, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję (ang. <i>extended induction responders</i>)	Ogółem		28 (34,6)	81
		Chorzy z odpowiedzią na ponowną indukcję (ang. <i>reinduction responders</i>)	Ogółem		1 (9,1)	11
Chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF						
<i>LUCENT-3</i> (Sands 2024)	104	Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję (ang. <i>induction responders</i>)	Chorzy z odpowiedzią w 52. tyg.	Remisja kliniczna	36 (49,3)	73
			Chorzy z remisją w 52. tyg.		29 (61,7)	47

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Grupa chorych	Podgrupa	Punkt końcowy	MIRI	
					n (%)	N
		Chorzy, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję (ang. <i>extended induction responders</i>)	Ogółem		9 (27,3)	33
Chorzy bez niepowodzenia wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF						
LUCENT-3 (Sands 2024)	104	Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję (ang. <i>induction responders</i>)	Chorzy z odpowiedzią w 52. tyg.	Remisja kliniczna	93 (56,0)	166
			Chorzy z remisją w 52. tyg.		72 (67,3)	107
		Chorzy, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję (ang. <i>extended induction responders</i>)	Ogółem	19 (39,6)	48	

6.5.2. Zastępcza remisja kliniczna

Zastępcza remisja kliniczna w 104 tyg. raportowana była u zbliżonego odsetka chorych, w porównaniu do remisji klinicznej przedstawionej w rozdziale powyżej. Zastępczą remisję kliniczną osiągnęło 54,4% chorych z odpowiedzią w 52 tyg. oraz 65,6% chorych z remisją w 52 tyg. (chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję) oraz 1 chory z odpowiedzią na ponowną indukcję.

U chorych z niepowodzeniem wcześniejszego stosowania leków biologicznych/TOF zastępcza remisja kliniczna wystąpiła u 49,3% i 61,7% chorych odpowiednio z odpowiedzią i remisją w 52. tyg. W grupie bez niepowodzenia wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF odsetki były wyższe i wynosiły odpowiednio 56,6 i 67,3%.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej. Dane dla analiz mNRI oraz OC znajdują się w załączniku 15.6.18.

Tabela 89.
Zastępcza remisja kliniczna u chorych z badania LUCENT-3 (analiza NRI)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Grupa chorych	Podgrupa	Punkt końcowy	MIRI	
					n (%)	N
Chorzy ogółem						
LUCENT-3 (Sands 2024)	104	Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję (ang. <i>induction responders</i>)	Chorzy z odpowiedzią w 52. tyg.	Zastępcza remisja kliniczna	130 (54,4)	239
			Chorzy z remisją w 52. tyg.		101 (65,6)	154

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Grupa chorych	Podgrupa	Punkt końcowy	MIRI	
					n (%)	N
		Chorzy z odpowiedzią na ponowną indukację (ang. <i>reinduction responders</i>)	Ogółem		1 (9,1)	11
Chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF						
<i>LUCENT-3 (Sands 2024)</i>	104	Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukację (ang. <i>induction responders</i>)	Chorzy z odpowiedzią w 52. tyg.	Zastępcza remisja kliniczna	36 (49,3)	73
			Chorzy z remisją w 52. tyg.		29 (61,7)	47
Chorzy bez niepowodzenia wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF						
<i>LUCENT-3 (Sands 2024)</i>	104	Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukację (ang. <i>induction responders</i>)	Chorzy z odpowiedzią w 52. tyg.	Zastępcza remisja kliniczna	94 (56,6)	166
			Chorzy z remisją w 52. tyg.		72 (67,3)	107

6.5.1. Odpowiedź kliniczna

Odpowiedź kliniczna w 104 tyg. występowała u 74,5% oraz 76,6% u chorych, którzy odpowiedzieli na indukację (odpowiednio z odpowiedzią i z remisją w 52. tyg.). W podgrupie chorych z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF odsetki wynosiły odpowiednio 68,5% i 78,7%, a w grupie bez niepowodzenia wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF: 77,1% oraz 75,7%.

W grupie chorych z odpowiedzią na ponowną indukację odpowiedź kliniczną raportowano u 54,5% chorych, a u chorych, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukację, u 67,9% chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej. Dane dla analiz mNRI oraz OC znajdują się w załączniku 15.6.18.

Tabela 90.
Odpowiedź kliniczna u chorych z badania *LUCENT-3* (analiza NRI)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Grupa chorych	Podgrupa	Punkt końcowy	MIRI	
					n (%)	N
Chorzy ogółem						
<i>LUCENT-3 (Sands 2024)</i>	104	Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukację (ang. <i>induction responders</i>)	Chorzy z odpowiedzią w 52. tyg.	Odpowiedź kliniczna	178 (74,5)	239
			Chorzy z remisją w 52. tyg.		118 (76,6)	154

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Grupa chorych	Podgrupa	Punkt końcowy	MIRI	
					n (%)	N
		Chorzy, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję (ang. <i>extended induction responders</i>)	Ogółem		55 (67,9)	81
		Chorzy z odpowiedzią na ponowną indukcję (ang. <i>reinduction responders</i>)	Ogółem		6 (54,5)*	11
Chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF						
LUCENT-3 (Sands 2024)	104	Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję (ang. <i>induction responders</i>)	Chorzy z odpowiedzią w 52. tyg.	Odpowiedź kliniczna	50 (68,5)	73
			Chorzy z remisją w 52. tyg.		37 (78,7)	47
Chorzy bez niepowodzenia wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF						
LUCENT-3 (Sands 2024)	104	Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję (ang. <i>induction responders</i>)	Chorzy z odpowiedzią w 52. tyg.	Odpowiedź kliniczna	128 (77,1)	166
			Chorzy z remisją w 52. tyg.		81 (75,7)	107

*w publikacji D'Haens 2024 podano, że odpowiedź objawową osiągnęło 12 (63,2%) spośród 19 chorych, po 12 tyg. ponownego leczenia indukcyjnego (leczenie ratunkowe). Wyniki w badaniu LUCENT-3 podano w odniesieniu do 11 chorych, którzy odpowiedzieli na ponowną indukcję w ramach badania LUCENT-2

6.5.2. Remisja objawowa i remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów

W grupie chorych, którzy odpowiedzieli na indukcję, remisja objawowa w 104. tyg. wystąpiła u 67,8% chorych z odpowiedzią oraz u 74,0% chorych z remisją w 52. tyg. Natomiast utrzymującą się remisję objawową uzyskało ok. 70% chorych z remisją objawową w 52. tyg. Wyniki dla podgrup w zależności od wcześniejszego stosowania leczenia biologicznego/TOF były zbliżone do wyników dla chorych ogółem.

Remisję bez konieczności stosowania kortykosteroidów raportowano u 52,7% chorych z odpowiedzią i 64,3% chorych z remisją w 52. tyg. W podgrupach chorych z niepowodzeniem / brakiem niepowodzenia wcześniejszego leczenia biologicznego odsetki wynosiły odpowiednio 47,9/54,8% (chorzy z odpowiedzią w 52. tyg.) oraz 59,6/66,4% (chorzy z remisją w 52. tyg.).

W grupie chorych, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję odsetek chorych z remisją objawową wynosił 63% (w podgrupie z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF wynosił 54,5%, a w podgrupie z brakiem niepowodzenia wcześniejszego

leczenia 68,8%). Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów w populacji ogółem wystąpiła u 32,1% chorych.

U chorych z odpowiedzią na ponowną indukcję remisja objawowa wystąpiła u 54,5% chorych, a remisja wolna od stosowania kortykosteroidów u 1 chorego.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej. Dane dla analiz mNRI oraz OC znajdują się w załączniku 15.6.18.

Tabela 91.

Remisja objawowa i remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów u chorych z badania LUCENT-3 (analiza NRI)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Grupa chorych	Podgrupa	Punkt końcowy	MIRI	
					n (%)	N
Chorzy ogółem						
LUCENT-3 (Sands 2024)	104	Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję (ang. <i>induction responders</i>)	Chorzy z odpowiedzią w 52. tyg.	Remisja bez konieczności stosowania kortykosteroidów	126 (52,7)	239*
				Remisja objawowa	162 (67,8)	239
			Chorzy z remisją w 52. tyg.	Remisja bez konieczności stosowania kortykosteroidów	99 (64,3)	154*
				Remisja objawowa	114 (74,0)	154
		Chorzy z remisją objawową w 52. tyg.	Remisja objawowa	151 (70,6)	214	
		Chorzy, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję (ang. <i>extended induction responders</i>)	Ogółem	Remisja bez konieczności stosowania kortykosteroidów	26 (32,1)	81
				Remisja objawowa	51 (63,0)	81
		Chorzy z odpowiedzią na ponowną indukcję (ang. <i>reinduction responders</i>)	Ogółem	Remisja objawowa	6 (54,5)**	11
				Remisja bez konieczności stosowania kortykosteroidów	1 (9,1)	11
		Chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF				
LUCENT-3 (Sands 2024)	104	Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję (ang. <i>induction responders</i>)	Chorzy z odpowiedzią w 52. tyg.	Remisja bez konieczności stosowania kortykosteroidów	35 (47,9)	73
				Remisja objawowa	46 (63,0)	73

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Grupa chorych	Podgrupa	Punkt końcowy	MIRI	
					n (%)	N
			Chorzy z remisją w 52. tyg.	Remisja bez konieczności stosowania kortykosteroidów	28 (59,6)	47
				Remisja objawowa	35 (74,5)	47
			Chorzy z remisją objawową w 52. tyg.	Remisja objawowa	44 (65,7)	67
		Chorzy, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję (ang. <i>extended induction responders</i>)	Ogółem	Remisja bez konieczności stosowania kortykosteroidów	8 (24,2)	33
				Remisja objawowa	18 (54,5)	33
		Chorzy bez niepowodzenia wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF				
LUCENT-3 (Sands 2024)	104	Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję (ang. <i>induction responders</i>)	Chorzy z odpowiedzią w 52. tyg.	Remisja bez konieczności stosowania kortykosteroidów	91 (54,8)	166
				Remisja objawowa	116 (69,9)	166
			Chorzy z remisją w 52. tyg.	Remisja bez konieczności stosowania kortykosteroidów	71 (66,4)	107
				Remisja objawowa	79 (73,8)	107
		Chorzy z remisją objawową w 52. tyg.		Remisja objawowa	107 (72,8)	147
		Chorzy, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję (ang. <i>extended induction responders</i>)	Ogółem	Remisja bez konieczności stosowania kortykosteroidów	18 (37,5)	48
				Remisja objawowa	33 (68,8)	48

*33,1% chorych stosowało kortykosteroidy na początku badania, 21,8% chorych stosowało immunomodulatory na początku badania

**w publikacji *D'Haens 2024* podano, że remisję objawową osiągnęło 7 (36,8%) spośród 19 chorych, po 12 tyg. ponownego leczenia indukcyjnego (leczenie ratunkowe). Wyniki w badaniu *LUCENT-3* podano w odniesieniu do 11 chorych, którzy odpowiedzieli na ponowną indukcję w ramach badania *LUCENT-2*

6.5.3. Remisja endoskopowa, remisja histologiczno-endoskopowa (HEMR), poprawa histologiczno-endoskopowa (HEMI)

W badaniu *LUCENT-3* oceniano również wskaźniki endoskopowe oraz histologiczne u chorych.

W 104. tygodniu leczenia MIRI remisję endoskopową, HEMI oraz HEMR raportowano u 65,3%, 53,1% oraz 47,7% w grupie chorych z odpowiedzią w 52. tyg. oraz u 77,3%, 66,2% i 59,1% chorych z remisją w 52. tyg. (grupa chorych, którzy odpowiedzieli na indukcję). Utrzymującą się remisję HEMR (u chorych z HEMR w 52. tyg.) raportowano u 59,2% chorych w 104. tyg.

Wśród chorych, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję odsetki były niższe i wynosiły 45,7% (remisja endoskopowa), 40,7% (HEMI) i 33,3% (HEMR). W grupie z odpowiedzią na ponowną indukcję remisja endoskopowa wystąpiła u 2 z 11 chorych, a HEMR i HEMI u 1 chorego.

Analiza podgrup wskazywała na niższe odsetki remisji endoskopowej, HEMI i HEMR u chorych z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF w porównaniu z podgrupą chorych, u których nie raportowano niepowodzenia leczenia tymi lekami.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej. Dane dla analiz mNRI oraz OC znajdują się w załączniku 15.6.18.

Tabela 92.

Remisja endoskopowa, remisja histologiczno-endoskopowa (HEMR), poprawa histologiczno-endoskopowa (HEMI) u chorych z badania *LUCENT-3* (analiza NRI)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Grupa chorych	Podgrupa	Punkt końcowy	MIRI	
					n (%)	N
Chorzy ogółem						
<i>LUCENT-3</i> (Sands 2024)	104	Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję (ang. <i>induction responders</i>)	Chorzy z odpowiedzią w 52. tyg.	Remisja endoskopowa	156 (65,3)	239
				HEMI	127 (53,1)	239
				HEMR	114 (47,7)	239
			Chorzy z remisją w 52. tyg.	Remisja endoskopowa	119 (77,3)	154
				HEMI	102 (66,2)	154
				HEMR	91 (59,1)	154

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Grupa chorych	Podgrupa	Punkt końcowy	MIRI			
					n (%)	N		
			Chorzy z HEMR w 52. tyg.	HEMR	77 (59,2)	130		
			Chorzy, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję (ang. <i>extended induction responders</i>)	Ogółem	Remisja endoskopowa	37 (45,7)	81	
					HEMI	33 (40,7)	81	
		HEMR			27 (33,3)	81		
		Chorzy z odpowiedzią na ponowną indukcję (ang. <i>reinduction responders</i>)	Ogółem	Remisja endoskopowa	2 (18,2)	11		
				HEMI	1 (9,1)	11		
				HEMR	1 (9,1)	11		
		Chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF						
		LUCENT-3 (Sands 2024)	104	Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję (ang. <i>induction responders</i>)	Chorzy z odpowiedzią w 52. tyg.	Remisja endoskopowa	42 (57,5)	73
HEMI	37 (50,7)					73		
HEMR	34 (46,6)					73		
Chorzy z remisją w 52. tyg.	Remisja endoskopowa				33 (70,2)	47		
	HEMI				30 (63,8)	47		
	HEMR				27 (57,4)	47		
Chorzy z HEMR w 52. tyg.	HEMR				19 (52,8)	36		
Chorzy, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję (ang. <i>extended induction responders</i>)	Ogółem				Remisja endoskopowa	14 (42,4)	33	
					HEMI	14 (42,4)	33	
				HEMR	11 (33,3)	33		
Chorzy bez niepowodzenia wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF								
LUCENT-3 (Sands 2024)	104			Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję (ang. <i>induction responders</i>)	Chorzy z odpowiedzią w 52. tyg.	Remisja endoskopowa	114 (68,7)	166
		HEMI	90 (54,2)			166		
		HEMR	80 (48,2)			166		
		Chorzy z remisją w 52. tyg.	Remisja endoskopowa		86 (80,4)	107		
			HEMI		72 (67,3)	107		
			HEMR		64 (59,8)	107		
		Chorzy z HEMR w 52. tyg.	HEMR		58 (61,7)	94		
		Chorzy, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję (ang. <i>extended induction responders</i>)	Ogółem		Remisja endoskopowa	23 (47,9)	48	
					HEMI	19 (39,6)	48	
				HEMR	16 (33,3)	48		

6.5.4. Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec, istotna klinicznie poprawa nasilenia naglącego parcia na stolec oraz zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec

Nasilenie naglącego parcia na stolec oceniano zarówno jako uzyskanie remisji jak i istotnej klinicznie poprawy.

W głównej grupie chorych (którzy odpowiedzieli na indukcję), remisję nasilenia parcia na stolec w 104. tyg. uzyskało 50,2% chorych w grupie z odpowiedzią w 52. tyg. oraz 51,3% chorych z remisją w 52. tyg. Natomiast w grupie chorych z remisją naglącego parcia na stolec w 52. tyg., remisja ta utrzymywała się do 104 tyg. u 67,6% chorych. **Warto zaznaczyć, że istotną klinicznie poprawę naglącego parcia na stolec raportowano odpowiednio u 67,0% chorych z odpowiedzią w 52. tyg. oraz u podobnego odsetka chorych (67,3%) z remisją w 52. tyg.**

W grupie chorych, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję remisja obejmowała 45,7% chorych, a **istotną klinicznie poprawę w ocenie naglącego parcia na stolec wystąpiła u 59,7% chorych.**

W grupie z odpowiedzią na ponowną indukcję **istotną klinicznie poprawę stwierdzono u 72,7% chorych.**

Analiza podgrup wskazywała na niższe odsetki uzyskiwania ww. punktów końcowych dotyczących naglącego parcia na stolec u chorych z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF w porównaniu z podgrupą chorych, u których nie raportowano niepowodzenia leczenia tymi lekami.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej. Dane dla analiz mNRI oraz OC znajdują się w załączniku 15.6.18.

Tabela 93.
Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec i istotna klinicznie poprawa nasilenia naglącego parcia na stolec u chorych z badania LUCENT-3 (analiza NRI)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Grupa chorych	Podgrupa	Punkt końcowy	MIRI	
					n (%)	N
Chorzy ogółem						
LUCENT-3 (Sands 2024)	104	Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję (ang. <i>induction responders</i>)	Chorzy z odpowiedzią w 52. tyg.	Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec	120 (50,2)	239
				Istotna klinicznie poprawa nasilenia naglącego parcia na stolec	150 (67,0)	224*
			Chorzy z remisją w 52. tyg.	Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec	79 (51,3)	154
				Istotna klinicznie poprawa nasilenia naglącego parcia na stolec	99 (67,3)	147*
		Chorzy z remisją nasilenia naglącego parcia na stolec w 52. tyg.	Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec	92 (67,6)	136	
		Chorzy, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję (ang. <i>extended induction responders</i>)	Ogółem	Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec	37 (45,7)	81
				Istotna klinicznie poprawa nasilenia naglącego parcia na stolec	46 (59,7)	77
		Chorzy z odpowiedzią na ponowną indukcję (ang. <i>reinduction responders</i>)	Ogółem	Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec	4 (36,4)	11
				Istotna klinicznie poprawa nasilenia naglącego parcia na stolec	8 (72,7)	11
		Chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF				
LUCENT-3 (Sands 2024)	104	Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję (ang. <i>induction responders</i>)	Chorzy z odpowiedzią w 52. tyg.	Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec	30 (41,1)	73
				Istotna klinicznie poprawa nasilenia naglącego parcia na stolec	40 (58,0)	69*
			Chorzy z remisją w 52. tyg.	Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec	20 (42,6)	47
				Istotna klinicznie poprawa nasilenia naglącego parcia na stolec	29 (64,4)	45*
		Chorzy z remisją nasilenia naglącego parcia na stolec w 52. tyg.	Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec	22 (56,4)	39	
		Chorzy, którzy odpowiedzieli na	Ogółem	Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec	16 (48,5)	33

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Grupa chorych	Podgrupa	Punkt końcowy	MIRI	
					n (%)	N
		przedłużoną indukcję (ang. <i>extended induction responders</i>)		Istotna klinicznie poprawa nasilenia naglącego parcia na stolec	16 (50,0)	32
Chorzy bez niepowodzenia wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF						
LUCENT-3 (Sands 2024)	104	Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję (ang. <i>induction responders</i>)	Chorzy z odpowiedzią w 52. tyg.	Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec	90 (54,2)	166
				Istotna klinicznie poprawa nasilenia naglącego parcia na stolec	110 (71,0)	155*
			Chorzy z remisją w 52. tyg.	Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec	59 (55,1)	107
				Istotna klinicznie poprawa nasilenia naglącego parcia na stolec	70 (68,6)	102*
		Chorzy z remisją nasilenia naglącego parcia na stolec w 52. tyg.	Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec	70 (72,2)	97	
			Ogółem	Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec	21 (43,8)	48
	Chorzy, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję (ang. <i>extended induction responders</i>)	Ogółem	Istotna klinicznie poprawa nasilenia naglącego parcia na stolec	30 (66,7)	45	

*chorzy, u których wynik nasilenia naglącego parcia na stolec w skali UNRS wynosił co najmniej 3 na początku badania (przez rozpoczęciem leczenia indukcyjnego)

Średnia zmiana naglącego parcia na stolec względem wartości początkowych w skali UNRS wynosiła -4,44 w grupie chorych, którzy odpowiedzieli na indukcję oraz -4,48 w grupie chorych z odpowiedzią na ponowną indukcję.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli. W załączniku 15.6.19 przedstawiono zmiany ww. parametru w czasie trwania badania LUCENT-3.

Tabela 94.
Zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec względem wartości początkowych u chorych z badania LUCENT-3 (analiza NRI)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Grupa chorych	Punkt końcowy	MIRI	
				LSM (SE)	N
Chorzy ogółem					
LUCENT-3 (Sands 2024)	104	Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję (ang. <i>induction responders</i>)	Zmiana w ocenie nasilenia naglącego parcia na stolec w skali UNRS	-4,44 (b/d)	266
		Chorzy z odpowiedzią na ponowną indukcję (ang. <i>reinduction responders</i>)		-4,48 (0,850)	11

6.5.5. Ocena objawów (częstość wypróżnień, krwawienia z odbytu, ból brzucha)

6.5.5.1. Zmiana w ocenie objawów względem wartości początkowych

W grupie chorych, którzy odpowiedzieli na indukcję średnie zmiany względem wartości początkowych wyników podskali dotyczących częstości wypróżnień (SFS), krwawień z odbytu (RBS) oraz średnia zmiana w ocenie bólu brzucha w skali NRS wynosiły odpowiednio -1,79, -1,45 oraz -3,91.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej. W załączniku 15.6.19 przedstawiono zmiany ww. parametrów w czasie trwania badania LUCENT-3.

Tabela 95.
Zmiana w ocenie objawów względem wartości początkowych u chorych z badania LUCENT-3 (analiza NRI)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Grupa chorych	Punkt końcowy	MIRI	
				LSM (SE)	N
Chorzy ogółem					
LUCENT-3 (Sands 2024)	104	Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję (ang. <i>induction responders</i>)	Zmiana wyniku SFS	-1,79 (b/d)	266
			Zmiana wyniku RBS	-1,45 (b/d)	266
			Zmiana w ocenie bólu brzucha w skali NRS	-3,91 (b/d)	266

6.5.5.2. Poprawa w ocenie bólu brzucha

W grupie chorych, którzy odpowiedzieli na indukcję raportowano $\geq 30\%$ poprawę w ocenie bólu brzucha (ocena w skali NRS) u około 75-76% chorych. W podgrupie chorych

z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF odsetek wynosił 63,9%, a podgrupie chorych bez niepowodzenia leków biologicznych/TOF – ok. 72%.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej. Dane dla analiz OC znajdują się w załączniku 15.6.18.

Tabela 96.

Poprawa (o $\geq 30\%$) w ocenie bólu brzucha w grupie chorych, którzy odpowiedzieli na indukcję z badania LUCENT-3 (analiza NRI)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	Punkt końcowy	MIRI	
				n (%)	N
Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję (ang. <i>induction responders</i>)					
LUCENT-3 (Sands 2024)	104	Chorzy z początkowym wynikiem bólu brzucha w skali NRS ≥ 3 pkt	Poprawa $\geq 30\%$ w ocenie bólu brzucha	168 (75,0)	224
		Chorzy z odpowiedzią w 52. tyg.		157 (75,8)	207
Chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF					
LUCENT-3 (Sands 2024)	104	Chorzy z odpowiedzią w 52. tyg.	Poprawa $\geq 30\%$ w ocenie bólu brzucha	39 (63,9)	61
Chorzy bez niepowodzenia wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF					
LUCENT-3 (Sands 2024)	104	Chorzy z odpowiedzią w 52. tyg.	Poprawa $\geq 30\%$ w ocenie bólu brzucha	105 (71,9)	146

6.5.6. Jakość życia

6.5.6.1. Wynik kwestionariusza IBDQ – zmiana względem wartości początkowej

W grupie chorych, którzy odpowiedzieli na indukcję średnie zmiany wyniku kwestionariusza IBDQ względem wartości początkowych były zbliżone u chorych z odpowiedzią w 52. tyg. oraz u chorych z remisją w 52. tyg.

Średnia zmiana wyniku IBDQ ogółem względem wartości początkowych wynosiła około 61-62 pkt., natomiast zmiany w poszczególnych domenach wynosiły: ok. 23 pkt (objawy jelitowe), ok. 18-19 pkt. (funkcjonowanie emocjonalne), ok. 11 pkt (funkcjonowanie społeczne) oraz ok. 9 pkt (objawy pozajelitowe).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 97.
Zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ względem wartości początkowych u chorych, którzy odpowiedzieli na indukcję z badania LUCENT-3 (analiza NRI)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	Punkt końcowy	MIRI	
				LSM (SE)	N
Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję (ang. <i>induction responders</i>)					
LUCENT-3 (Sands 2024)	104	Chorzy z odpowiedzią w 52. tyg.	IBDQ ogółem	60,81 (b/d)	239
			IBDQ: objawy jelitowe	22,57 (b/d)	239
			IBDQ: funkcjonowanie emocjonalne	18,32 (b/d)	239
			IBDQ: funkcjonowanie społeczne	10,97 (b/d)	239
			IBDQ: objawy pozajelitowe	8,96 (b/d)	239
		Chorzy z remisją w 52. tyg.	IBDQ ogółem	62,37 (b/d)	154
			IBDQ: objawy jelitowe	23,05 (b/d)	154
			IBDQ: funkcjonowanie emocjonalne	18,90 (b/d)	154
			IBDQ: funkcjonowanie społeczne	11,33 (b/d)	154
			IBDQ: objawy pozajelitowe	9,10 (b/d)	154

6.5.6.1. Remisja oraz odpowiedź na podstawie kwestionariusza IBDQ

Odpowiedź na podstawie kwestionariusza IBDQ (zmiana wyniku o ≥ 16 punktów) stanowi minimalnie klinicznie istotną różnicę (CMI/MCID). Odpowiedź ta, w grupie chorych, którzy odpowiedzieli na indukcję wystąpiła u 81,2% w grupie chorych z odpowiedzią w 52. tyg. oraz u 83,1% w grupie chorych z remisją w 52. tyg. W grupie chorych, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję odpowiedź raportowano u 81,4% chorych.

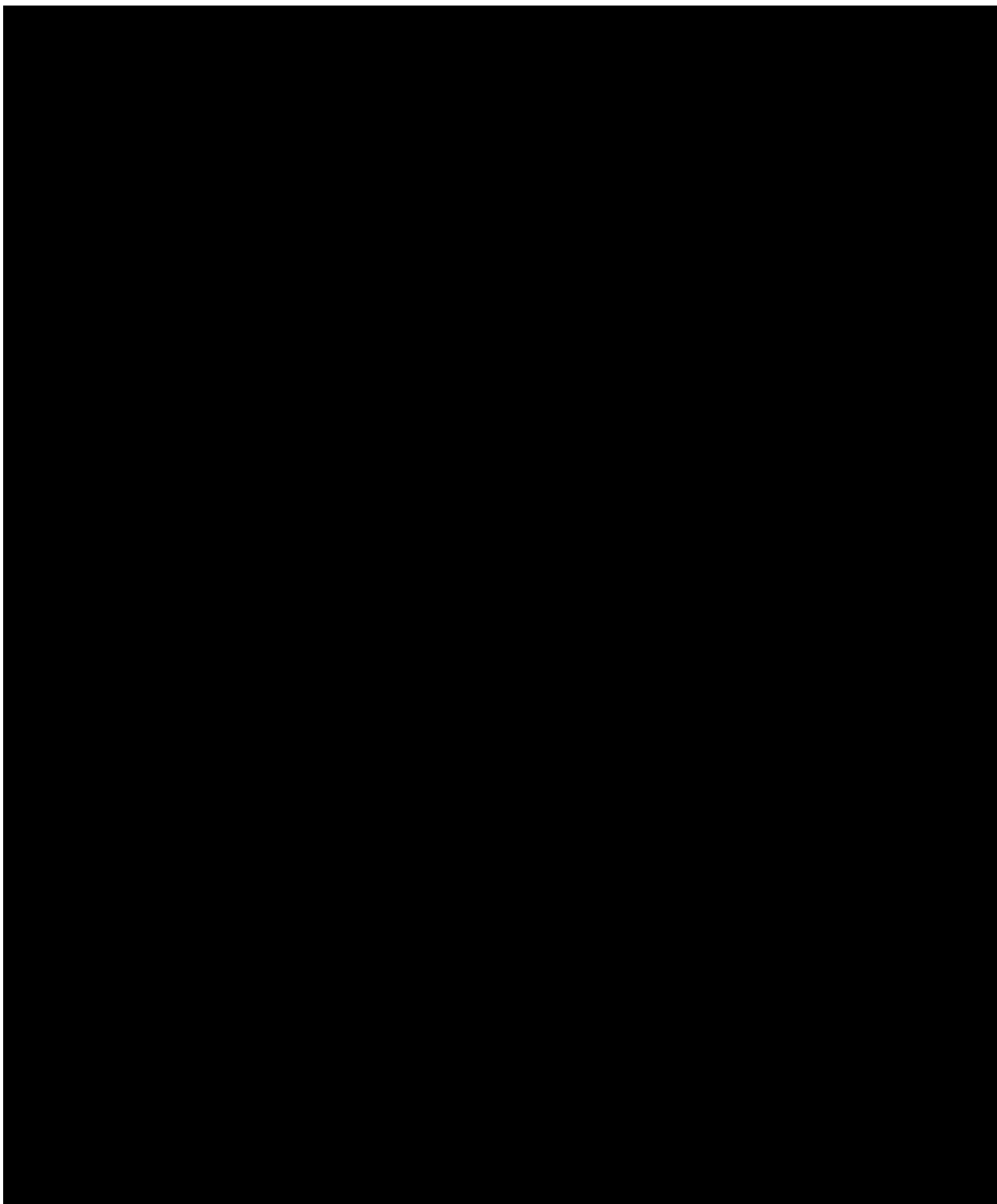
Ponadto, w grupie chorych, którzy odpowiedzieli na indukcję, remisja na podstawie kwestionariusza IBDQ wyniosła 78,2% w grupie chorych z odpowiedzią w 52. tyg. oraz 80,5% w grupie chorych z remisją w 52. tyg. Natomiast w grupie chorych, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję remisja wg kwestionariusza IBDQ wystąpiła u 76,5% chorych.

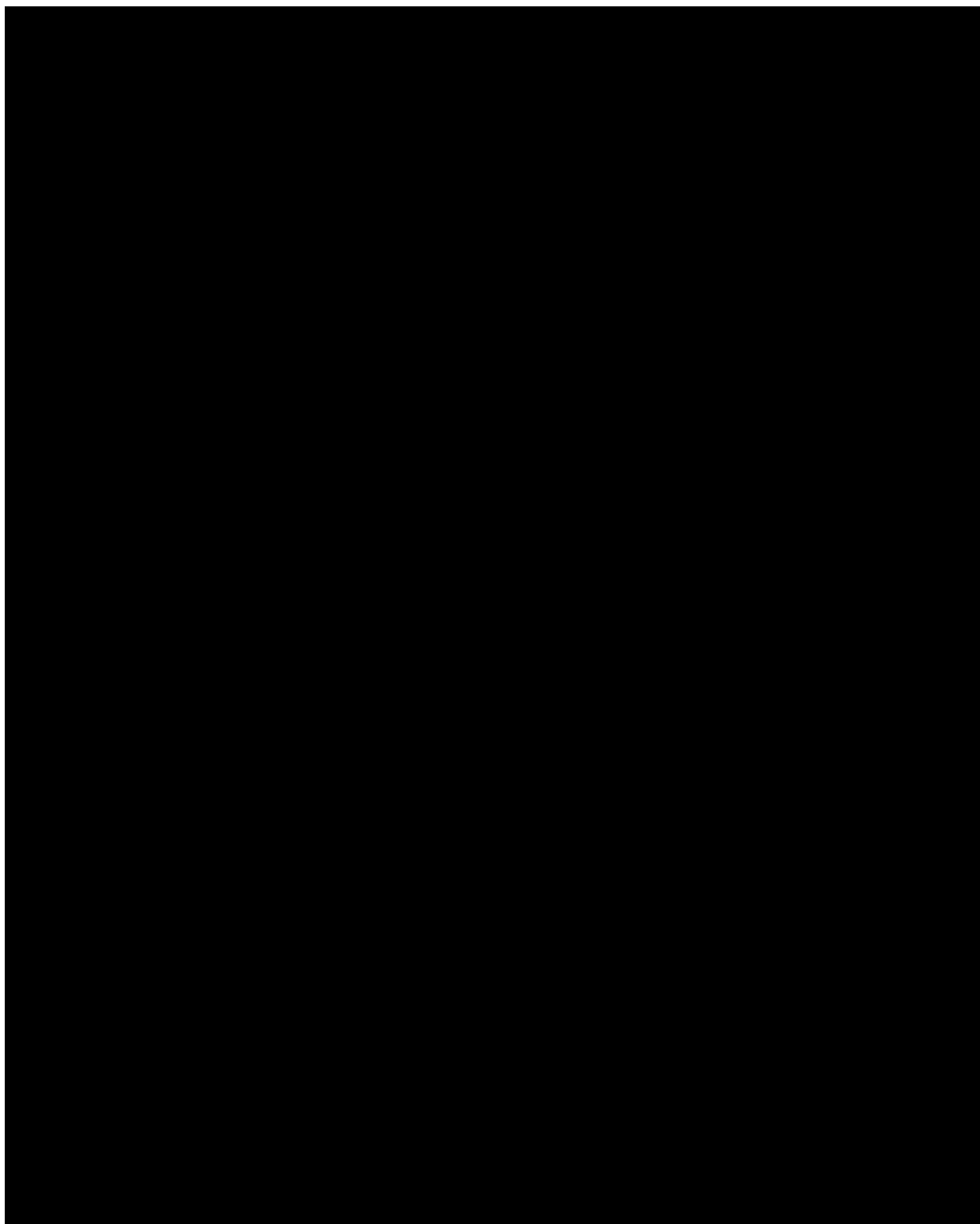
Analiza podgrup wskazywała na niższe odsetki uzyskiwania remisji na podstawie kwestionariusza IBDQ u chorych z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF w porównaniu z podgrupą chorych, u których nie raportowano niepowodzenia leczenia tymi lekami.

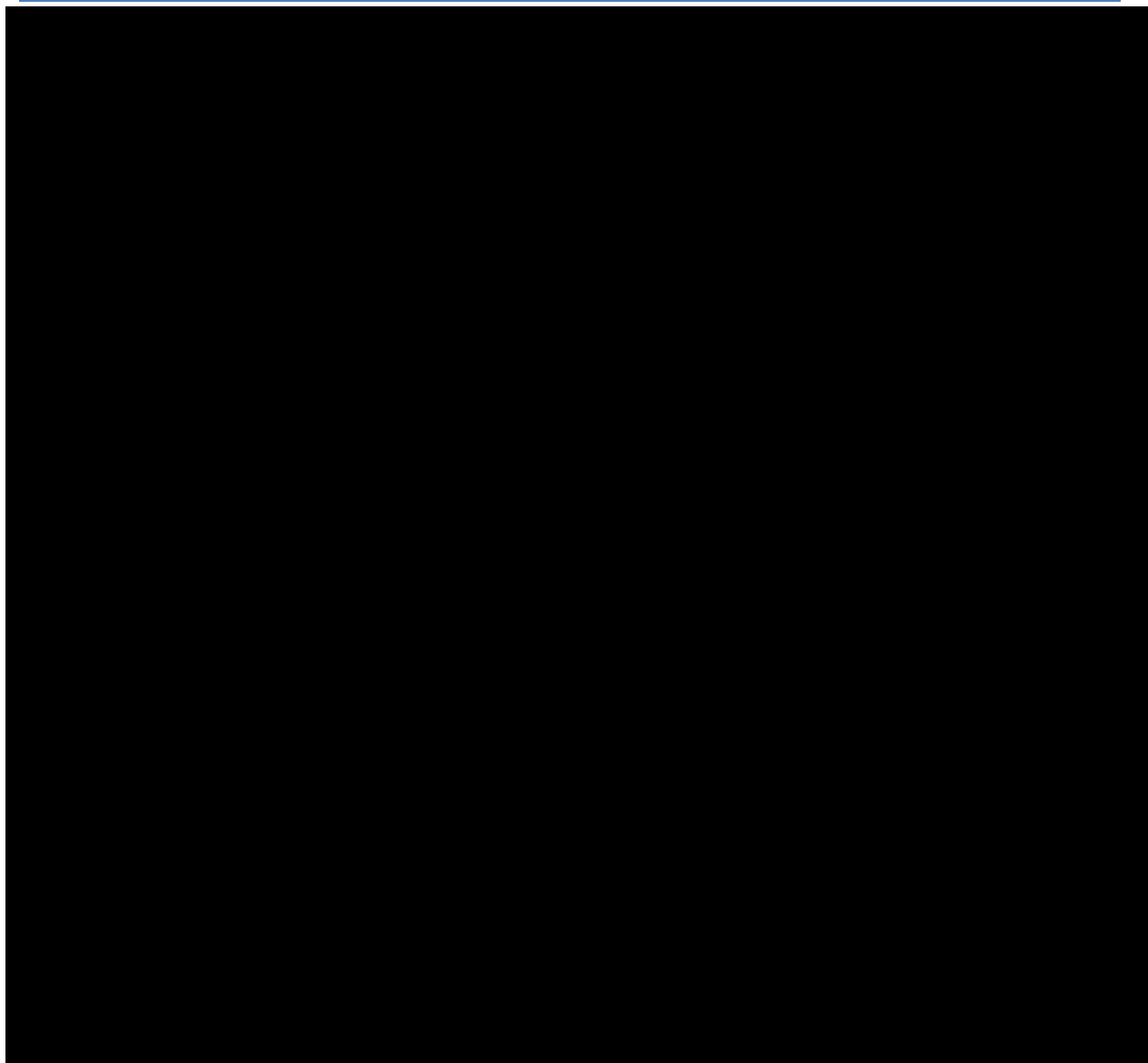
Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej. Dane dla analiz OC znajdują się w załączniku 15.6.18.

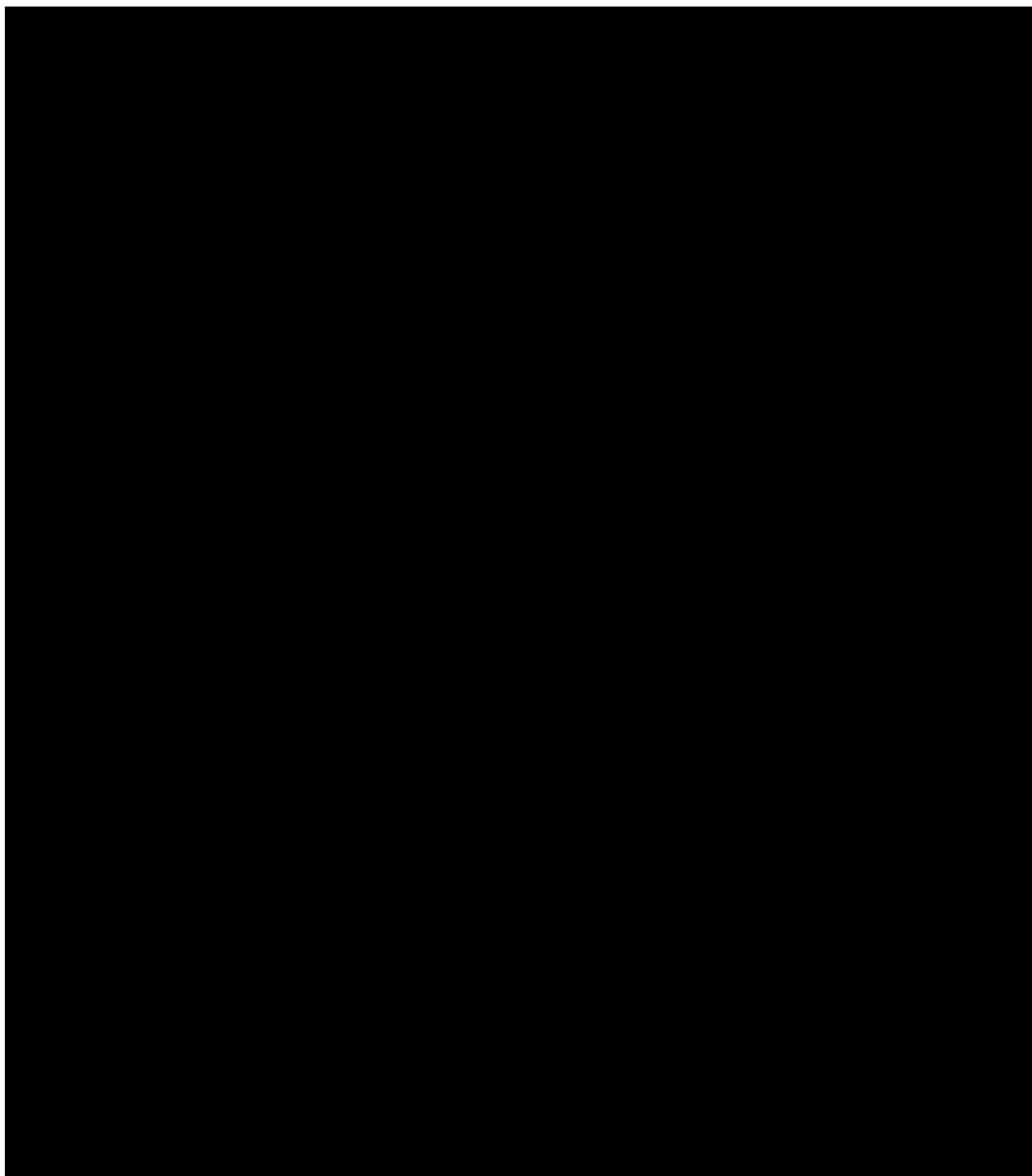
Tabela 98.
Remisja na podstawie kwestionariusza IBDQ, odpowiedź na podstawie kwestionariusza IBDQ u chorych z badania LUCENT-3 (analiza NRI)

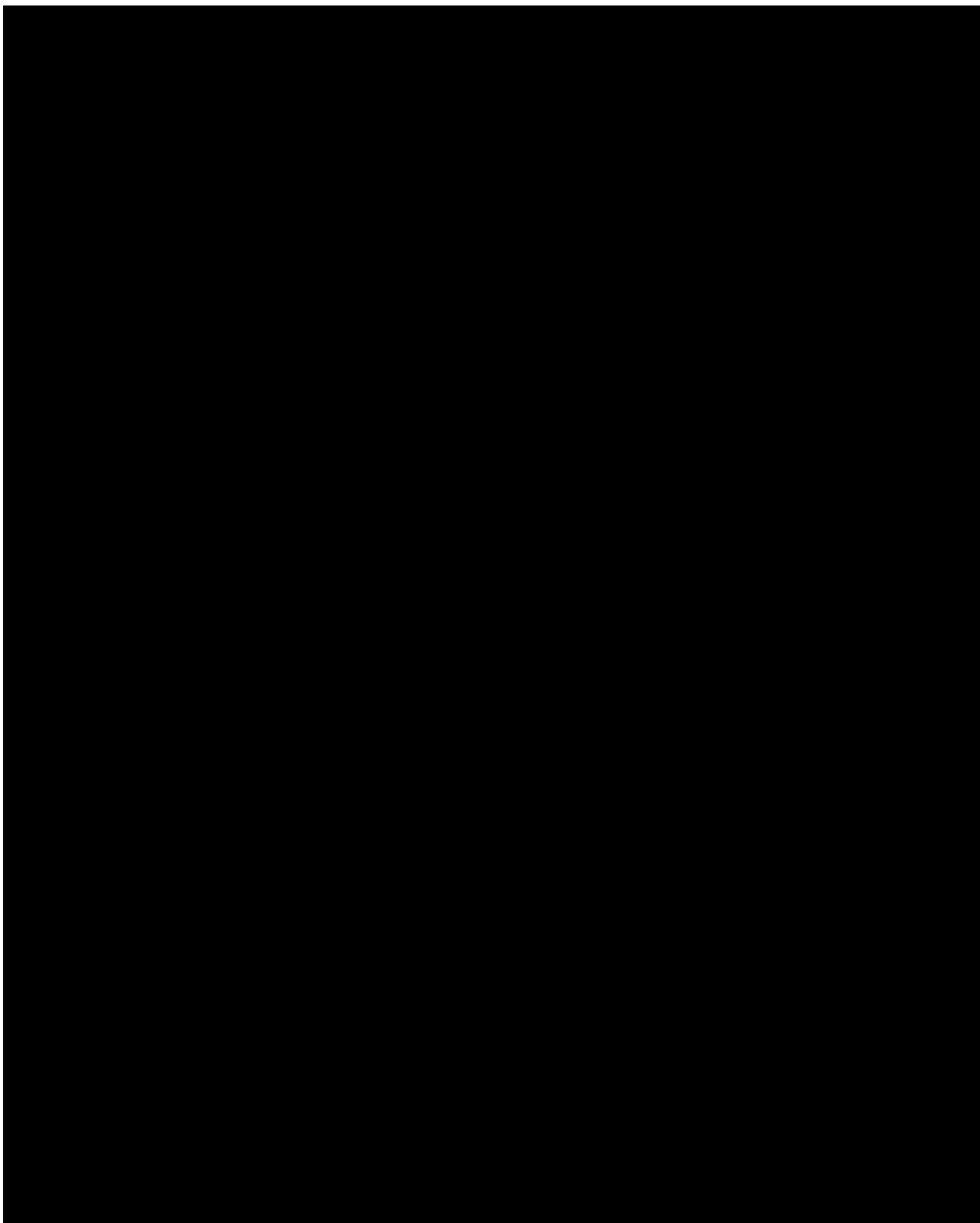
Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Grupa chorych	Podgrupa	Punkt końcowy	MIRI	
					n (%)	N
Chorzy ogółem						
LUCENT-3 (Sands 2024)	104	Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję (ang. <i>induction responders</i>)	Chorzy z odpowiedzią w 52. tyg.	Remisja na podstawie IBDQ	187 (78,2)	239
				Odpowiedź na podstawie IBDQ	194 (81,2)	239
			Chorzy z remisją w 52. tyg.	Remisja na podstawie IBDQ	124 (80,5)	154
				Odpowiedź na podstawie IBDQ	128 (83,1)	154
		Chorzy, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję (ang. <i>extended induction responders</i>)	Ogółem	Remisja na podstawie IBDQ	78 (76,5)	102
				Odpowiedź na podstawie IBDQ	83 (81,4)	102
Chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF						
LUCENT-3 (Sands 2024)	104	Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję (ang. <i>induction responders</i>)	Chorzy z odpowiedzią w 52. tyg.	Remisja na podstawie IBDQ	54 (74,0)	73
				Odpowiedź na podstawie IBDQ	59 (80,8)	73
			Chorzy z remisją w 52. tyg.	Remisja na podstawie IBDQ	35 (74,5)	47
				Odpowiedź na podstawie IBDQ	40 (85,1)	47
Chorzy bez niepowodzenia wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF						
LUCENT-3 (Sands 2024)	104	Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję (ang. <i>induction responders</i>)	Chorzy z odpowiedzią w 52. tyg.	Remisja na podstawie IBDQ	133 (80,1)	166
				Odpowiedź na podstawie IBDQ	135 (81,3)	166
			Chorzy z remisją w 52. tyg.	Remisja na podstawie IBDQ	89 (83,2)	107
				Odpowiedź na podstawie IBDQ	88 (82,2)	107

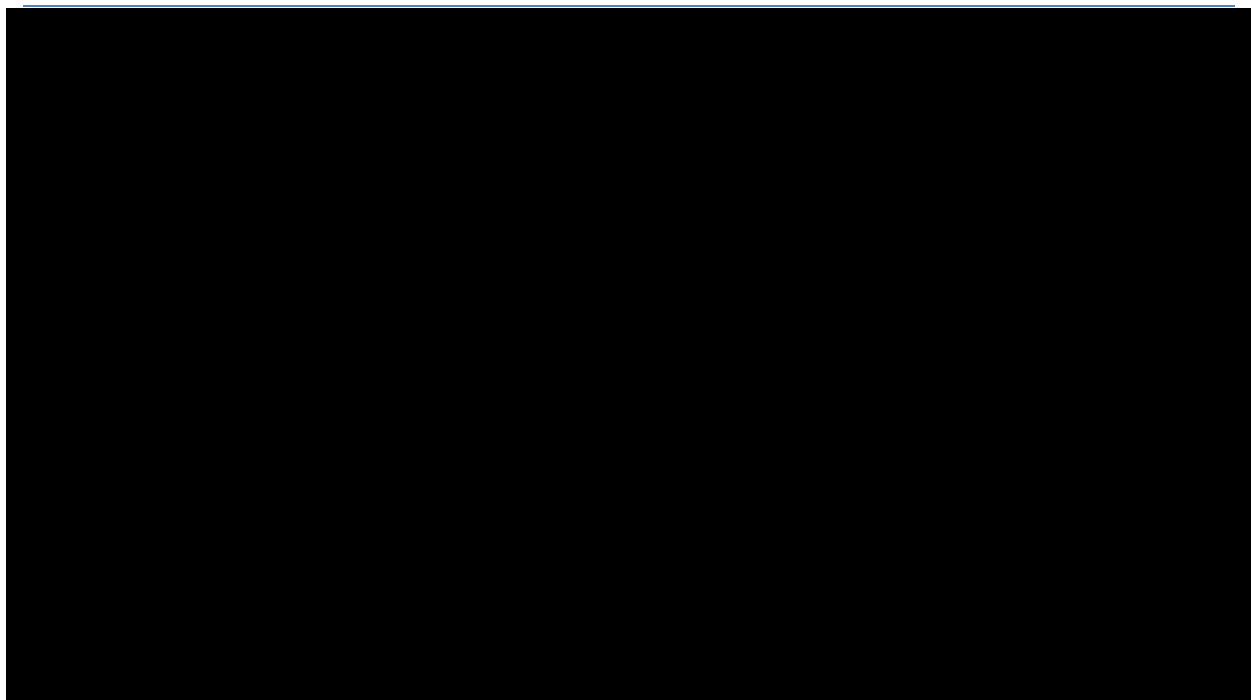


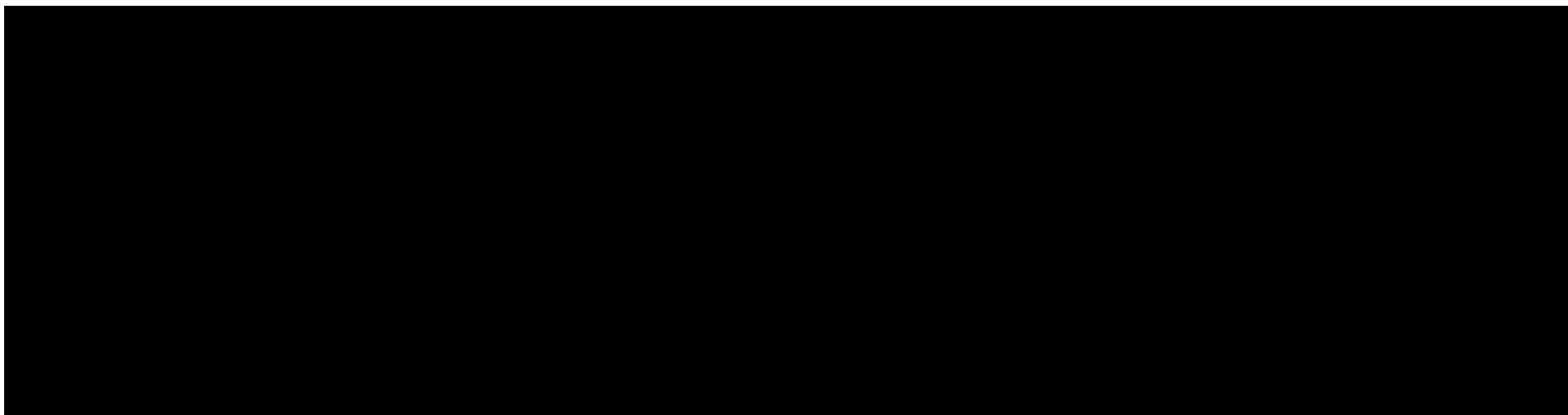


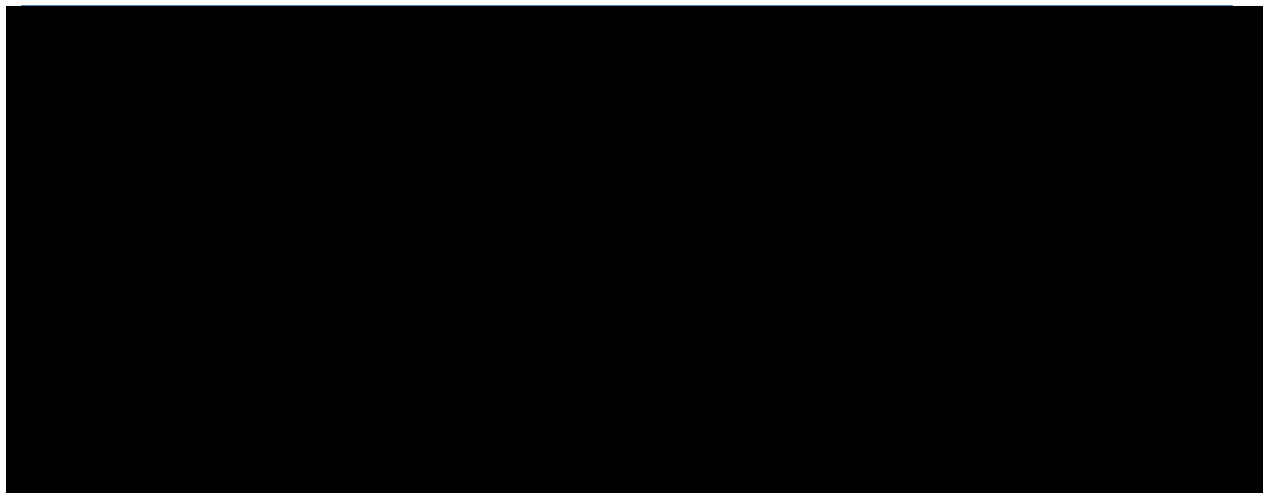


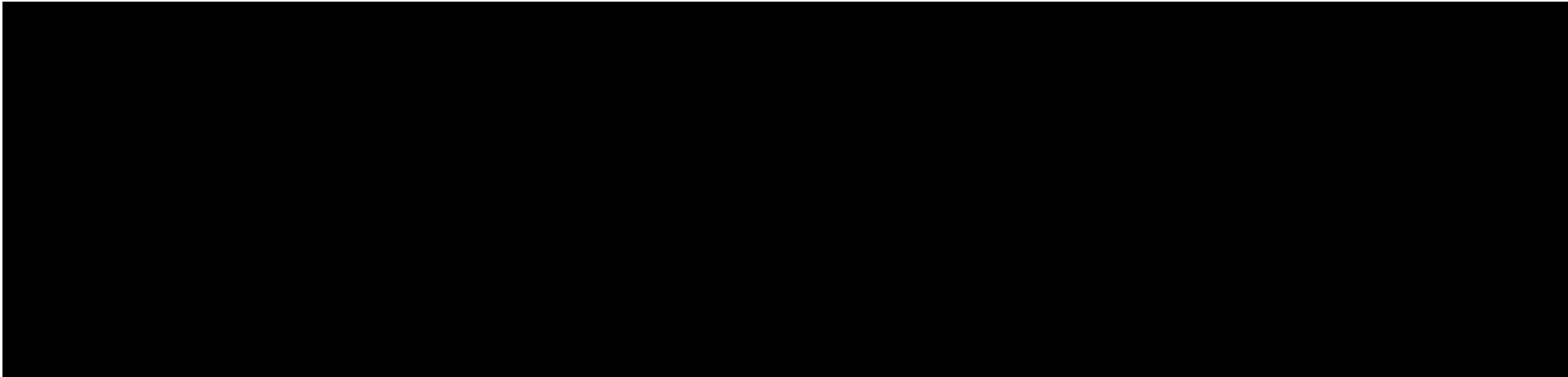


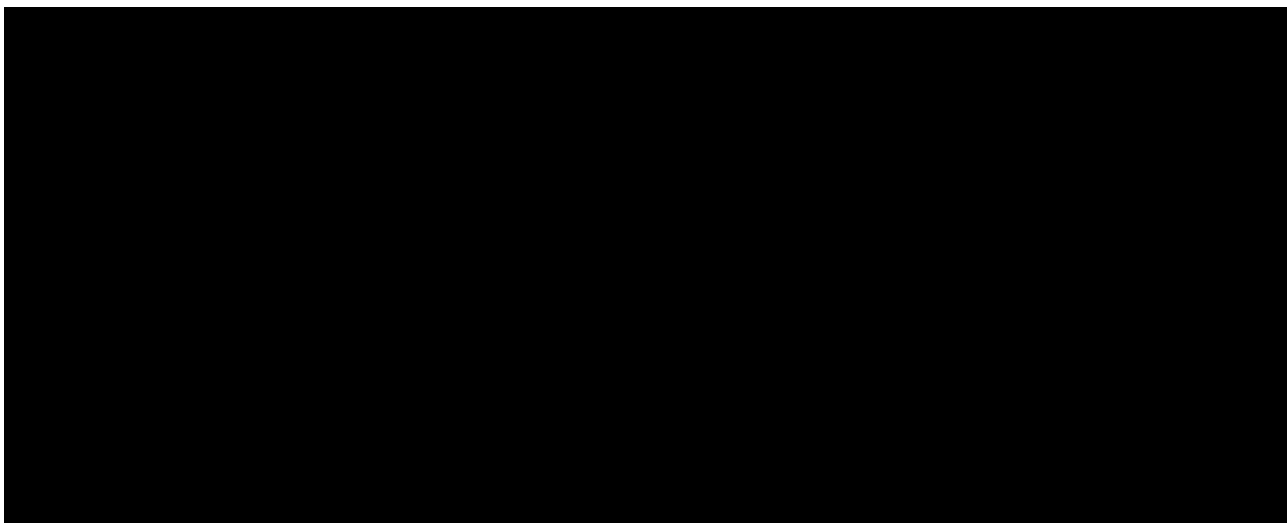


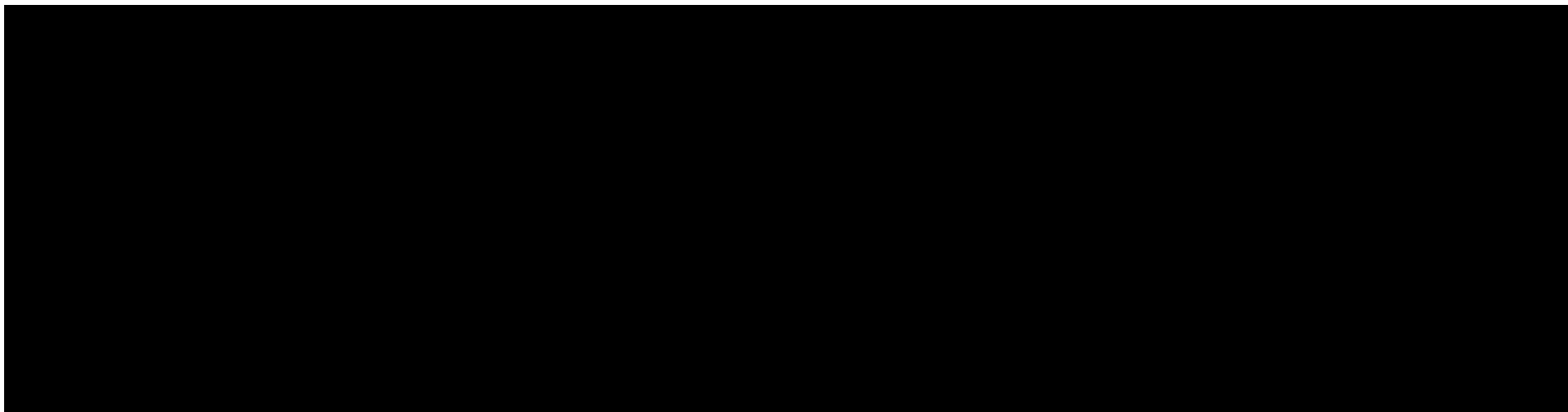


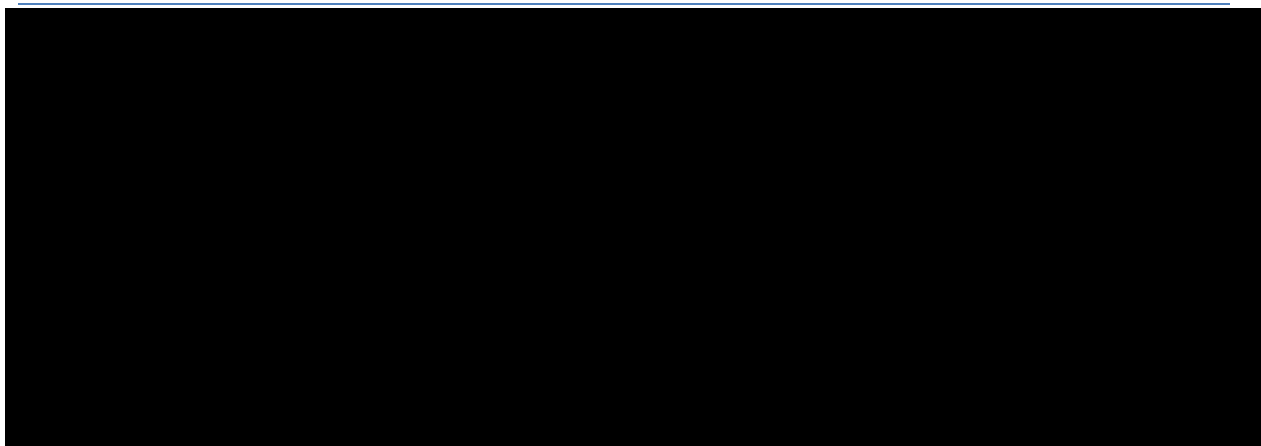


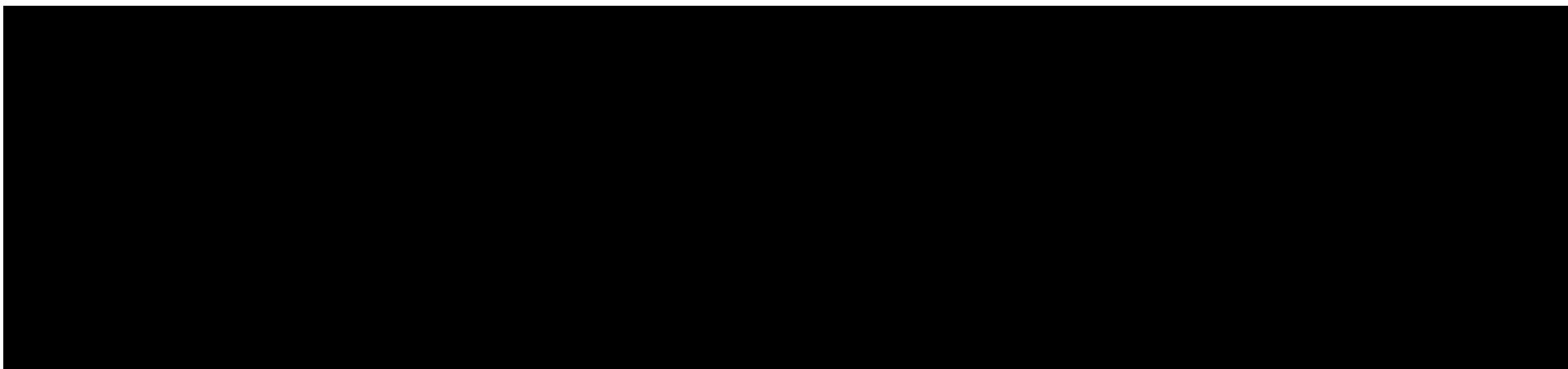


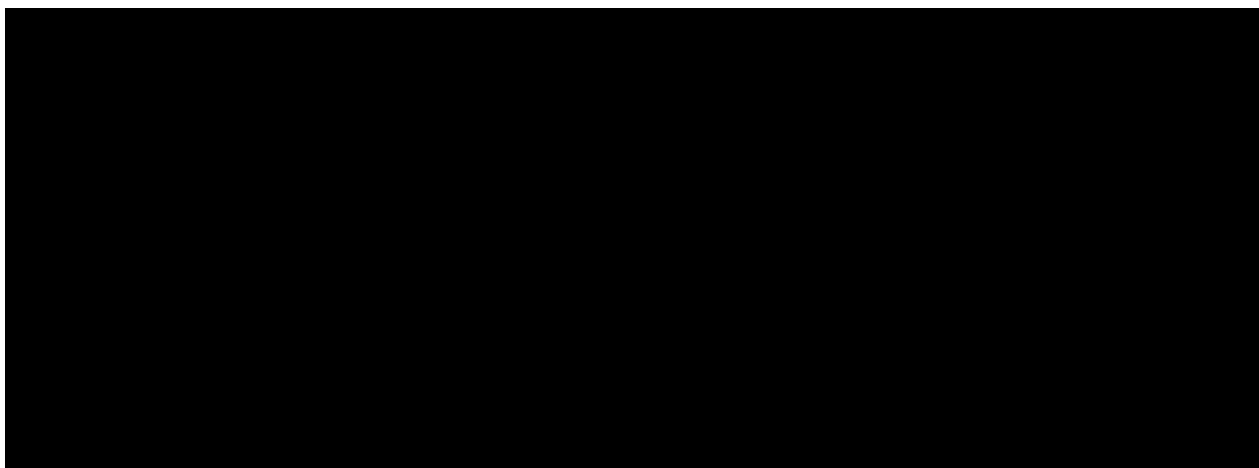


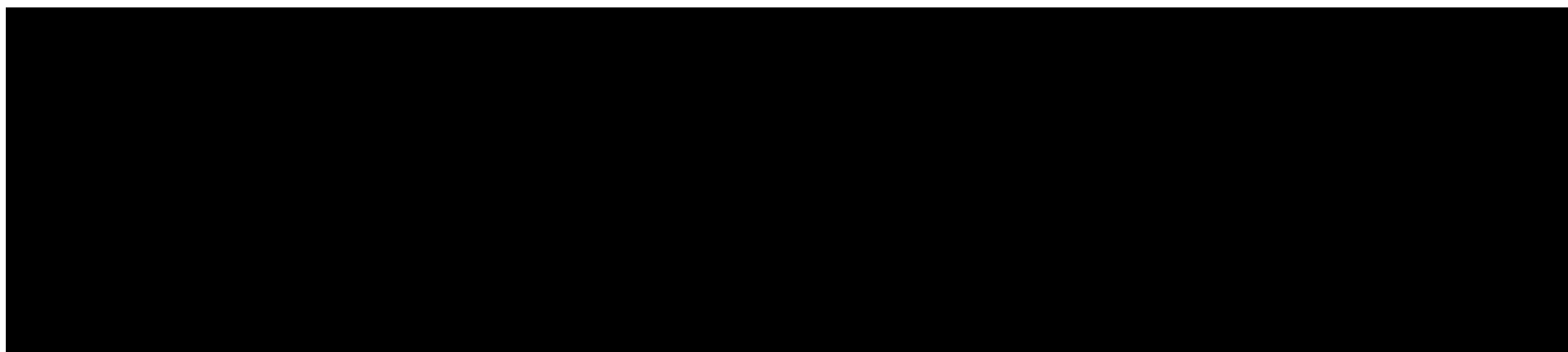


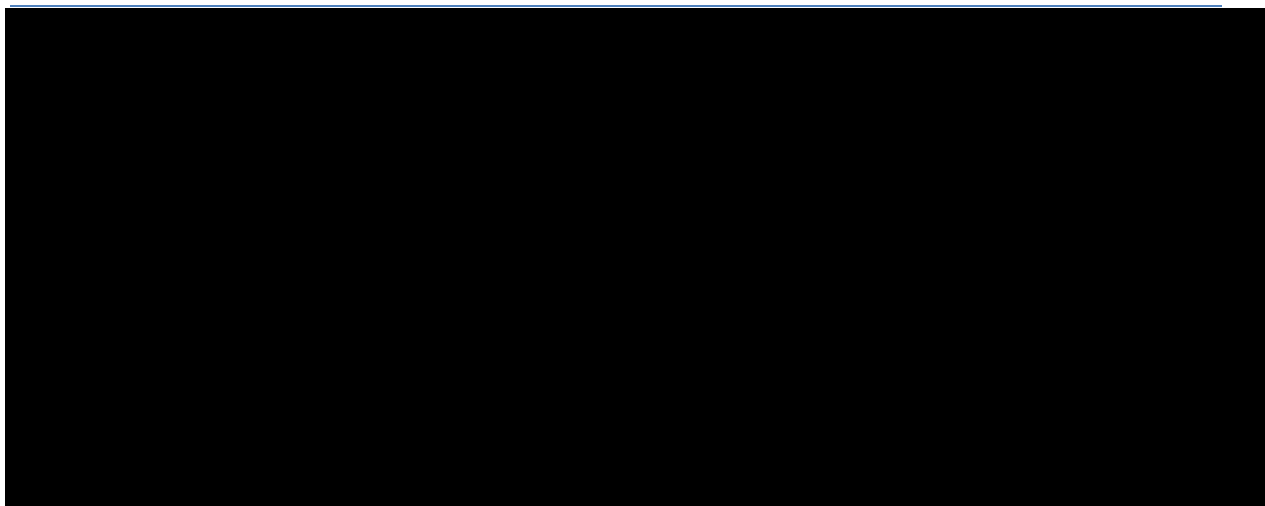


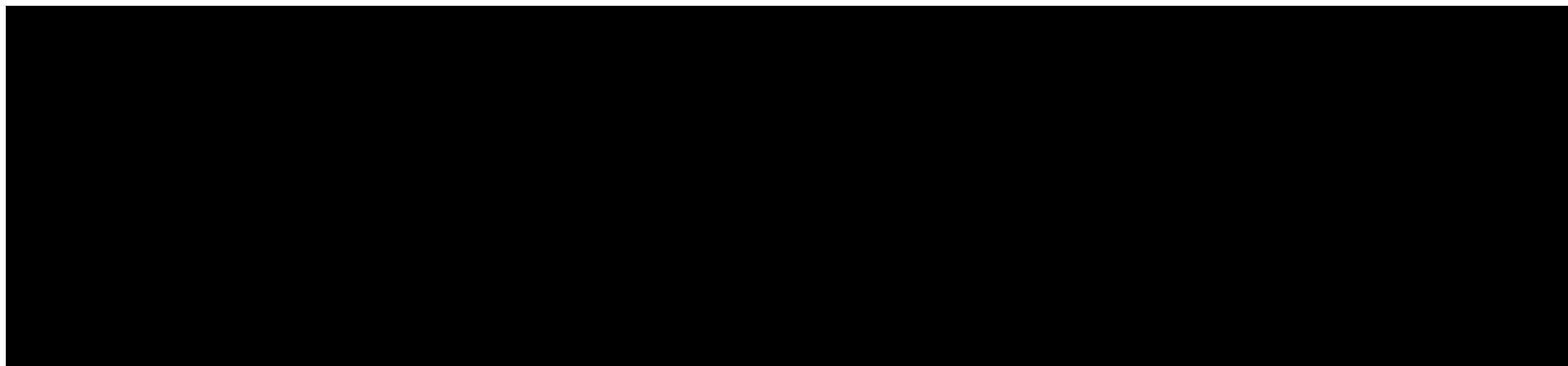


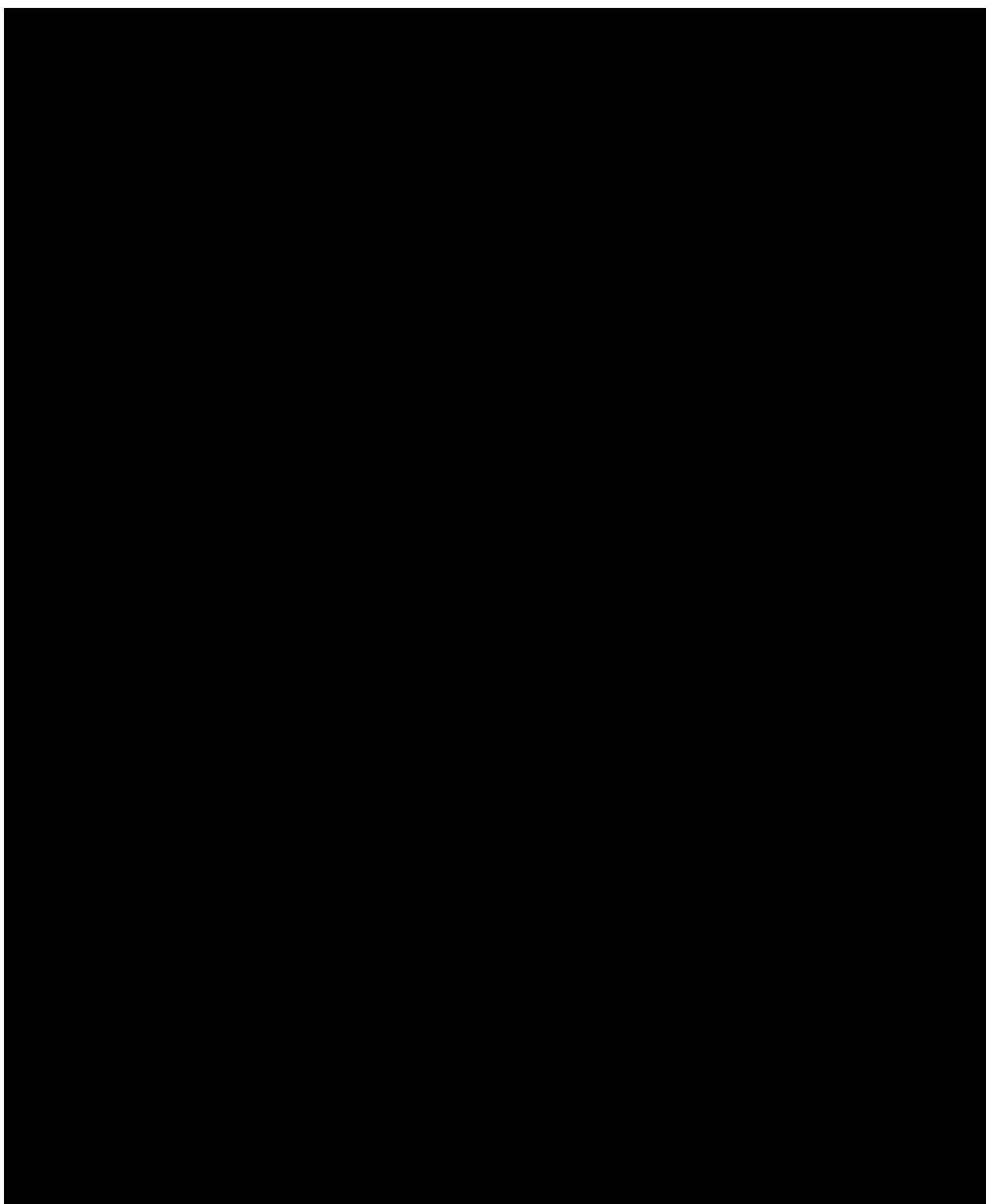


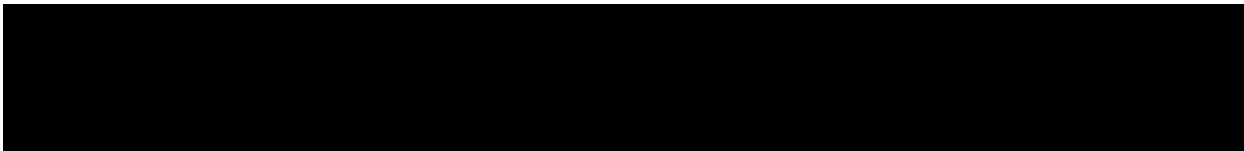








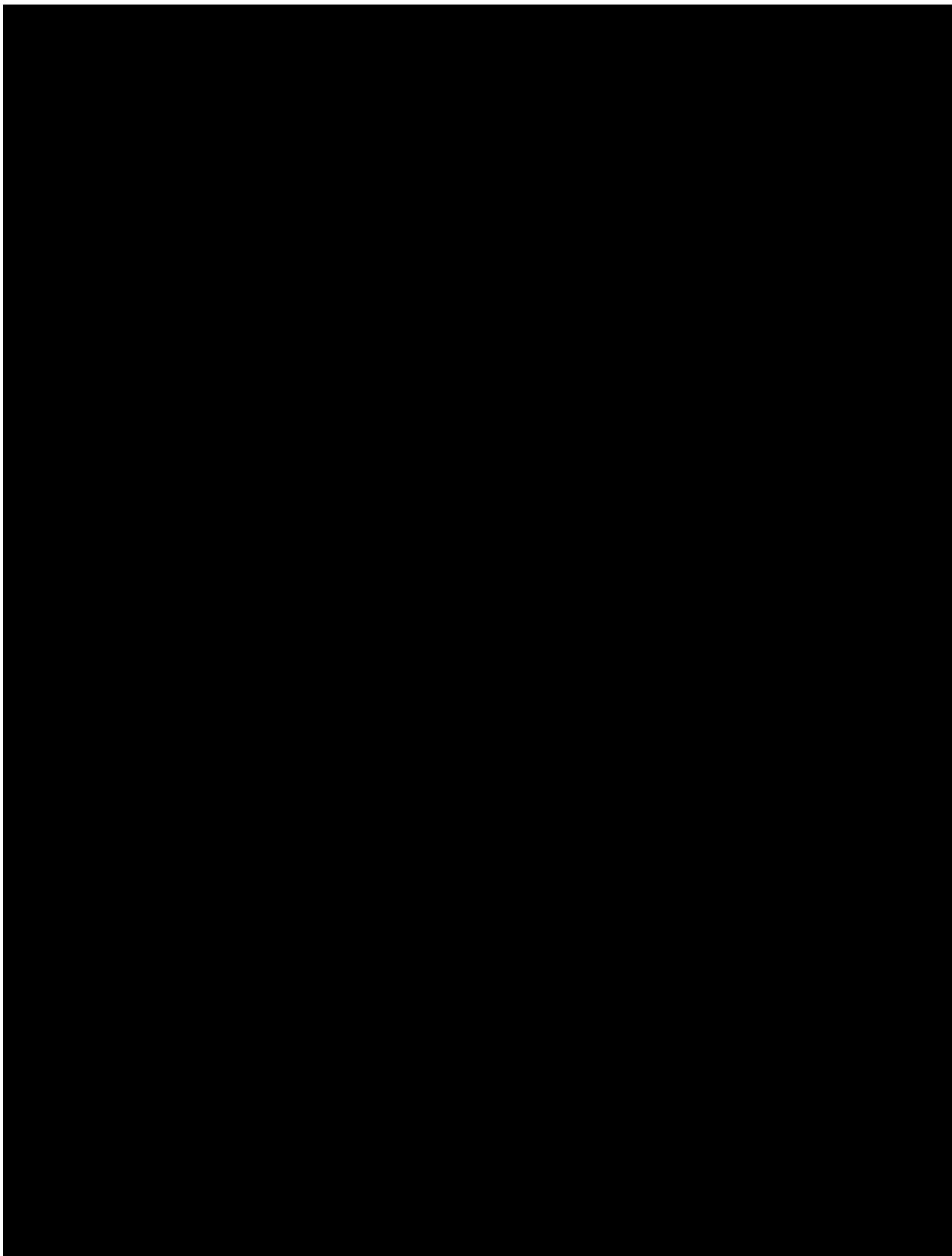




[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



8. Ocena bezpieczeństwa MIRI na podstawie badań *LUCENT-1*, *LUCENT-2* oraz *LUCENT-3*

Analiza bezpieczeństwa MIRI w porównaniu z PLC w populacji dorosłych chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego została przeprowadzona na podstawie wyników badań *LUCENT-1* oraz *LUCENT-2* przedstawionych w publikacji *D’Haens 2023* oraz w dokumencie *EMA EPAR 2023*. Ocenę profilu bezpieczeństwa stosowania MIRI w ramach indukcji przeprowadzono dla okresu 12 tygodni obserwacji, natomiast w ramach leczenia podtrzymującego dla 40 tygodni obserwacji. Dodatkowo, przedstawiono również profil bezpieczeństwa MIRI w fazie przedłużonej indukcji leczenia (*D’Haens 2023*, *D’Haens 2024*) oraz długoterminową ocenę bezpieczeństwa w badaniu *LUCENT-3* (*Sands 2024*).

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE);
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE);
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI);
- parametry laboratoryjne – podwyższone stężenie enzymów wątrobowych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

8.1. Ocena bezpieczeństwa MIRI względem PLC w leczeniu indukcyjnym

8.1.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W czasie 12 tyg. obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 2,8% chorych otrzymujących MIRI oraz 5,3% chorych otrzymujących PLC. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

W czasie 12 tyg. obserwacji częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia była 4,5-krotnie większa w grupie PLC w porównaniu z MIRI (odpowiednio 7,2% vs 1,6%). Różnice między grupami były istotne

statystycznie na korzyść interwencji badanej. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 117.
Profil bezpieczeństwa ogółem w badaniu LUCENT-1

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
TEAE										
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	TEAE ogółem	426 (44,5)	958	148 (46,1)	321	0,94 (0,73; 1,21)	-0,02 (-0,08; 0,05)	n/d	NIE
		TEAE ogółem (bez WZJG)	421 (43,9)	958	141 (43,9)	321	1,00 (0,78; 1,29)	0,0002 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	27 (2,8)	958	17 (5,3)	321	0,52 (0,28; 0,96)	-0,02 (-0,05; 0,002)	n/d	NIE
		Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (bez WZJG)	20 (2,1)	958	7 (2,2)	321	0,96 (0,40; 2,28)	-0,0009 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia										
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem	15 (1,6)	958	23 (7,2)	321	0,21 (0,11; 0,40)	-0,06 (-0,09; -0,03)	NNT: 17 (12; 34)	TAK

8.1.2. Zgony

W czasie 12 tyg. leczenia w badaniu *LUCENT-1* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu zarówno w grupie chorych przyjmujących MIRI, jak i PLC.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 118.
Częstość występowania zgonów w badaniu *LUCENT-1*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zgon									
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	Zgony ogółem*	0 (0, 0)	958	0 (0, 0)	321	n/o	0,00 (-0,0045; 0,0045)	NIE

*Autorzy publikacji *D'Haens 2023* podali również informację, że w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia indukcyjnego (ang. *post-treatment follow up*) w grupie MIRI raportowano wystąpienie dwóch zgonów z powodu nagłego zatrzymania krążenia oraz rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego.

8.1.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)

Zaburzenia żołądka i jelit ogółem raportowano u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie PLC w porównaniu z grupą MIRI (odpowiednio u 3,1% vs 0,9%). Różnice istotne statystycznie na korzyść MIRI raportowano również dla zwiększenia stopnia nasilenia WZJG – wystąpienie tego zdarzenia odnotowano u 3,1% chorych otrzymujących PLC oraz u 0,8% chorych leczonych MIRI.

Pozostałe SAE występowały z podobną częstością w obydwu grupach.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 119.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) w badaniu *LUCENT-1*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Chorzy, u których wystąpiło ≥ 1 SAE										
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	Ogółem	27 (2,8)	958	17 (5,3)	321	0,52 (0,28; 0,96)	-0,02 (-0,05; 0,002)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	Ogółem	7 (0,7)	958	2 (0,6)	321	1,17 (0,24; 5,68)	0,001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zapalenie płuc	2 (0,2)	958	0 (0,0)	321	3,80 (0,16; 93,11)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
		Cytomegalowirusowe zapalenie jelita grubego	1 (0,1)	958	0 (0,0)	321	3,80 (0,04; 349,16)	0,001 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
		Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	1 (0,1)	958	0 (0,0)	321	3,80 (0,04; 349,16)	0,001 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
		Posocznica jelitowa	1 (0,1)	958	0 (0,0)	321	3,80 (0,04; 349,16)	0,001 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenie Klebsiella	1 (0,1)	958	0 (0,0)	321	3,80 (0,04; 349,16)	0,001 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenie wirusowe	1 (0,1)	958	0 (0,0)	321	3,80 (0,04; 349,16)	0,001 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
		Ostre zapalenie zatok	0 (0,0)	958	1 (0,3)	321	0,02 (0,0002; 1,71)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
		Zapalenie zatok	0 (0,0)	958	1 (0,3)	321	0,02 (0,0002; 1,71)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	Ogółem	2 (0,2)	958	0 (0,0)	321	3,80 (1,16; 93,11)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Mięśniak macicy	1 (0,3)	367	0 (0,0)	140	3,98 (0,05; 319,05)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Gruzołakorak okrężnicy	1 (0,1)	958	0 (0,0)	321	3,80 (0,04; 349,16)	0,001 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	Ogółem	1 (0,1)	958	1 (0,3)	321	0,33 (0,02; 5,36)	-0,002 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
		Niedokrwistość	1 (0,1)	958	1 (0,3)	321	0,33 (0,02; 5,36)	-0,002 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	Ogółem	2 (0,2)	958	1 (0,3)	321	0,67 (0,06; 7,41)	-0,001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Cukrzyca	1 (0,1)	958	0 (0,0)	321	3,80 (0,04; 349,16)	0,001 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
		Cukrzyca typu 2	1 (0,1)	958	0 (0,0)	321	3,80 (0,04; 349,16))	0,001 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
		Niedożywienie	0 (0,0)	958	1 (0,3)	321	0,02 (0,0002; 1,71)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
Zaburzenia ucha i błędnika										
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	Ogółem	1 (0,1)	958	0 (0,0)	321	3,80 (0,04; 349,16)	0,001 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
		Zawroty głowy	1 (0,1)	958	0 (0,0)	321	3,80 (0,04; 349,16)	0,001 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia serca										
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	Ogółem	0 (0,0)	958	1 (0,3)	321	0,02 (0,0002; 1,71)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Ostry zawał mięśnia sercowego	0 (0,0)	958	1 (0,3)	321	0,02 (0,0002; 1,71)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	Ogółem	3 (0,3)	958	1 (0,3)	321	1,01 (0,10; 9,70)	0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Miażdżycza tętnic	1 (0,1)	958	0 (0,0)	321	3,80 (0,04; 349,16)	0,001 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
		Zakrzepica żył głębokich	1 (0,1)	958	1 (0,3)	321	0,33 (0,02; 5,36)	-0,002 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
		Nadciśnienie tętnicze	1 (0,1)	958	0 (0,0)	321	3,80 (0,04; 349,16)	0,001 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	Ogółem	9 (0,9)	958	10 (3,1)	321	0,29 (0,12; 0,73)	-0,02 (-0,04; -0,002)	NNT: 50 (25; 500)	TAK
		Zwiększenie stopnia nasilenia WZJG	8 (0,8)	958	10 (3,1)	321	0,26 (0,10; 0,67)	-0,02 (-0,04; -0,003)	NNT: 50 (25; 334)	TAK
		Krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego	1 (0,1)	958	0 (0,0)	321	3,80 (0,04; 349,16)	0,001 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	Ogółem	1 (0,1)	958	0 (0,0)	321	3,80 (0,04; 349,16)	0,001 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
		ZZSK	1 (0,1)	958	0 (0,0)	321	3,80 (0,04; 349,16)	0,001 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	Ogółem	0 (0,0)	958	1 (0,3)	321	0,02 (0,0002; 1,71)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Kolka nerkowa	0 (0,0)	958	1 (0,3)	321	0,02 (0,0002; 1,71)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi										
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	Powiększenie jajników	1 (0,3)	367	0 (0,0)	140	3,89 (0,05; 319,05)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Ogółem	1 (0,1)	958	1 (0,3)	321	0,33 (0,02; 5,36)	-0,002 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
		Zakrzepica żył prącia	0 (0,0)	591	1 (0,6)	181	0,01 (0,0001; 1,43)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zatrucia, urazy i powikłania po zabiegach										
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	Ogółem	2 (0,2)	958	0 (0,0)	321	3,80 (1,16; 93,11)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
		Złamanie kompresyjne kręgosłupa	1 (0,1)	958	0 (0,0)	321	3,80 (0,04; 349,16)	0,001 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
		Złamanie kręgosłupa	1 (0,1)	958	0 (0,0)	321	3,80 (0,04; 349,16)	0,001 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE

8.1.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)

Wystąpienie ≥ 1 TEAE raportowano częściej w grupie przyjmującej PLC w porównaniu z MIRI (odpowiednio 46,1% vs 44,5%).

Spośród wszystkich TEAE, najczęściej występowały TEAE o **łagodnym stopniu nasilenia** – w czasie 12 tyg. obserwacji raportowano je u nieznacznie większego odsetka chorych w grupie MIRI w porównaniu z PLC (27,3% w grupie MIRI vs 24,3% w grupie PLC).

TEAE o ciężkim stopniu nasilenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie PLC w porównaniu z MIRI – ponad 3-krotnie częściej w czasie 12 tyg. obserwacji (odpowiednio 7,2% w grupie PLC vs 2,2% w grupie MIRI). Różnica między grupami była IS na korzyść interwencji.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 120.
Częstość występowania TEAE oraz stopień nasilenia TEAE u chorych w badaniu LUCENT-1

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Chorzy, u których wystąpiło ≥ 1 TEAE										
<i>LUCENT-1 (EMA EPAR 2023)</i>	12	Ogółem	426 (44,5)	958	148 (46,1)	321	0,94 (0,73; 1,21)	-0,02 (-0,08; 0,05)	n/d	NIE
Stopień nasilenia TEAE										
<i>LUCENT-1 (EMA EPAR 2023)</i>	12	Łagodny stopień nasilenia	262 (27,3)	958	78 (24,3)	321	1,17 (0,88; 1,57)	0,03 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE
		Umiarkowany stopień nasilenia	143 (14,9)	958	47 (14,6)	321	1,02 (0,72; 1,46)	0,003 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE
		Ciężki stopień nasilenia	21 (2,2)	958	23 (7,2)	321	0,29 (0,16; 0,53)	-0,05 (-0,08; -0,02)	20 (13; 50)	TAK

8.1.4.1. Najczęstsze TEAE

Do najczęstszych zdarzeń zaistniałych w trakcie leczenia indukcyjnego ($>10\%$ chorych w każdej z grup) należały zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz zaburzeń żołądka i jelit.

Istotne statystycznie różnice między grupami (MIRI vs PLC) na korzyść interwencji badanej raportowano w kategorii zaburzeń żołądka i jelit.

W czasie 12 tyg. obserwacji zaburzenia żołądka i jelit występowały częściej w grupie PLC w porównaniu z MIRI (odpowiednio 15,0% oraz 10,5%). **Najczęściej występującym TEAE z tej kategorii było zwiększenie stopnia nasilenia WZJG występujące ponad 4-krotnie częściej w grupie PLC w porównaniu z MIRI.**

W przypadku pozostałych TEAE nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 121.

Częstość występowania TEAE u chorych w badaniu LUCENT-1

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	Ogółem	145 (15,1)	958	45 (14,0)	321	1,09 (0,76; 1,57)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	Zapalenie nosogardzieli	39 (4,1)	958	10 (3,1)	321	1,32 (0,65; 2,68)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
<i>LUCENT-1 (EMA EPAR 2023)</i>	12	Ogółem	60 (6,3)	958	30 (9,3)	321	0,65 (0,41; 1,02)	-0,03 (-0,07; 0,005)	n/d	NIE
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	Niedokrwistość	32 (3,3)	958	19 (5,9)	321	0,55 (0,31; 0,98)	-0,03 (-0,05; 0,002)	n/d	NIE
<i>LUCENT-1 (EMA EPAR 2023)</i>	12	Niedokrwistość z niedoboru żelaza	10 (1,0)	958	7 (2,2)	321	0,47 (0,18; 1,25)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
<i>LUCENT-1 (EMA EPAR 2023)</i>	12	Ogółem	28 (2,9)	958	7 (2,2)	321	1,35 (0,58; 3,12)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne										
<i>LUCENT-1 (EMA EPAR 2023)</i>	12	Ogółem	18 (1,9)	958	8 (2,5)	321	0,75 (0,32; 1,74)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>LUCENT-1 (EMA EPAR 2023)</i>	12	Ogółem	52 (5,4)	958	19 (5,9)	321	0,91 (0,53; 1,57)	-0,005 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	Ból głowy	32 (3,3)	958	9 (2,8)	321	1,20 (0,57; 2,54)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia naczyniowe										
<i>LUCENT-1 (EMA EPAR 2023)</i>	12	Ogółem	20 (2,1)	958	5 (1,6)	321	1,35 (0,50; 3,62)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
<i>LUCENT-1 (EMA EPAR 2023)</i>	12	Ogółem	32 (3,3)	958	13 (4,0)	321	0,82 (0,42; 1,58)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>LUCENT-1 (EMA EPAR 2023)</i>	12	Ogółem	101 (10,5)	958	48 (15,0)	321	0,67 (0,46; 0,97)	-0,04 (-0,09; -0,001)	NNT: 25 (12; 2 000)	TAK
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	Zwiększenie stopnia nasilenia WZJG	17 (1,8)	958	24 (7,5)	321	0,22 (0,12; 0,42)	-0,06 (-0,09; -0,03)	NNT: 17 (12; 34)	TAK
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
<i>LUCENT-1 (EMA EPAR 2023)</i>	12	Ogółem	58 (6,1)	958	16 (5,0)	321	1,23 (0,70; 2,17)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	Wysypka	5 (0,5)	958	2 (0,6)	321	0,84 (0,16; 4,33)	-0,001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
<i>LUCENT-1 (EMA EPAR 2023)</i>	12	Ogółem	52 (5,4)	958	17 (5,3)	321	1,03 (0,58; 1,80)	0,001 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	Ból stawów	20 (2,1)	958	4 (1,2)	321	1,69 (0,57; 4,98)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>LUCENT-1 (EMA EPAR 2023)</i>	12	Ogółem	50 (5,2)	958	17 (5,3)	321	0,98 (0,56; 1,73)	-0,001 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	Gorączka	14 (1,5)	958	3 (0,9)	321	1,57 (0,45; 5,51)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Badania diagnostyczne										
<i>LUCENT-1 (EMA EPAR 2023)</i>	12	Ogółem	40 (4,2)	958	12 (3,7)	321	1,12 (0,58; 2,17)	0,004 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Zatrucia, urazy i powikłania po zabiegach										
<i>LUCENT-1 (EMA EPAR 2023)</i>	12	Ogółem	24 (2,5)	958	6 (1,9)	321	1,35 (0,55; 3,33)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

*Autorzy dokumentu *EMA EPAR 2023* podali IS, tylko dla poszczególnych zdarzeń należących do odpowiednich kategorii (w dokumencie nie podawano IS ogółem dla odpowiednich kategorii zdarzeń). W ramach niniejszej analizy bezpieczeństwa IS dla wszystkich zdarzeń i kategorii zdarzeń liczono samodzielnie.

8.1.5. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)

Zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych, zaburzeń metabolizmu i odżywiania, zaburzeń psychicznych, zaburzeń układu nerwowego oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania wystąpiły z podobną częstością w obydwu badanych grupach.

Dla żadnego AESI w czasie leczenia indukcyjnego nie raportowano istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 122.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) u chorych w badaniu *LUCENT-1*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	Ogółem	145 (15,1)	958	45 (14,0)	321	1,09 (0,76; 1,57)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE	
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	Ciężkie zakażenia	7 (0,7)	958	2 (0,6)	321	1,17 (0,24; 5,68)	0,001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	Zakażenie oportunistyczne *	Ogółem	5 (0,5)	958	1 (0,3)	321	1,68 (0,20; 14,42)	0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			Cytomegalia	2 (0,2)	958	0 (0,0)	321	3,80 (0,16; 93,11)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
			Kandydoza	1 (0,1)	958	0 (0,0)	321	3,80 (0,04; 349,16)	0,001 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
			Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i>	1 (0,1)	958	1 (0,3)	321	0,33 (0,02; 5,36)	-0,002 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
			Gruźlica	1 (0,1)	958	0 (0,0)	321	3,80 (0,04; 349,16)	0,001 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)											
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	Ogółem	2 (0,2)	958	0 (0,0)	321	3,80 (0,16; 93,11)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE	
		Gruźlakorak okrężnicy	2 (0,2)	958	0 (0,0)	321	3,80 (0,16; 93,11)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE	
Zaburzenia psychiczne											
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	Depresja**	4 (0,4)	958	2 (0,6)	321	0,67 (0,12; 3,67)	-0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	Rozpoznane zdarzenia mózgowo-naczyniowe [^]	1 (0,1)	958	2 (0,6)	321	0,17 (0,02; 1,84)	-0,01 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	Zdarzenia niepożądane związane z wątrobą	15 (1,6)	958	5 (1,6)	321	1,01 (0,36; 2,79)	0,0001 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	Natychmiastowa reakcja nadwrażliwości ^{^^}	10 (1,0)	958	1 (0,3)	321	3,38 (0,43; 26,47)	0,01 (-0,002; 0,02)	n/d	NIE
		Reakcja w miejscu infuzji lub wstrzyknięcia	4 (0,4)	958	1 (0,3)	321	1,34 (0,15; 12,05)	0,001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

* Nazewnictwo zdarzeń zostało opracowane zgodnie ze słownikiem MedDRA. Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia odnotowano w grupie MIRI u jednego chorego w fazie indukcji (cytomegalowirusowe zapalenie jelita grubego) Inne zakażenia oportunistyczne w czasie badania indukcyjnego miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i żadne z nich nie spowodowało przerwania leczenia mirikizumabem;

** Nie dotyczy chorych z próbą samobójczą lub samookaleczeniem;

[^] W czasie leczenia indukcyjnego nie wystąpiły żadne przypadki poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE);

^{^^} Nazewnictwo zdarzeń zostało opracowane zgodnie ze słownikiem MedDRA. Natychmiastową reakcją nadwrażliwości zdefiniowano jako reakcję nadwrażliwości, która wystąpiła w czasie 24 godzin po podaniu mirikizumabu lub placebo lub w dniu podania (jeśli brakowało informacji o dokładnym czasie wystąpienia reakcji). W czasie leczenia indukcyjnego nie wystąpiły żadne reakcje nadwrażliwości/reakcje anafilaktyczne uznane za ciężkie

8.1.6. Podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych

Stężenie ALT $\geq 3 \times \text{GGN}$ raportowano u podobnego odsetka chorych w grupie MIRI oraz PLC – odpowiednio u 0,4% chorych w grupie MIRI w porównaniu z 0,6% w grupie PLC w 12 tyg. leczenia.

Podwyższenie stężenia AspAT występowało częściej w grupie chorych przyjmujących MIRI w porównaniu z grupą chorych otrzymujących PLC, jednak różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Stężenie AspAT $\geq 3 \times \text{GGN}$ raportowano odpowiednio u 0,4% chorych w grupie MIRI oraz nie raportowano u żadnego chorego w grupie PLC w 12 tyg. leczenia.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 123.

Częstość występowania podwyższonego stężenia enzymów wątrobowych u chorych w badaniu *LUCENT-1*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N				
Aminotransferaza alaninowa (ALT)										
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	≥ 3xGGN	4 (0,4)	958	2 (0,6)	321	0,67 (0,12; 3,67)	-0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	≥ 5xGGN	1 (0,1)	958	1 (0,3)	321	0,33 (0,02; 5,36)	-0,002 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
Aminotransferaza asparaginianowa (AspAT)										
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	≥ 3xGGN	4 (0,4)	958	0 (0,0)	321	3,81 (0,40; 36,64)	0,004 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
<i>LUCENT-1 (D'Haens 2023)</i>	12	≥ 5xGGN	2 (0,2)	958	0 (0,0)	321	3,80 (0,16; 93,11)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE

8.2. Ocena bezpieczeństwa MIRI względem PLC w leczeniu podtrzymującym

8.2.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W czasie 40 tyg. obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano ponad dwukrotnie częściej w grupie PLC w porównaniu z grupą MIRI (odpowiednio 7,8% vs. 3,3%). Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść interwencji badanej.

W czasie 40 tyg. obserwacji zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie PLC w porównaniu z MIRI. Zdarzenia te występowały ponad 5,5-krotnie częściej (odpowiednio 8,3% w grupie PLC vs 1,5% w grupie MIRI).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 124.
Profil bezpieczeństwa ogółem w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
TEAE										
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	TEAE ogółem	251 (64,5)	389	132 (68,8)	192	0,83 (0,57; 1,20)	-0,04 (-0,12; 0,04)	n/d	NIE
		TEAE ogółem (bez WZJG)	241 (62,0)	389	116 (60,4)	192	1,07 (0,75; 1,52)	0,02 (-0,07; 0,10)	n/d	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	13 (3,3)	389	15 (7,8)	192	0,41 (0,19; 0,88)	-0,04 (-0,09; -0,003)	NNT: 25 (12; 334)	TAK
		Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (bez WZJG)	13 (3,3)	389	10 (5,2)	192	0,63 (0,27; 1,46)	-0,02 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia										
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem	6 (1,5)	389	16 (8,3)	192	0,17 (0,07; 0,45)	-0,07 (-0,11; -0,03)	NNT: 15 (10; 34)	TAK

8.2.2. Zgony

W czasie 40 tyg. leczenia w badaniu *LUCENT-2* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu w grupie MIRI. W grupie PLC odnotowano jeden zgon, **spowodowany przebiegiem COVID-19**.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 125.

Częstość występowania zgonów w badaniu *LUCENT-2*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zgon									
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	Zgony ogółem	0 (0,0)	389	1 (0,5)	192	0,16 (0,01; 4,04)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE

8.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)

W czasie leczenia podtrzymującego, odsetek chorych u których wystąpiło ≥ 1 SAE był istotnie statystycznie wyższy w grupie PLC w porównaniu z MIRI (odpowiednio 7,8% vs 3,3%).

Różnice istotne statystycznie w częstości występowania SAE raportowano dla kategorii zaburzeń żołądka i jelit. Zdarzenia te, wystąpiły u 4,2% chorych w grupie PLC i tylko u 1 chorego (0,3%) w grupie MIRI. Istotną statystycznie przewagę MIRI nad PLC odnotowano również dla zwiększenia stopnia nasilenia WZJG (zdarzenie to wystąpiło u 3,1% chorych w grupie PLC i nie wystąpiło u żadnego chorego w grupie MIRI).

Pozostałe SAE występowały z podobną częstością w obydwu grupach.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 126.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) w badaniu *LUCENT-2*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Chorzy, u których wystąpiło ≥ 1 SAE										
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	Ogółem	13 (3,3)	389	15 (7,8)	192	0,41 (0,19; 0,88)	-0,04 (-0,09; -0,003)	NNT: 25 (12; 334)	TAK
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	Ogółem	3 (0,8)	389	3 (1,6)	192	0,49 (0,10; 2,45)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Zapalenie żołądka i jelit	1 (0,3)	389	0 (0,0)	192	4,45 (0,07; 287,25)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zapalenie płuc wywołane przez COVID-19	1 (0,3)	389	0 (0,0)	192	4,45 (0,07; 287,25)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zapalenie uchyłków	1 (0,3)	389	0 (0,0)	192	4,45 (0,07; 287,25)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		COVID-19	0 (0,0)	389	1 (0,5)	192	0,05 (0,001; 3,13)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenie jelita grubego	0 (0,0)	389	1 (0,5)	192	0,05 (0,001; 3,13)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Ropień podskórny	0 (0,0)	389	1 (0,5)	192	0,05 (0,001; 3,13)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	Ogółem	2 (0,5)	389	0 (0,0)	192	4,46 (0,23; 85,20)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Rak żołądka	1 (0,3)	389	0 (0,0)	192	4,45 (0,07; 287,25)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Tłuszczak	1 (0,3)	389	0 (0,0)	192	4,45 (0,07; 287,25)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia układu immunologicznego										
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	Ogółem	0 (0,0)	389	1 (0,5)	192	0,05 (0,001; 3,13)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Reakcja anafilaktyczna	0 (0,0)	389	1 (0,5)	192	0,05 (0,001; 3,13)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia endokrynologiczne										
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	Ogółem	0 (0,0)	389	1 (0,5)	192	0,05 (0,001; 3,13)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy	0 (0,0)	389	1 (0,5)	192	0,05 (0,001; 3,13)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	Ogółem	1 (0,3)	389	1 (0,5)	192	0,49 (0,03; 7,91)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Hipokaliemia	1 (0,3)	389	0 (0,0)	192	4,45 (0,07; 287,25)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Hipoglikemia	0 (0,0)	389	1 (0,5)	192	0,05 (0,001; 3,13)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne										
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	Ogółem	1 (0,3)	389	0 (0,0)	192	4,45 (0,07; 287,25)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Depresja i myśli samobójcze	1 (0,3)	389	0 (0,0)	192	4,45 (0,07; 287,25)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	Ogółem	1 (0,3)	389	2 (1,0)	192	0,24 (0,02; 2,72)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Migrena	1 (0,3)	389	0 (0,0)	192	4,45 (0,07; 287,25)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Udar niedokrwienny mózgu	0 (0,0)	389	1 (0,5)	192	0,05 (0,001; 3,13)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Omdlenie	0 (0,0)	389	1 (0,5)	192	0,05 (0,001; 3,13)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia w obrębie oka										
LUCENT-2 (D'Haens 2023)	40	Ogółem	1 (0,3)	389	0 (0,0)	192	4,45 (0,07; 287,25)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Odwartwienie siatkówki oka	1 (0,3)	389	0 (0,0)	192	4,45 (0,07; 287,25)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
LUCENT-2 (D'Haens 2023)	40	Ogółem	0 (0,0)	389	1 (0,5)	192	0,05 (0,001; 3,13)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Astma	0 (0,0)	389	1 (0,5)	192	0,05 (0,001; 3,13)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
LUCENT-2 (D'Haens 2023)	40	Ogółem	1 (0,3)	389	8 (4,2)	192	0,06 (0,01; 0,48)	-0,04 (-0,07; -0,01)	NNT: 25 (15; 100)	TAK
		Przepuklina pachwinowa	1 (0,3)	389	0 (0,0)	192	4,45 (0,07; 287,25)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zwiększenie stopnia nasilenia WZJG	0 (0,0)	389	6 (3,1)	192	0,05 (0,01; 0,26)	-0,03 (-0,06; -0,01)	NNT: 34 (17; 100)	TAK
		Krwotok z odbytu	0 (0,0)	389	1 (0,5)	192	0,05 (0,001; 3,13)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Polip odbytu	0 (0,0)	389	1 (0,5)	192	0,05 (0,001; 3,13)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	Ogółem	1 (0,3)	389	0 (0,0)	192	4,45 (0,07; 287,25)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Ból pleców	1 (0,3)	389	0 (0,0)	192	4,45 (0,07; 287,25)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi										
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	Uchylek odbytniczo-pochwowy	1 (0,6)	78	0 (0,0)	61	5,94 (0,11; 308,47)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		Ogółem	1 (0,3)	389	0 (0,0)	192	4,45 (0,07; 287,25)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Badania diagnostyczne										
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	Ogółem	1 (0,3)	389	0 (0,0)	192	4,45 (0,07; 287,25)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Podwyższone stężenie glukozy	1 (0,3)	389	0 (0,0)	192	4,45 (0,07; 287,25)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zatrucia, urazy i powikłania po zabiegach										
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	Ogółem	1 (0,3)	389	0 (0,0)	192	4,45 (0,07; 287,25)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Złamanie kompresyjne kręgosłupa	1 (0,3)	389	0 (0,0)	192	4,45 (0,07; 287,25)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Procedury medyczne i chirurgiczne										
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	Ogółem	1 (0,3)	389	0 (0,0)	192	4,45 (0,07; 287,25)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Retinopeksja	1 (0,3)	389	0 (0,0)	192	4,45 (0,07; 287,25)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

8.2.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)

W badaniu *LUCENT-2* zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia występowały częściej w grupie PLC w porównaniu z MIRI (odpowiednio 68,8% vs 64,5%).

Najczęściej występującymi zdarzeniami były TEAE o łagodnym stopniu nasilenia – raportowano je u zbliżonego odsetka chorych w obydwu grupach (38,0% w grupie MIRI oraz 37,0% w grupie PLC). TEAE o umiarkowanym i ciężkim stopniu nasilenia występowały częściej w grupie PLC (odpowiednio 25,5% w grupie PLC vs 22,4% w grupie PLC oraz 6,3% w grupie PLC vs 4,1% w grupie MIRI). Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 127.
Częstość występowania TEAE oraz stopień nasilenia TEAE u chorych w badaniu *LUCENT-2*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Chorzy, u których wystąpiło ≥ 1 TEAE										
<i>LUCENT-2</i> (EMA EPAR 2023)	40	Ogółem	251 (64,5)	389	132 (68,8)	192	0,83 (0,57; 1,20)	-0,04 (-0,12; 0,04)	n/d	NIE
Stopień nasilenia TEAE										
<i>LUCENT-2</i> (EMA EPAR 2023)	40	Łagodny stopień nasilenia	148 (38,0)	389	71 (37,0)	192	1,05 (0,73; 1,50)	0,01 (-0,07; 0,09)	n/d	NIE
		Umiarkowany stopień nasilenia	87 (22,4)	389	49 (25,5)	192	0,84 (0,56; 1,26)	-0,03 (-0,11; 0,04)	n/d	NIE
		Ciężki stopień nasilenia	16 (4,1)	389	12 (6,3)	192	0,64 (0,30; 1,39)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE

8.2.4.1. Najczęstsze TEAE

Do najczęstszych zdarzeń zaistniałych w czasie leczenia podtrzymującego (>10% chorych w każdej z grup) należały zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń żołądka i jelit oraz zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej.

W grupie MIRI zaburzenia żołądka i jelit ogółem a także zwiększenie stopnia nasilenia WZJG występowały istotnie statystycznie rzadziej w porównaniu z PLC – zdarzenia wystąpiły odpowiednio u 21,3% chorych w grupie MIRI vs 36,5% chorych w grupie PLC oraz u 6,7% w grupie MIRI vs 20,8% w grupie PLC).

Istotnie statystycznie częściej w grupie MIRI w porównaniu z PLC występowały zdarzenia z kategorii zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (6,9% vs 3,1%), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (16,7% vs 9,9%) oraz procedur medycznych i chirurgicznych (2,1% vs 0,0%). Istotnie statystycznie częściej w grupie MIRI raportowano również występowanie takich zdarzeń jak: ból głowy, choroba refluksowa przełyku, wysypka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz biegunka, jednak odsetek chorych u których wystąpiły ww. zdarzenia był niewielki i nie przekraczał 5% w każdej z grup.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 128.

Częstość występowania TEAE u chorych w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	Ogółem	93 (23,9)	389	44 (22,9)	192	1,06 (0,70; 1,59)	0,01 (-0,06; 0,08)	n/d	NIE
		Zapalenie nosogardzieli	28 (7,2)	389	11 (5,7)	192	1,28 (0,62; 2,62)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
<i>LUCENT-2 (EMA EPAR 2023)</i>	40	Zakażenie górnych dróg oddechowych	7 (1,8)	389	5 (2,6)	192	0,69 (0,21; 2,19)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
<i>LUCENT-2 (EMA EPAR 2023)</i>	40	Ogółem	15 (3,9)	389	12 (6,3)	192	0,60 (0,28; 1,31)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	Niedokrwistość	8 (2,1)	389	9 (4,7)	192	0,43 (0,16; 1,12)	-0,03 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu immunologicznego										
<i>LUCENT-2 (EMA EPAR 2023)</i>	40	Ogółem	7 (1,8)	389	4 (2,1)	192	0,86 (0,25; 2,98)	-0,003 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
<i>LUCENT-2 (EMA EPAR 2023)</i>	40	Ogółem	19 (4,9)	389	11 (5,7)	192	0,84 (0,39; 1,81)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne										
<i>LUCENT-2 (EMA EPAR 2023)</i>	40	Ogółem	13 (3,3)	389	4 (2,1)	192	1,63 (0,52; 5,05)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>LUCENT-2 (EMA EPAR 2023)</i>	40	Ogółem	31 (8,0)	389	9 (4,7)	192	1,76 (0,82; 3,78)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	Ból głowy	16 (4,1)	389	2 (1,0)	192	4,08 (0,93; 17,91)	0,03 (0,01; 0,06)	NNH: 33 (16; 100)	TAK
Zaburzenia naczyniowe										
<i>LUCENT-2 (EMA EPAR 2023)</i>	40	Ogółem	15 (3,9)	389	5 (2,6)	192	1,50 (0,54; 4,19)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
		Nadciśnienie	9 (2,3)	389	1 (0,5)	192	4,52 (0,57; 35,97)	0,02 (-0,0002; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
<i>LUCENT-2 (EMA EPAR 2023)</i>	40	Ogółem	27 (6,9)	389	6 (3,1)	192	2,31 (0,94; 5,70)	0,04 (0,003; 0,07)	NNH: 25 (14; 333)	TAK
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>LUCENT-2 (EMA EPAR 2023)</i>	40	Ogółem	83 (21,3)	389	70 (36,5)	192	0,47 (0,32; 0,69)	-0,15 (-0,23; -0,07)	NNT: 7 (5; 15)	TAK
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	Zwiększenie stopnia nasilenia WZJG	26 (6,7)	389	40 (20,8)	192	0,27 (0,16; 0,46)	-0,14 (-0,20; -0,08)	NNT: 8 (5; 13)	TAK
<i>LUCENT-2 (EMA EPAR 2023)</i>	40	Ból brzucha	11 (2,8)	389	4 (2,1)	192	1,37 (0,43; 4,35)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		Choroba refluksowa przełyku	10 (2,6)	389	1 (0,5)	192	5,04 (0,64; 39,66)	0,02 (0,002; 0,04)	NNH: 50 (25; 500)	TAK
		Nudności	4 (1,0)	389	5 (2,6)	192	0,39 (0,10; 1,46)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
		Biegunka	10 (2,6)	389	1 (0,5)	192	5,04 (0,64; 39,66)	0,02 (0,002; 0,04)	NNH: 50 (25; 500)	TAK
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N				
LUCENT-2 (EMA EPAR 2023)	40	Ogółem	44 (11,3)	389	13 (6,8)	192	1,76 (0,92; 3,35)	0,05 (-0,002; 0,09)	n/d	NIE
		Świąd	4 (1,0)	389	4 (2,1)	192	0,49 (0,12; 1,97)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
LUCENT-2 (D'Haens 2023)	40	Wysypka	14 (3,6)	389	0 (0,0)	192	4,61 (1,49; 14,21)	0,04 (0,02; 0,06)	NNH: 25 (16; 50)	TAK
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
LUCENT-2 (EMA EPAR 2023)	40	Ogółem	57 (14,7)	389	24 (12,5)	192	1,20 (0,72; 2,00)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
LUCENT-2 (D'Haens 2023)	40	Ból stawów	26 (6,7)	389	8 (4,2)	192	1,6 (0,73; 3,71)	0,03 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i układu moczowego										
LUCENT-2 (EMA EPAR 2023)	40	Ogółem	3 (0,8)	389	4 (2,1)	192	0,37 (0,08; 1,65)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
LUCENT-2 (EMA EPAR 2023)	40	Ogółem	65 (16,7)	389	19 (9,9)	192	1,83 (1,06; 3,15)	0,07 (0,01; 0,12)	NNH: 14 (8; 100)	TAK
LUCENT-2 (D'Haens 2023)	40	Ból w miejscu wstrzyknięcia	17 (4,4)	389	6 (3,1)	192	1,42 (0,55; 3,65)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
		Gorączka	13 (3,3)	389	5 (2,6)	192	1,29 (0,45; 3,68)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
LUCENT-2 (EMA EPAR 2023)	40	Zmęczenie	10 (2,6)	389	4 (2,1)	192	1,24 (0,38; 4,01)	0,005 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
LUCENT-2 (EMA EPAR 2023)	40	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	10 (2,6)	389	1 (0,5)	192	5,04 (0,64; 39,66)	0,02 (0,002; 0,04)	NNH: 50 (25; 500)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N				
		Rumień w miejscu wstrzyknięcia	8 (2,1)	389	2 (1,0)	192	1,99 (0,42; 9,49)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Ból pleców	7 (1,8)	389	4 (2,1)	192	0,86 (0,25; 2,98)	-0,003 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Badania diagnostyczne										
LUCENT-2 (EMA EPAR 2023)	40	Ogółem	33 (8,5)	389	18 (9,4)	192	0,90 (0,49; 1,65)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
		Zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi	10 (2,6)	389	5 (2,6)	192	0,99 (0,33; 2,93)	-0,0003 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Zatrucia, urazy i powikłania po zabiegach										
LUCENT-2 (EMA EPAR 2023)	40	Ogółem	16 (4,1)	389	5 (2,6)	192	1,60 (0,58; 4,45)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
Procedury medyczne i chirurgiczne										
LUCENT-2 (EMA EPAR 2023)	40	Ogółem	8 (2,1)	389	0 (0,0)	192	4,54 (1,03; 19,96)	0,02 (0,004; 0,04)	NNH: 50 (25; 250)	TAK
Inne										
LUCENT-2 (EMA EPAR 2023)	40	COVID-19	8 (2,1)	389	4 (2,1)	192	0,99 (0,29; 3,32)	-0,0003 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

*Autorzy dokumentu EMA EPAR 2023 podali IS, tylko dla poszczególnych zdarzeń należących do odpowiednich kategorii (w dokumencie nie podawano IS ogółem dla odpowiednich kategorii zdarzeń). W ramach niniejszej analizy bezpieczeństwa IS dla wszystkich zdarzeń i kategorii zdarzeń liczono samodzielnie.

8.2.5. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)

Najczęstszymi AESI, które wystąpiły w czasie leczenia podtrzymującego były zaburzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych. Wystąpiły one u podobnego odsetka chorych w grupie MIRI oraz PLC – odpowiednio u 23,9% chorych w grupie MIRI oraz 22,9% w grupie PLC.

Istotnie statystyczne różnice między grupami na niekorzyść MIRI raportowano dla reakcji w miejscu infuzji lub wstrzyknięcia. Raportowano je u 8,7% chorych w grupie MIRI oraz 4,2% chorych w grupie PLC.

Częstość występowania pozostałych AESI nie przekraczała 4% w każdej z grup oraz różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

.

.

Tabela 129.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) u chorych w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS*	
			n (%)	N	n (%)	N					
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	Ogółem	93 (23,9)	389	44 (22,9)	192	1,06 (0,70; 1,59)	0,01 (-0,06; 0,08)	n/d	NIE	
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	Zakażenie oportunistyczne *	Ogółem	5 (1,3)	389	0 (0,0)	192	4,50 (0,69; 29,19)	0,01 (-0,0009; 0,03)	n/d	NIE
			Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i>	4 (1,0)	389	0 (0,0)	192	4,49 (0,56; 36,24)	0,01 (-0,003; 0,02)	n/d	NIE
			Kandydoza	1 (0,3)	389	0 (0,0)	192	4,45 (0,07; 287,25)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	Ciężkie zakażenia	3 (0,8)	389	3 (1,6)	192	0,49 (0,10; 2,45)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)											
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	Ogółem	1 (0,3)	389	1 (0,5)	192	0,49 (0,03; 7,91)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
		Rak żołądka	1 (0,3)	389	0 (0,0)	192	4,45 (0,07; 287,25)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
		Rak skóry inny niż czerniak	0 (0,0)	389	1 (0,5)	192	0,05 (0,001; 3,13)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE	
Zaburzenia psychiczne											
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	Depresja ^^	4 (1,0)	389	0 (0,0)	192	4,49 (0,56; 36,24)	0,01 (-0,003; 0,02)	n/d	NIE	
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	Samobójstwo lub samookaleczenie#	1 (0,3)	389	0 (0,0)	192	4,45 (0,07; 287,25)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	Rozpoznane zdarzenia mózgowo-naczyniowe ^	0 (0,0)	389	1 (0,5)	192	0,05 (0,001; 3,13)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	Zdarzenia niepożądane związane z wątrobą	12 (3,1)	389	4 (2,1)	192	1,50 (0,48; 4,70)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	Reakcja w miejscu infuzji lub wstrzyknięcia	34 (8,7)	389	8 (4,2)	192	2,20 (1,00; 4,86)	0,05 (0,01; 0,09)	NNH: 20 (11; 100)	TAK
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	Natychmiastowa reakcja nadwrażliwości**	7 (1,8)	389	2 (1,0)	192	1,74 (0,36; 8,46)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE

* Nazewnictwo zdarzeń zostało opracowane zgodnie ze słownikiem MedDRA. Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia odnotowano w grupie MIRI u jednego chorego w fazie podtrzymania (zakażenie wirusem *Herpes zoster*). Inne zakażenia oportunistyczne w czasie badania podtrzymującego miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i żadne z nich nie spowodowało przerwania leczenia mirikizumabem.

** Nazewnictwo zdarzeń zostało opracowane zgodnie ze słownikiem MedDRA. Natychmiastową reakcję nadwrażliwości zdefiniowano jako reakcję nadwrażliwości, która wystąpiła w czasie 24 godzin po podaniu mirikizumabu lub placebo lub w dniu podania (jeśli brakowało informacji o dokładnym czasie wystąpienia reakcji). W czasie leczenia podtrzymującego w grupie PLC raportowano jeden przypadek anafilaksji.

^ W czasie leczenia podtrzymującego w grupie PLC raportowano jeden przypadek MACE (udar niedokrwienny).

^^ Nie dotyczy chorych z próbą samobójczą lub samookaleczeniem;

U jednego chorego z grupy otrzymującej MIRI w czasie leczenia podtrzymującego doszło do próby samobójczej. Chory ten miał w wywiadzie depresję i wcześniejsze próby samobójcze. Próba samobójcza w czasie badania nie została uznana przez badaczy za związaną z MIRI.

8.2.6. Podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych

W fazie leczenia podtrzymującego, stężenie ALT $\geq 3 \times \text{GGN}$ osiągnęła podobna liczba chorych (odpowiednio 0,8% chorych w grupie MIRI oraz 0,5% chorych w grupie PLC).

Stężenie AspAT $\geq 3 \times \text{GGN}$ raportowano u nieznacznie większego odsetka chorych w grupie MIRI w porównaniu z PLC (1,0% chorych w grupie MIRI oraz 0,5% chorych w grupie PLC).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 130.

Częstość występowania podwyższonego stężenia enzymów wątrobowych u chorych w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N				
Aminotransferaza alaninowa (ALT)										
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	≥ 3xGGN	3 (0,8)	389	1 (0,5)	192	1,48 (0,15; 14,37)	0,003 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	≥ 5xGGN	3 (0,8)	389	0 (0,0)	192	4,48 (0,40; 49,83)	0,01 (-0,008; 0,02)	n/d	NIE
Aminotransferaza asparaginianowa (AspAT)										
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	≥ 3xGGN	4 (1,0)	389	1 (0,5)	192	1,98 (0,22; 17,88)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	40	≥ 5xGGN	3 (0,8)	389	0 (0,0)	192	4,48 (0,40; 49,83)	0,01 (-0,004, 0,02)	n/d	NIE

8.3. Ocena bezpieczeństwa MIRI w fazie przedłużonej indukcji

8.3.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W czasie przedłużonej indukcji wystąpienie TEAE odnotowano u 38,3% chorych. Zarówno ciężkie zdarzenia niepożądane, jak i zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia raportowano u niewielkiego odsetka chorych, odpowiednio 5,4% i 3,2%. W czasie trwania badania nie raportowano zgonów u chorych.

Większość TEAE (91,7%) w czasie przedłużonej indukcji miała stopień nasilenia łagodny lub umiarkowany.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 131.
Profil bezpieczeństwa ogółem u chorych w fazie przedłużenia indukcji w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI		
			n (%)	N	
Zgony					
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2024)</i>	24*	Zgony ogółem	0 (0,0)	313	
TEAE					
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023, D'Haens 2024)</i>	24*	TEAE ogółem	120 (38,3)	313	
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2024)</i>	24*	TEAE stopień nasilenia	łagodny	67 (21,4)	313
			umiarkowany	43 (13,7)	313
			ciężki	10 (3,2)	313
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023, D'Haens 2024)</i>	24*	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	17 (5,4)	313	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia					
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023, D'Haens 2024)</i>	24*	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem	10 (3,2)**	313	

*24 tyg. leczenia MIRI w badaniu LUCENT-2 (12 tyg. otwartej fazy badania)

**u jednego chorego raportowano podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej i bilirubiny całkowitej, które spełniały kryteria prawa Hy'a.

8.3.2. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)

W publikacji *D'Haens 2023* przedstawiono TEAE występujące u co najmniej 3% chorych leczonych w ramach przedłużenia indukcji lub podtrzymania. W populacji chorych leczonych w ramach przedłużenia indukcji najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były ból stawów, zapalenie nosogardzieli oraz zwiększenie stopnia nasilenia WZJG, których wystąpienie raportowano odpowiednio u 4,5% oraz po 2,6% chorych. Pozostałe zdarzenia niepożądane wystąpiły u mniej niż 2% chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 132.

Częstość występowania TEAE u chorych w fazie przedłużenia indukcji w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI	
			n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	24*	Zapalenie nosogardzieli	8 (2,6)	313
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	24*	Niedokrwistość	6 (1,9)	313
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	24*	Ból głowy	5 (1,6)	313
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	24*	Zwiększenie stopnia nasilenia WZJG	8 (2,6)	313
		Biegunka	2 (0,6)	313
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	24*	Ból stawów	14 (4,5)	313
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	24*	Ból w miejscu wstrzyknięcia	0 (0,0)	313

*24 tyg. leczenia MIRI w badaniu LUCENT-2 (12 tyg. otwartej fazy badania)

8.3.3. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)

Najczęstszymi AESI, które wystąpiły w czasie przedłużonej indukcji były zaburzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych raportowane u 12,8% chorych. Częstość występowania pozostałych AESI nie przekraczała 2% chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 133.
Częstość występowania AESI u chorych w fazie przedłużenia indukcji w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI	
			n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	24*	Ogółem	40 (12,8)	313
		Ciężkie zakażenia	5 (1,6)	313
		Zakażenie oportunistyczne**	2 (0,6)	313
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	24*	Ogółem	4 (1,3)	313
		Rak płaskonabłonkowy	2 (0,6)	313
		Gruzołakorak okrężnicy	1 (0,3)	313
		Rak odbytu	1 (0,3)	313
Zaburzenia psychiczne				
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	24*	Depresja***	0 (0,0)	313
		Samobójstwo lub samookaleczenie	0 (0,0)	313
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	24*	Rozpoznane zdarzenia mózgowo-naczyniowe	2 (0,6)	313
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	24*	Zdarzenia niepożądane związane z wątrobą	6 (1,9)	313
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	24*	Reakcja w miejscu infuzji	1 (0,3)	313
		Natychmiastowa reakcja nadwrażliwości [^]	2 (0,6)	313

*24 tyg. leczenia MIRI w badaniu LUCENT-2 (12 tyg. otwartej fazy badania)

**odnotowano jeden przypadek grzybicy układu pokarmowego oraz jeden przypadek cytomegalowirusowego zapalenia przetyku

***nie dotyczy chorych z próbą samobójczą lub samookaleczeniem

[^]natychmiastową reakcją nadwrażliwości zdefiniowano jako reakcję nadwrażliwości, która wystąpiła w czasie 24 godzin po podaniu mirikizumabu lub placebo lub w dniu podania (jeśli brakowało informacji o dokładnym czasie wystąpienia reakcji). Nie odnotowano wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości ani anafilaksji.

8.4. Ocena bezpieczeństwa MIRI w leczeniu podtrzymującym u chorych z opóźnioną odpowiedzią na lek

8.4.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

Wśród chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie MIRI w przedłużonej indukcji i przystąpili do leczenia podtrzymującego, TEAE odnotowano u 57,9%. **Warto podkreślić, że ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły jedynie u 3,5% chorych z tej grupy.** Natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia raportowano tylko u 2,3% chorych. W czasie trwania badania nie raportowano zgonów u chorych. Większość TEAE (96,0%) w czasie otwartej fazy leczenia podtrzymującego miała stopień nasilenia łagodny lub umiarkowany.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 134.

Profil bezpieczeństwa ogółem u chorych z opóźnioną odpowiedzią na MIRI, którzy przystąpili do otwartej fazy leczenia podtrzymującego w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy		MIRI	
				n (%)	N
Zgony					
LUCENT-2 (D'Haens 2024)	52*	Zgony ogółem		0 (0,0)	171
TEAE					
LUCENT-2 (D'Haens 2023, D'Haens 2024)	52*	TEAE ogółem		99 (57,9)	171
LUCENT-2 (D'Haens 2024)	52*	TEAE stopień nasilenia	łagodny	61 (35,7)	171
			umiarkowany	34 (19,9)	171
			ciężki	4 (2,3)	171
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
LUCENT-2 (D'Haens 2023, D'Haens 2024)	52*	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem		6 (3,5)	171
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia					
LUCENT-2 (D'Haens 2023, D'Haens 2024)	52*	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem		4 (2,3)	171

*52 tydzień leczenia MIRI w badaniu LUCENT-2 (40 tyg. otwartej fazy badania)

8.4.2. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)

W publikacji *D'Haens 2023* przedstawiono TEAE występujące u co najmniej 3% chorych leczonych w ramach przedłużenia indukcji lub fazy podtrzymania. Wśród chorych leczonych w fazie podtrzymania po osiągnięciu opóźnionej odpowiedzi na MIRI najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były ból stawów, zwiększenie stopnia nasilenia WZJG oraz zapalenie nosogardzieli, których wystąpienie raportowano odpowiednio u 7,6%, 6,4% oraz 5,3% chorych.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 135.

Częstość występowania TEAE u chorych z opóźnioną odpowiedzią na MIRI, którzy przystąpili do otwartej fazy leczenia podtrzymującego w badaniu *LUCENT-2*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI	
			n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	52*	Zapalenie nosogardzieli	9 (5,3)	171
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	52*	Niedokrwistość	8 (4,7)	171
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	52*	Ból głowy	7 (4,1)	171
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	52*	Zwiększenie stopnia nasilenia WZJG	11 (6,4)	171
		Biegunka	6 (3,5)	171
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	52*	Ból stawów	13 (7,6)	171
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	52*	Ból w miejscu wstrzyknięcia	6 (3,5)	171

*52 tydzień leczenia MIRI w badaniu *LUCENT-2* (40 tyg. otwartej fazy badania)

8.4.3. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)

Najczęstszymi AESI, które wystąpiły w ramach leczenia podtrzymującego po przedłużonej indukcji były zaburzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych raportowane u 18,1% chorych oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia odnotowane u 7,6% chorych. Częstość występowania pozostałych AESI nie przekraczała 2% chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 136.

Częstość występowania AESI u chorych z opóźnioną odpowiedzią na MIRI, którzy przystąpili do otwartej fazy leczenia podtrzymującego w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI	
			n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
LUCENT-2 (D'Haens 2023)	52 ^{^^}	Ogółem	31 (18,1)	171
		Ciężkie zakażenia	2 (1,2)	171
		Zakażenie oportunistyczne*	1 (0,6)	171
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
LUCENT-2 (D'Haens 2023)	52 ^{^^}	Ogółem	1 (0,6)	171
		Mięsak Kaposiego	1 (0,6)	171
Zaburzenia psychiczne				
LUCENT-2 (D'Haens 2023)	52 ^{^^}	Depresja**	2 (1,2)	171
		Samobójstwo lub samookaleczenie [#]	0 (0,0)	171
Zaburzenia układu nerwowego				
LUCENT-2 (D'Haens 2023)	52 ^{^^}	Rozpoznane zdarzenia mózgowo-naczyniowe [^]	1 (0,6)	171
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
LUCENT-2 (D'Haens 2023)	52 ^{^^}	Zdarzenia niepożądane związane z wątrobą [^]	3 (1,8)	171
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
LUCENT-2 (D'Haens 2023)	52 ^{^^}	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	13 (7,6)	171
		Natychmiastowa reakcja nadwrażliwości***	1 (0,6)	171

*odnotowano jeden przypadek zakażenia wirusem opryszczki zwykłej

**nie dotyczy chorych z próbą samobójczą lub samookaleczeniem

***natychmiastową reakcją nadwrażliwości zdefiniowano jako reakcję nadwrażliwości, która wystąpiła w czasie 24 godzin po podaniu mirikizumabu lub placebo lub w dniu podania (jeśli brakowało informacji o dokładnym czasie wystąpienia reakcji). Nie odnotowano wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości ani anafilaksji.

[^]jeden chory miał podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej i bilirubiny całkowitej spełniające regułę Hy's bez żadnej innej przyczyny wyjaśniającej nieprawidłowości laboratoryjne wątroby, które ustąpiły po odstawieniu MIRI

^{^^}52 tydzień leczenia MIRI w badaniu LUCENT-2 (40 tyg. otwartej fazy badania)

8.5. Ocena bezpieczeństwa MIRI w leczeniu podtrzymującym w badaniu długoterminowym

Analizę długookresową bezpieczeństwa MIRI zaprezentowano na podstawie badania *LUCENT-3*. Wyniki danych śródk okresowych (104 tyg.) przedstawiono w publikacji *Sands 2024*.

Profil bezpieczeństwa oceniano dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tyg. (uwzględniono wyłącznie dane od momentu rozpoczęcia badania *LUCENT-3*, tj. po 52 tygodniach leczenia MIRI w ramach badań *LUCENT-1* i *LUCENT-2*).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

8.5.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

Częstość występowania TEAE ogółem wynosiła 63,7% w czasie 52 tygodni trwania badania *LUCENT-3*. Najczęściej były to zdarzenia o łagodnym (34,3%) i umiarkowanym (24,9%) nasileniu. Zdarzenia o ciężkim nasileniu raportowano jedynie u 4,5% chorych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u niewielkiego odsetka chorych – 5,2%, a zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia u 2,8% chorych. W czasie trwania badania *LUCENT-3* nie raportowano zgonów.

Profil bezpieczeństwa ogółem w czasie trwania badania *LUCENT-3* był zbliżony do profilu bezpieczeństwa ocenianego w ramach pierwszych 52 tygodni stosowania MIRI w badaniach *LUCENT-1* i *LUCENT-2*.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 137.

Profil bezpieczeństwa ogółem u chorych otrzymujących MIRI w ramach badania *LUCENT-3*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI		
			n (%)	N	
TEAE					
<i>LUCENT-3</i> (<i>Sands 2024</i>)	52*	TEAE ogółem		184 (63,7)	289
		TEAE stopień nasilenia	Łagodny	99 (34,3)	289
			Umiarkowany	72 (24,9)	289
			Ciężki	13 (4,5)	289

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
<i>LUCENT-3 (Sands 2024)</i>	52*	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	15 (5,2)	289
Zgony				
<i>LUCENT-3 (Sands 2024)</i>	52*	Zgony ogółem	0 (0,0)	289
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia				
<i>LUCENT-3 (Sands 2024)</i>	52*	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem**	8 (2,8)	289

*52 tygodni leczenia MIRI w badaniu *LUCENT-3* (analizowano wyłącznie okres obserwacji w badaniu *LUCENT-3*)

**w tym 5 (1,7%) chorych z powodu zwiększenia stopnia nasilenia WZJG oraz po 1 (0,3%) chorym z powodu zapalenia skóry, hematochezji (obecność krwi w stolcu) oraz zapalenia opon mózgowych

8.5.1. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu *LUCENT-3* były zakażenia COVID-19 (ok. 12%), zwiększenie stopnia nasilenia WZJG (7,6%) oraz ból głowy i ból stawów (po 6,2%).

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 138.

Częstość występowania TEAE u chorych otrzymujących MIRI w ramach badania *LUCENT-3* (występujące u $\geq 3\%$ chorych)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI	
			n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>LUCENT-3 (Sands 2024)</i>	52*	COVID-19	35 (12,1)	289
		Zapalenie nosogardzieli	17 (5,9)	289
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>LUCENT-3 (Sands 2024)</i>	52*	Ból głowy	18 (6,2)	289
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>LUCENT-3 (Sands 2024)</i>	52*	Zwiększenie stopnia nasilenia WZJG	22 (7,6)	289
		Biegunka	10 (3,5)	289
		Ból brzucha	9 (3,1)	289
		Zapalenie żołądka i jelit	9 (3,1)	289

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI	
			n (%)	N
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
<i>LUCENT-3 (Sands 2024)</i>	52*	Ból stawów	18 (6,2)	289
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
<i>LUCENT-3 (Sands 2024)</i>	52*	Gorączka	13 (4,5)	289
		Ból w miejscu wstrzyknięcia	10 (3,5)	289

*52 tygodni leczenia MIRI w badaniu *LUCENT-3* (analizowano wyłącznie okres obserwacji w badaniu *LUCENT-3*)

8.5.1. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)

Wśród zdarzeń specjalnego zainteresowania najczęściej raportowano zakażenia, które ogółem wystąpiły u 30,1% chorych oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia – 5,5% chorych. Pozostałe AESI wystąpiły jedynie u około 1-2% chorych.

W publikacji podano informacje, że u żadnego chorego nie raportowano zwiększonego stężenie enzymów wątrobowych (5x, 10x lub 2xGGN), a także żaden chory nie spełniał kryterium prawa Hy's.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 139.
Częstość występowania AESI u chorych otrzymujących MIRI w ramach badania *LUCENT-3*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI	
			n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>LUCENT-3 (Sands 2024)</i>	52*	Ogółem	87 (30,1)	289
		Ciężkie zakażenia	3 (1,0)	289
		Zakażenie oportunistyczne**	5 (1,7)	289
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
<i>LUCENT-3 (Sands 2024)</i>	52*	Ogółem	0 (0,0)	289
Zaburzenia psychiczne				
<i>LUCENT-3 (Sands 2024)</i>	52*	Depresja	1 (0,3)	289
		Samobójstwo lub samookaleczenie [^]	1 (0,3)	289

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI	
			n (%)	N
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>LUCENT-3 (Sands 2024)</i>	52*	Zdarzenia mózgowo-naczyniowe***	2 (0,7)	289
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
<i>LUCENT-3 (Sands 2024)</i>	52*	Zdarzenia niepożądane związane z wątrobą	6 (2,1)	289
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
<i>LUCENT-3 (Sands 2024)</i>	52*	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia ^{^^}	16 (5,5)	289
		Natychmiastowa reakcja nadwrażliwości ^{^^^}	4 (1,4)	289
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych				
<i>LUCENT-3 (Sands 2024)</i>	52*	Stężenie aminotransferazy alaninowej $\geq 3 \times \text{GGN}$	1 (0,4)	b/d [§]
		Stężenie transaminazy asparaginianowej $\geq 3 \times \text{GGN}$	1 (0,4)	b/d [§]
		Stężenie bilirubiny $\geq 2 \text{GGN}$	2 (0,7)	b/d [§]

*52 tygodni leczenia MIRI w badaniu *LUCENT-3* (analizowano wyłącznie okres obserwacji w badaniu *LUCENT-3*)

**ogółem, w tym zakażenie wirusem półpaśca (3; 1,0%), kandydoza przełyku (1, 0,3%) oraz kandydoza jamy ustnej (1, 0,3%)

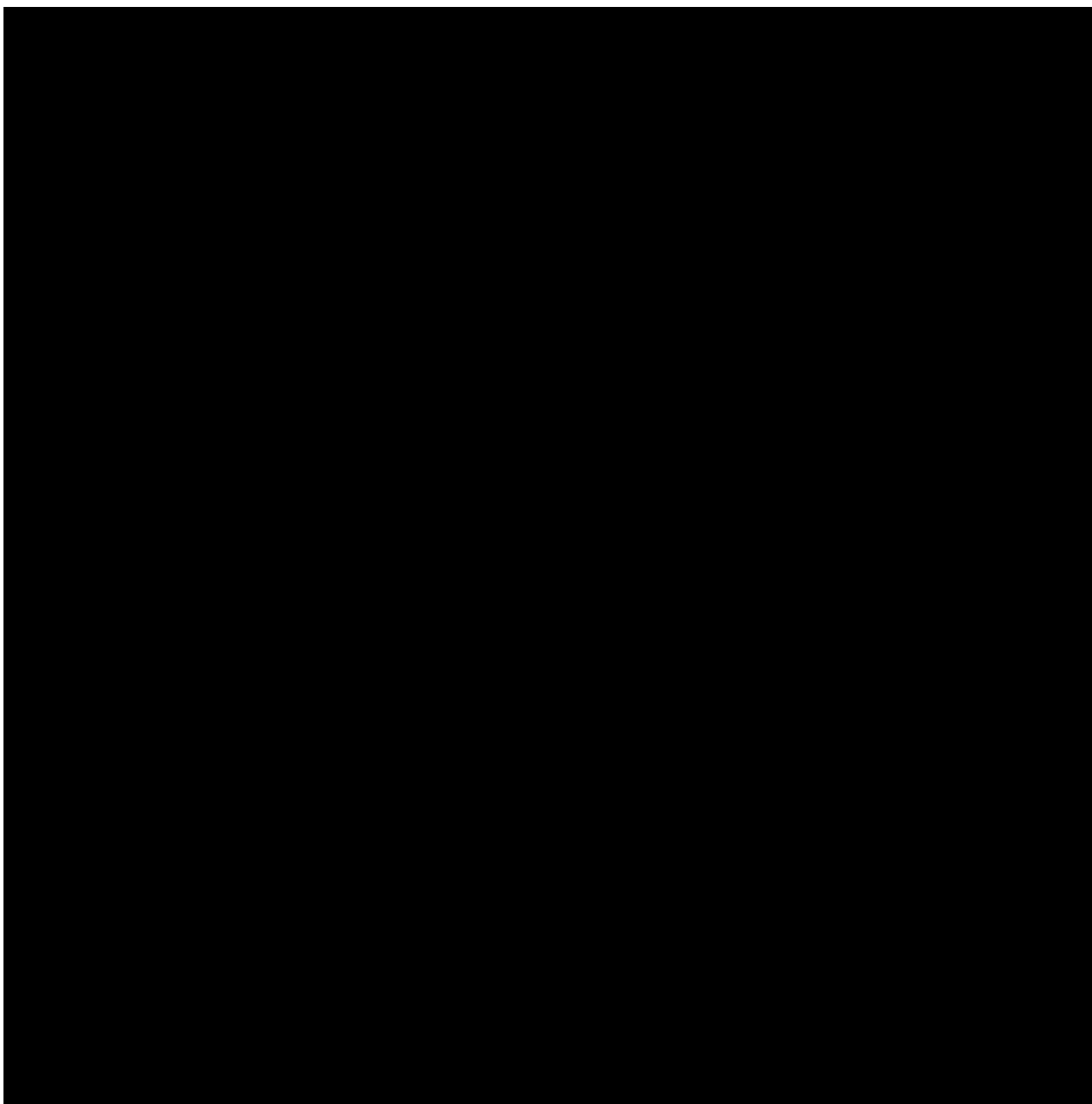
***poważne zdarzenia sercowe (1, 0,3%), w opinii badaczy uznano jako niepowiązane z leczeniem MIRI

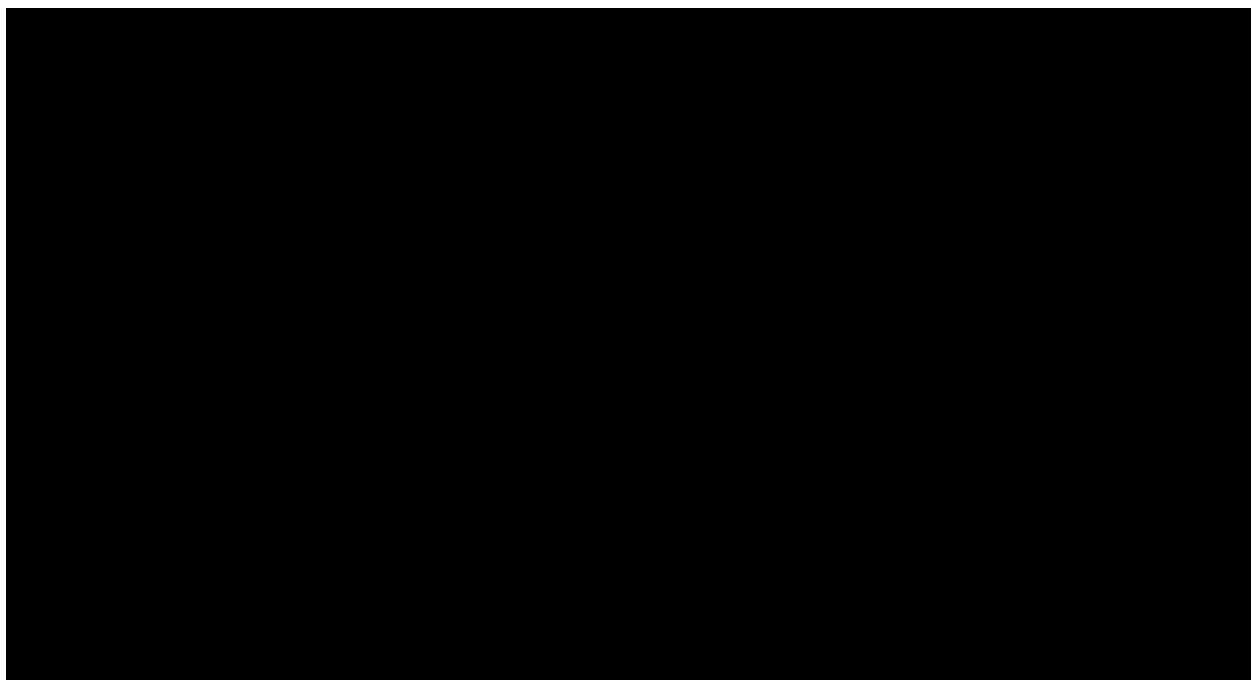
[^]próba samobójcza, w opinii badaczy uznano jako niepowiązane z leczeniem MIRI

^{^^}ból w miejscu wstrzyknięcia (10, 3,5%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (5, 1,7%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (3, 1,0%), nadwrażliwość w miejscu wstrzyknięcia (1, 0,3%), świąd w miejscu wstrzyknięcia (1, 0,3%), pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia (1, 0,3%)

^{^^^}w tym alergiczne zapalenie zatok (1, 0,3%), egzema (1, 0,3%), reakcja nadwrażliwości w miejscu wstrzyknięcia (1, 0,3%), pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia (1, 0,3%)

[§]grupa z pierwotną odpowiedzią na indukcję (populacja bezpieczeństwa) – nie podano w publikacji liczby N





10. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

10.1.1. Ocena na podstawie dokumentu *EMA Assessment Report*

W badaniu indukcyjnym *LUCENT-1* pierwszorzędowy punkt końcowy w postaci remisji klinicznej na podstawie wyniku w skali Mayo (MMS) w 12. tygodniu został osiągnięty u 24,2% chorych otrzymujących mirikizumab i.v. w dawce 300 mg w porównaniu z 13,3% chorych otrzymujących PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji. Ponadto dla wszystkich drugorzędowych punktów końcowych otrzymano wyniki statystycznie istotnie lepsze w grupie badanej (MIRI) w porównaniu z PLC [EMA EPAR 2023].

Równocześnie w przypadku leczenia indukcyjnego odpowiedź na leczenie wydawała się niższa u chorych przyjmujących sterydy na początku leczenia w porównaniu z tymi, którzy ich nie przyjmowali, a także u chorych, u których raportowano niepowodzenie leczenia biologicznego lub inhibitorami JAK. Obserwowany w badaniu wpływ MIRI na odpowiedź kliniczną może wymagać dłuższego okresu obserwacji, tj. dodatkowych 12 tygodni – 3 dawek leczenia, aby chorzy osiągnęli remisję kliniczną lub założoną odpowiedź kliniczną. Chorych wykluczano z badania, jeśli otrzymali lub nie odpowiadali na ≥ 3 terapii biologicznych, dlatego u tych chorych, którzy stanowią trudniejszą do leczenia populację, skuteczność leczenia nie jest pewna [EMA EPAR 2023].

Z badania *LUCENT-1* wykluczono również chorych z WZJG odbytnicy (choroba ograniczona do odbytnicy, tj. dystalnie do połączenia odbytniczo-esiczego, które znajduje się około 10-15 cm od brzegu odbytu), dlatego nie jest jasne, czy mirikizumab byłby skuteczny w leczeniu tej populacji, jednak chorzy ci są zwykle leczeni terapiami miejscowymi, takimi jak wlewy steroidowe i antybiotyki [EMA EPAR 2023].

W badaniu podtrzymującym *LUCENT-2* wśród chorych z odpowiedzią na leczenie w okresie indukcji mirikizumab osiągał korzystniejsze wyniki od PLC w indukowaniu remisji klinicznej w 40. tygodniu (52. tydzień ciągłej terapii) – 49,9% chorych w grupie mirikizumabu w porównaniu z 25,1% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji. W przypadku drugorzędowych punktów końcowych raportowano wyniki zbieżne z tymi z badania indukcyjnego – wszystkie

drugorzędowe punkty końcowe osiągnęły wyniki statystycznie istotnie lepsze w grupie mirikizumabu w porównaniu z PLC. Nie jest jasne czy można zidentyfikować chorych zagrożonych utratą odpowiedzi na leczenie [EMA EPAR 2023].

Przeprowadzone analizy podgrup według cech demograficznych i wyjściowej charakterystyki choroby dla pierwszorzędowych i wszystkich głównych drugorzędowych punktów końcowych w obu badaniach wykazały spójne wyniki we wszystkich podgrupach na korzyść leczenia mirikizumabem. Ponadto wykazano korzystny wpływ leczenia na jakość życia chorych. Wykazano również poprawę wyników biomarkerów stanu zapalnego podczas leczenia mirikizumabem [EMA EPAR 2023].

U chorych leczonych mirikizumabem raportowano wyższą częstość zakażeń w porównaniu z grupą PLC, chociaż różnica między grupami była niewielka. Ze względu na swój mechanizm działania mirikizumab może zwiększać ryzyko ciężkich zakażeń. Ponadto ciężkie zakażenia są wymienione jako ważne potencjalne ryzyko zidentyfikowane dla mirikizumabu, a zdarzenia niepożądane z tej kategorii będą monitorowane po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu mirikizumabu. Do listy zdarzeń niepożądanych wymienianych w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla mirikizumabu dodano ból stawów oraz ból głowy, który raportowano częściej w grupie mirikizumabu w porównaniu z PLC, odpowiednio: 2,1% vs 1,2% oraz 6,7% vs 3,0% [EMA EPAR 2023].

Częstość występowania podwyższonego stężenia ALT i AST zgłaszana w badaniach z zastosowaniem mirikizumabu nie była wyższa niż obserwowana w badaniach dotyczących produktów tej samej klasy. Chociaż związek przyczynowy MACE z leczeniem mirikizumabem nie został określony na podstawie dotychczas przedstawionych danych, biorąc pod uwagę niewielkie dysproporcje MACE w badaniach dotyczących łuszczycy, przypadki te będą monitorowane. Ponadto, podobnie jak w przypadku innych inhibitorów IL-23, MACE zostały uwzględnione jako istotne potencjalne ryzyko w Planie Zarządzania Ryzykiem. Nie ma jednoznacznych dowodów na zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych po leczeniu mirikizumabem [EMA EPAR 2023].

W związku z powyższym w populacji dorosłych chorych z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, brak odpowiedzi lub nietolerancja konwencjonalnej terapii lub leków biologicznych stosunek korzyści do ryzyka dla mirikizumabu oceniono jako pozytywny [EMA EPAR 2023].

11. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL OmvoH[®] [ChPL OmvoH[®]];
- FDA 2024;
- dane ze strony internetowej WHO UMC [WHO 2024];
- dane ze strony internetowej ADRReports [ADRReports 2024].

11.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

11.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych zgłaszano reakcje nadwrażliwości. Większość z nich miała nasilenie łagodne lub umiarkowane, a ciężkie reakcje występowały niezbyt często. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji, należy natychmiast przerwać podawanie mirikizumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Zakażenia

Mirikizumab może zwiększać ryzyko ciężkich zakażeń. Nie należy rozpoczynać leczenia mirikizumabem u chorych ze znaczącymi klinicznie aktywnymi zakażeniami, dopóki zakażenie nie ustąpi lub nie będzie odpowiednio leczone. Przed rozpoczęciem stosowania mirikizumabu u chorych z przewlekłymi zakażeniami lub z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie należy rozważyć zagrożenia i korzyści związane z leczeniem. Chorym należy zalecić zasięgnięcie porady lekarza w przypadku wystąpienia przedmiotowych lub podmiotowych objawów znaczącego klinicznie ostrego lub przewlekłego zakażenia. W przypadku wystąpienia ciężkiego zakażenia należy rozważyć odstawienie mirikizumabu do czasu ustąpienia zakażenia.

Ocena pod kątem zakażenia gruźlicą przed rozpoczęciem leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia chorych należy zbadać pod kątem zakażenia gruźlicą. Chorych otrzymujących mirikizumab należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnej gruźlicy w trakcie leczenia i po jego zakończeniu. U chorych z gruźlicą utajoną lub aktywną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić odpowiedniego przebiegu leczenia, należy rozważyć włączenie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem stosowania mirikizumabu.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

U chorych otrzymujących mirikizumab w badaniu klinicznym odnotowano przypadki polekowego uszkodzenia wątroby (w tym jeden przypadek spełniający kryteria zasady Hy). Należy oznaczyć stężenie enzymów wątrobowych i bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia i co miesiąc podczas indukcji (w tym wydłużony okres indukcji, jeśli dotyczy). Następnie należy monitorować stężenie enzymów wątrobowych i bilirubiny (co 1-4 miesiące) zgodnie ze standardową praktyką postępowania z chorymi i stosownie do wskazań klinicznych. W przypadku zaobserwowania zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i podejrzenia polekowego uszkodzenia wątroby, należy przerwać podawanie mirikizumabu do czasu wykluczenia tego rozpoznania.

Szczepienia profilaktyczne

Przed rozpoczęciem leczenia mirikizumabem należy rozważyć wykonanie wszystkich odpowiednich szczepień profilaktycznych zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień ochronnych. U chorych leczonych mirikizumabem należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje. Brak jest dostępnych danych dotyczących odpowiedzi na szczepionki zawierające żywe lub inaktywowane (zabite) drobnoustroje.

Sód

Produkt leczniczy w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 60 mg sodu w dawce 300 mg, co odpowiada 3% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia 2 g sodu dla osoby dorosłej.

W przypadku rozcieńczenia leku w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) ilość sodu dostarczonego przez rozcieńczalnik (chlorek sodu) będzie wynosić od 177 mg (dla worka o pojemności 50 ml) do 885 mg (dla worka o pojemności 250 ml), co

odpowiada 9-44% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia. Jest to dodatkowa ilość w stosunku do ilości pochodzącej z produktu leczniczego.

Produkt leczniczy w postaci ampułko-strzykawki zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w dawce 200 mg, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 10 tygodni po jego zakończeniu.

Ciąża

Ilość danych dotyczących stosowania mirikizumabu u kobiet w ciąży jest ograniczona. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na rozrodczość. W ramach środków ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego OmvoH® w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy mirikizumab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo jest, że ludzka IgG jest przenikana do mleka ludzkiego w czasie kilku pierwszych dni po porodzie, ale wkrótce po tym jej stężenie zmniejsza się do małych wartości, w związku z tym nie można wykluczyć ryzyka dla niemowląt karmionych piersią w tym krótkim okresie. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać stosowanie produktu leczniczego OmvoH®, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie oceniano wpływu mirikizumabu na płodność u ludzi.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

11.1.1.1. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych (7,9%, najczęściej zapalenie błony śluzowej nosa i gardła), bóle głowy (3,3%), wysypka (1,1%) i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (8,7%, leczenie podtrzymujące).

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

Tabela 142.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych mirikizumabem

	Mirikizumab	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych*	Częste
	Półpasiec	Niezbyt częste
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości związane z infuzją	Niezbyt częste
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Częste
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka**	Częste
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Częste
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia***	Częste
	Reakcje w miejscu infuzji [^]	Niezbyt częste
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt częste

* Obejmuje: ostre zapalenie zatok, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, dyskomfort w obrębie jamy ustnej i gardła, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie gardła, nieżyt nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków podniebiennych, zakażenie górnych dróg oddechowych i wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych

** Obejmuje: wysypkę, wysypkę plamistą, wysypkę grudkowo-plamistą oraz wysypkę grudkową i wysypkę świądową

*** Zgłoszono w badaniu dotyczącym leczenia podtrzymującego mirikizumabem, w którym podawano mirikizumab we wstrzyknięciach podskórnych

[^] Zgłoszono w badaniu dotyczącym leczenia indukcyjnego mirikizumabem, w którym podawano mirikizumab w infuzji dożylniej

11.1.1.2. Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje nadwrażliwości związane z infuzją (LUCENT-1, tydzień 1-12)

Reakcje nadwrażliwości związane z infuzją zgłaszano u 0,4% chorych leczonych mirikizumabem. Wszystkie reakcje nadwrażliwości związane z infuzją zgłaszano jako nieciężkie.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (LUCENT-2, tygodnie 12-52)

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgłaszano u 8,7% chorych leczonych mirikizumabem. Najczęstszymi reakcjami były ból w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia i rumień w miejscu wstrzyknięcia. Objawy te zgłaszano jako nieciężkie, łagodne i przemijające

Zwiększenie aktywności AIAT i AspAT

W czasie pierwszych 12 tygodni (LUCENT-1) zgłaszano zwiększenie aktywności AIAT u 0,4% chorych leczonych mirikizumabem. Zwiększenie aktywności AspAT zgłaszano u 0,5% chorych leczonych mirikizumabem. Wszystkie działania niepożądane zgłaszano jako nieciężkie, o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

We wszystkich okresach leczenia mirikizumabem w programie badań klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (w tym w kontrolowanych placebo i prowadzonych metodą otwartej próby okresach indukcji i leczenia podtrzymującego) stwierdzono zwiększenie aktywności AIAT do $\geq 3 \times$ GGN (2,0%), $\geq 5 \times$ GGN (0,7%) i $\geq 10 \times$ GGN (0,2%) oraz zwiększenie aktywności AspAT do $\geq 3 \times$ GGN (2,1%), $\geq 5 \times$ GGN (1,1%) i $\geq 10 \times$ GGN (0,1%) u chorych otrzymujących mirikizumab. Tym zwiększeniom towarzyszyło – lub nie – jednoczesne zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej.

Immunogenność

Po 12 miesiącach leczenia u maksymalnie 23% chorych leczonych mirikizumabem rozwinęły się przeciwciała przeciwlkowe. W większości przypadków ich miano było małe, a w testach wykazano działanie neutralizujące. Większe miano przeciwciał u około 2% chorych leczonych mirikizumabem wiązało się z mniejszym stężeniem mirikizumabu w surowicy i zmniejszoną odpowiedzią kliniczną. Nie stwierdzono związku między przeciwciałami przeciwko mirikizumabowi a nadwrażliwością lub reakcjami w miejscu wstrzyknięcia.

11.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie *FDA 2024*

Analiza dokumentu FDA wykazała, że ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem mirikizumabu są zgodne z opisanymi szczegółowo w ChPL i obejmują:

- reakcje nadwrażliwości;
- zakażenia;
- ocenę pod kątem zakażenia gruźlicą przed rozpoczęciem leczenia oraz w czasie i po leczeniu mirikizumabem;
- hepatotoksyczność;
- szczepienia profilaktyczne.

W dokumencie *FDA 2024* wskazano, że do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych ($\geq 2\%$) należą:

- w fazie indukcji leczenia: zakażenia górnych dróg oddechowych i bóle stawów;
- w fazie leczenia podtrzymującego: zakażenia górnych dróg oddechowych, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, bóle stawów, wysypka, ból głowy i zakażenie wirusem opryszczki.

11.3. 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 mirikizumabu. 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 ADRReports oraz WHO należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

Tabela 143.

Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports oraz WHO u chorych leczonych mirikizumabem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReport (data zbierania danych: 30.06.2024 r.)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	50
Zaburzenia żołądka i jelit	41
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	25
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	23
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	16
Baza WHO (data zbierania danych: 30.06.2024 r.)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	35
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	23
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	13
Zaburzenia żołądka i jelit	18
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	13

Data przeszukania: 30.06.2024 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy, pozwalających na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego badanej interwencji. Należy przy tym pokreślić, iż mirikizumab jest nowym lekiem o innowacyjnym mechanizmie działania, który został zarejestrowany stosunkowo niedawno.

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo mirikizumabu w leczeniu dorosłych chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego względem wskazanych komparatorów.

Ocena skuteczności – porównanie bezpośrednie

Leczenie indukcyjne

Istotną statystycznie przewagę MIRI względem PLC raportowano dla wszystkich kluczowych PK analizowanych w badaniu *LUCENT-1*, które dotyczyło 12 tyg. leczenia indukcyjnego. Badana interwencja wykazała zatem większą skuteczność względem PLC w odniesieniu do odsetków chorych, u których stwierdzono:

- remisję kliniczną (pierwszorzędowy punkt końcowy);
- zastępczą remisję kliniczną;
- odpowiedź kliniczną;
- remisję endoskopową;
- remisję objawową;
- odpowiedź kliniczną u chorych po niepowodzeniu terapii biologicznej lub inhibitorami JAK;
- HEMI;
- zmianę nasilenia naglącego parcia na stolec.

Mirikizumab wykazał przewagę nad PLC w większości ocenianych kluczowych punktów końcowych, niezależnie od wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego/TOF. W 12 tyg. leczenia, MIRI wykazał klinicznie istotną przewagę nad PLC w zakresie klinicznych, objawowych i endoskopowych punktów końcowych, zarówno w grupie chorych nieleczonych wcześniej biologicznie/TOF, jak i po niepowodzeniu leczenia biologicznego/TOF [EMA EPAR 2023].

Co więcej, MIRI wykazał istotną statystycznie przewagę nad PLC w zakresie dodatkowych PK, takich jak poprawa i remisja histologiczna (zarówno w populacji chorych ogółem, jak i w podgrupach chorych w zależności od wcześniejszego leczenia biologicznego).

W badaniach *LUCENT-1* oraz *LUCENT-2* dokonano oceny wpływu MIRI na istotny klinicznie punkt końcowy – nasilenie naglącego parcia na stolec. Według FDA, ocena skuteczności leczenia w WZJG, powinna uwzględniać również wpływ na ważne i uciążliwe dla chorego

objawy choroby, w tym nasilenie naglącego parcia na stolec [Dubinsky 2022, FDA 2022]. Ocena wpływu MIRI na nasilenie naglącego parcia na stolec, jest zatem niezwykle ważna, szczególnie w obliczu braku danych w zakresie omawianego PK dla komparatorów MIRI.

Mirikizumab wykazał również istotną statystycznie oraz klinicznie przewagę nad PLC w zakresie uzyskania remisji nasilenia naglącego parcia na stolec oraz zmiany nasilenia naglącego parcia na stolec. W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego/TOF, ponad 4,5-krotnie więcej chorych leczonych MIRI osiągnęło remisję nasilenia naglącego parcia na stolec w porównaniu z chorymi w grupie PLC. Wykazano również, że chorzy, którzy osiągnęli remisję nasilenia naglącego parcia na stolec, istotnie statystycznie częściej osiągnęli odpowiedź w zakresie wszystkich ocenianych PK (remisja kliniczna, remisja endoskopowa, remisja objawowa, odpowiedź kliniczna, prawidłowe stężenie kalprotektyny w kale, prawidłowe stężenie białka CRP). Chorzy z remisją nasilenia naglącego parcia na stolec w 12 tyg. leczenia indukcyjnego, uzyskiwali również istotnie statystycznie większą poprawę we wszystkich domenach kwestionariusza IBDQ w porównaniu z chorymi, którzy nie osiągnęli remisji.

Warto zaznaczyć, że również istotną klinicznie poprawę w skali UNRS raportowano częściej w grupie chorych leczonych MIRI w porównaniu z PLC. Chorzy, którzy osiągnęli istotną klinicznie poprawę w skali UNRS, istotnie statystycznie częściej osiągnęli również remisję kliniczną, remisję endoskopową, remisję objawową, odpowiedź kliniczną, prawidłowe stężenie kalprotektyny w kale oraz prawidłowe stężenie białka CRP w porównaniu z chorymi bez CMI.

Leczenie mirikizumabem znacznie poprawiło również jakość życia chorych, ocenianą za pomocą wyniku kwestionariusza IBDQ, EQ-5D-5L VAS, SF-36 oraz WPAI:UC. Większa liczba chorych leczonych MIRI osiągnęła remisję oraz odpowiedź na podstawie kwestionariusza IBDQ w porównaniu z PLC. Chorzy leczeni MIRI mieli także większą średnią poprawę wyniku w skali EQ-5D-5L VAS w porównaniu z chorymi z grupy PLC. Warto zaznaczyć, że chorzy, którzy osiągnęli istotną klinicznie poprawę w skali UNRS, istotnie statystycznie częściej osiągnęli poprawę jakości życia. Dodatkowo istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść interwencji badanej raportowano zarówno dla podskali PCS, jak i MCS w kwestionariuszu SF-36. Warto także zaznaczyć, że MIRI wykazał istotną statystycznie przewagę nad PLC również w zakresie wszystkich 8 domen kwestionariusza SF-36. Podobnie, dla wyników w kwestionariuszu WPAI:UC, MIRI wykazał istotną statystycznie przewagę nad PLC w zakresie każdej ocenianej domeny kwestionariusza. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść MIRI zarówno dla skali PGRC, jak i PGRS.

Na uwagę zasługuje fakt, że dla każdej z ocenianych domen kwestionariuszy i skal jakości życia raportowano istotne klinicznie różnice między grupami na korzyść interwencji badanej.

Skuteczność mirikizumabu raportowano także dla osiągnięcia prawidłowych wartości stężenia kalprotektyny w kale oraz białka CRP (biomarkerów stanu zapalnego), wynoszących odpowiednio ≤ 250 mg/kg oraz ≤ 6 mg/l. Zgodnie z algorytmem STRIDE II uzyskanie prawidłowych wartości stężenia białka CRP oraz fekalnej kalprotektyny stanowią odpowiednio cel krótkoterminowy oraz średnioterminowy terapii IBD [Turner 2021].

Leczenie podtrzymujące

Istotną statystycznie przewagę MIRI względem PLC raportowano dla wszystkich kluczowych PK analizowanych w badaniu *LUCENT-2*, które dotyczyło 40 tyg. leczenia podtrzymującego. Badana interwencja wykazała zatem większą skuteczność względem PLC w odniesieniu do odsetków chorych, u których stwierdzono:

- remisję kliniczną (pierwszorzędowy punkt końcowy);
- zastępczą remisję kliniczną;
- remisję endoskopową;
- remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów i operacji chirurgicznej;
- HEMR;
- zmianę nasilenia naglącego parcia na stolec;
- remisję nasilenia naglącego parcia na stolec;
- utrzymanie remisji klinicznej.

Dodatkowo, mirikizumab wykazał przewagę nad PLC w analizie chorych w podgrupach w zależności od wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF dla większości analizowanych kluczowych PK.

Istotną statystycznie różnicę na korzyść MIRI raportowano także dla dodatkowo ocenianych w badaniu *LUCENT-2* punktów końcowych takich jak poprawa i remisja histologiczna (zarówno w populacji chorych ogółem, jak i w podgrupach chorych w zależności od wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF). Warto zaznaczyć, że MIRI wykazał istotną klinicznie przewagę nad PLC w zakresie poprawy endoskopowej oraz odpowiedzi histologicznej i endoskopowej w 40 tyg. leczenia [EMA EPAR 2023].

Istotną statystycznie przewagę MIRI nad PLC raportowano również dla zmiany nasilenia naglącego parcia na stolec w 12 tyg. leczenia podtrzymującego. Warto zaznaczyć, że chorzy,

którzy osiągnęli istotną klinicznie poprawę nasilenia naglącego parcia na stolec, istotnie statystycznie częściej osiągnęli odpowiedź w zakresie remisji klinicznej, remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów, remisji endoskopowej, remisji objawowej, odpowiedzi klinicznej, prawidłowego stężenia kalprotektyny w kale oraz prawidłowego stężenia białka CRP. Chorzy, którzy osiągnęli istotną klinicznie poprawę wyniku IBDQ mieli również istotną statystycznie większą poprawę we wszystkich wynikach domen IBDQ w porównaniu z chorymi bez CMI.

Dodatkowo, w 40 tyg. leczenia raportowano istotną klinicznie przewagę MIRI nad PLC w zakresie zmiany nasilenia naglącego parcia na stolec oraz remisji nasilenia naglącego parcia na stolec.

MIRI wykazał również skuteczność w poprawie jakości życia chorych. Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu IBDQ była większa w grupie MIRI a także więcej chorych w grupie MIRI osiągnęło odpowiedź i remisję na podstawie kwestionariusza IBDQ. W zakresie poprawy wyniku w skali EQ-5D-5L VAS lepsze wyniki skuteczności raportowano również dla MIRI. Podobnie jak w fazie leczenia indukcyjnego, w fazie leczenia podtrzymującego chorzy, którzy osiągnęli istotną klinicznie poprawę w skali UNRS, istotnie statystycznie częściej osiągnęli poprawę jakości życia. Poprawa wyniku w kwestionariuszu SF-36 utrzymywała się również przez okres leczenia podtrzymującego i różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść MIRI zarówno dla podskali PCS, jak i MCS. MIRI wykazał także istotną statystycznie przewagę nad PLC w zakresie 3 z 4 domen kwestionariusza WPAI:UC (prezenteizm, utrata produktywności oraz upośledzenie aktywności). Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść MIRI zarówno dla skali PGRC, jak i PGRS. Również w 40. tyg. leczenia podtrzymującego raportowano istotne klinicznie różnice między grupami dla każdej z domen ocenianych kwestionariuszy/skal jakości życia na korzyść MIRI.

Co istotne, w publikacji *Long 2024* wykazano, że osiągnięcie klinicznie istotnej poprawy oraz remisji nasilenia naglącego parcia na stolec jest związane z poprawą jakości życia chorych.

Skuteczność mirikizumabu raportowano także w zakresie redukcji poziomów biomarkerów stanu zapalnego w obrębie jelit – stężenia kalprotektyny w kale oraz stężenia białka CRP.

Warto zaznaczyć, że uzyskane wyniki, potwierdzają skuteczność MIRI w zakresie kontroli stanu zapalnego, co ma kluczowe znaczenie przy leczeniu chorób autoimmunologicznych. Stanowi to zasadniczą różnicę w porównaniu z terapią sterydową, dzięki której możliwe jest szybkie ustąpienie objawów w czasie ostrego rzutu choroby, jednak bez długoterminowej kontroli stanu zapalnego. W konsekwencji skutkuje to nadużywaniem leków

kortykosteroidowych i brakiem możliwości długoterminowego utrzymywania remisji [ECCO 2022].

Przedłużona indukcja

Spośród 272 chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie MIRI w badaniu *LUCENT-1* i którzy następnie przystąpili do otwartej fazy przedłużenia indukcji, ponad połowa chorych (53,7%) uzyskała odpowiedź kliniczną, a 11,4% chorych uzyskało remisję kliniczną w 12 tyg. otwartej fazy badania (przedłużona indukcja). W podgrupie chorych po wcześniejszym leczeniu biologicznym/TOF uzyskanie odpowiedzi klinicznej raportowano u 46,3% chorych, natomiast remisji klinicznej u 8,2% chorych z tej podgrupy.

Warto przy tym zaznaczyć, że uwzględniając chorych leczonych MIRI w 12 tyg. podstawowej fazy indukcji, jak i w 12 tyg. fazy przedłużonej indukcji, łącznie odpowiedź kliniczną na leczenie uzyskało aż 80,3% chorych. W przypadku remisji klinicznej odsetek ten wyniósł 27,8% chorych.

Dodatkowo, ponad 70% oraz prawie 40% chorych uzyskało odpowiednio odpowiedź objawową i remisję objawową w 24. tyg. leczenia MIRI (12 tyg. otwartej fazy badania przedłużonej indukcji). Remisję endoskopową osiągnęło z kolei 16,5% chorych.

Warto także podkreślić, że istotną klinicznie poprawę nasilenia naglącego parcia na stolec osiągnęła ponad połowa chorych, którzy przystąpili do otwartej fazy przedłużenia indukcji.

Leczenie podtrzymujące u chorych, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję

Leczenie MIRI w ramach leczenia podtrzymującego kontynuowało 144 (52,9%) spośród 272 chorych. Odpowiedź kliniczną w 40 tyg. otwartej fazy leczenia podtrzymującego raportowano u 72,2% chorych, a uzyskanie remisji klinicznej u ok. 36% chorych.

W podgrupie chorych po wcześniejszym leczeniu biologicznym/TOF uzyskanie odpowiedzi klinicznej raportowano u prawie 70% chorych, natomiast remisji klinicznej u około 35% chorych. Remisję objawową w 52 tyg. leczenia MIRI (40 tyg. otwartej fazy leczenia podtrzymującego) osiągnęło z kolei 63,2% chorych.

Warto zaznaczyć, że istotną klinicznie poprawę nasilenia naglącego parcia na stolec osiągnęło prawie 60% chorych, którzy przystąpili do otwartej fazy leczenia podtrzymującego.

Leczenie podtrzymujące w badaniu długoterminowym

W badaniu LUCENT-3, u chorych, którzy odpowiedzieli na indukcję (ang. *induction responders*), remisję kliniczną w 104. tyg. leczenia raportowano odpowiednio u 54% chorych z odpowiedzią w 52. tyg. oraz u 65,6% chorych z remisją w 52. tyg. Odpowiedź kliniczną w 104. tyg. raportowano z kolei u 74,5% oraz 76,6% chorych, którzy odpowiedzieli na indukcję (odpowiednio z odpowiedzią i z remisją w 52. tyg.).

Przeprowadzone analizy chorych w podgrupach wykazały, że z reguły, chorzy bez niepowodzenia wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF osiągają lepsze wyniki skuteczności w porównaniu z podgrupą chorych z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia tymi lekami.

Warto podkreślić, że istotną klinicznie poprawę naglącego parcia na stolec w 104. tyg. raportowano odpowiednio u 67,0% chorych z odpowiedzią w 52. tyg. oraz u 67,3% z remisją w 52. tyg. Wysokie odsetki chorych ($\geq 50\%$) z istotną klinicznie poprawą naglącego parcia na stolec raportowano także w podgrupach chorych niezależnie od powodzenia wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF, a także w grupie chorych, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję (ang. *extended induction*) oraz chorych z odpowiedzią na ponowną indukcję (ang. *reinduction responders*).

Istotną klinicznie odpowiedź na podstawie kwestionariusza IBDQ (zmiana wyniku o ≥ 16 punktów) raportowano u wysokiego odsetka chorych we wszystkich analizowanych grupach chorych. Odpowiedź ta, w grupie chorych z pierwotną odpowiedzią na indukcję wystąpiła u 81,2% w grupie chorych z odpowiedzią w 52. tyg. oraz u 83,1% w grupie chorych z remisją w 52. tyg.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocena bezpieczeństwa – porównanie bezpośrednie

Leczenie indukcyjne

W fazie leczenia indukcyjnego nie raportowano żadnego przypadku zgonu.

SAE raportowano u większego odsetka chorych w grupie PLC w porównaniu z MIRI (5,3% vs 2,8%) jednak różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Spośród analizowanych SAE, MIRI wykazał istotną statystycznie przewagę w redukcji częstości występowania zaburzeń żołądka i jelit oraz zwiększenia stopnia nasilenia WZJG.

W badaniu *LUCENT-1*, **TEAE występowały częściej w grupie PLC w porównaniu z grupą MIRI** (odpowiednio 46,1% vs 44,5%). W obydwu badanych grupach, najczęściej występowały

TEAE o łagodnym stopniu nasilenia. TEAE o ciężkim stopniu nasilenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie PLC w porównaniu z MIRI (odpowiednio 7,2% vs 2,2%). Do najczęstszych TEAE (>10% chorych w każdej z grup) należały zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz zaburzeń żołądka i jelit. Istotnie statystycznie różnice między grupami (MIRI vs PLC) na korzyść interwencji badanej raportowano w kategorii zaburzeń żołądka i jelit. Zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych występowały u zbliżonego odsetka chorych w obu ramionach.

AESI występowały z podobną częstością w obydwu grupach, a różnice między nimi nie były istotne statystycznie.

Leczenie podtrzymujące

W fazie leczenia podtrzymującego raportowano wystąpienie jednego zgonu w grupie PLC, spowodowanego przebiegiem COVID-19.

Odsetek chorych u których wystąpiło ≥ 1 SAE był istotnie statystycznie wyższy w grupie PLC w porównaniu z MIRI (odpowiednio 7,8% vs 3,3%). Istotnie statystycznie częściej w grupie PLC występowały zaburzenia żołądka i jelit (4,2% w grupie PLC vs 0,3% w grupie MIRI), a także zwiększenie stopnia nasilenia WZJG (3,1% w grupie PLC 0,0% w grupie MIRI).

TEAE występowały częściej w grupie kontrolnej w porównaniu z MIRI (odpowiednio 68,8% vs 64,5%). Najczęściej występowały TEAE o łagodnym stopniu nasilenia i raportowano je u podobnego odsetka chorych w obydwu grupach. TEAE o umiarkowanym i ciężkim stopniu nasilenia występowały częściej w grupie PLC. Do najczęstszych zdarzeń zaistniałych w czasie leczenia podtrzymującego (>10% chorych w każdej z grup) należały zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń żołądka i jelit oraz zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej. Istotnie statystycznie różnice na korzyść MIRI zaobserwowano dla zaburzeń żołądka i jelit oraz zwiększenia stopnia nasilenia WZJG.

Większość AESI występowała z porównywalną częstością w obydwu badanych grupach.

Przedłużenie indukcji

W czasie przedłużonej indukcji wystąpienie TEAE odnotowano u 38,3% chorych. Zarówno ciężkie zdarzenia niepożądane, jak i zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia raportowano u niewielkiego odsetka chorych, odpowiednio 5,4% i 3,2%. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były ból stawów, zapalenie nosogardzieli oraz zwiększenie stopnia nasilenia WZJG.

Wśród chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie MIRI w przedłużonej indukcji i przystąpili do leczenia podtrzymującego, TEAE odnotowano u 57,9%. Warto podkreślić, że ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły jedynie u 3,5% chorych z tej grupy. Natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia raportowano tylko u 2,3% chorych.

Leczenie podtrzymujące w badaniu długoterminowym

W czasie 52 tygodni trwania badania *LUCENT-3*, częstość występowania TEAE ogółem wyniosła 63,7%. Najczęściej były to zdarzenia o łagodnym (34,3%) i umiarkowanym (24,9%) stopniu nasilenia. Zdarzenia o ciężkim nasileniu raportowano jedynie u 4,5% chorych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u niewielkiego odsetka chorych – 5,2%, a zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia u 2,8% chorych. W czasie trwania badania *LUCENT-3* nie raportowano zgonów.

Warto zaznaczyć, że profil bezpieczeństwa ogółem w czasie trwania badania *LUCENT-3* był zbliżony do profilu bezpieczeństwa ocenianego w ramach pierwszych 52 tygodni stosowania MIRI w badaniach *LUCENT-1* i *LUCENT-2*.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL OmvoH® najczęściej zgłaszane u chorych leczonych mirikizumabem zaburzenia to zakażenia górnych dróg oddechowych, bóle głowy, wysypka i reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazach WHO i ADRReports należały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

Według dokumentu *EMA EPAR 2023* mirikizumab wykazuje skuteczność w osiągnięciu wszystkich kluczowych punktów końcowych w badaniach *LUCENT-1* oraz *LUCENT-2*. Dodatkowo, przeprowadzone analizy w podgrupach chorych według cech demograficznych i wyjściowej charakterystyki chorych są zbieżne i świadczą o skuteczności leczenia MIRI.

Autorzy dokumentu *EMA EPAR 2023* zaznaczają, że leczenie mirikizumabem powinno być monitorowane ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń, wynikające z mechanizmu działania leku. Jednakże w badaniach *LUCENT-1* oraz *LUCENT-2* wyższa częstość występowania zakażeń w grupie MIRI nie była znamienne statystycznie.

Podsumowując, stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego OmvoH[®] stosowanego w leczeniu czynnej postaci WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego oceniono jako korzystny.

Wnioski

Analiza skuteczności mirikizumabu względem PLC wykazała znamienne przewagę badanej interwencji dla kluczowych efektów zdrowotnych (remisja kliniczna, zastępcza remisja kliniczna, odpowiedź kliniczna, remisja endoskopowa, remisja objawowa, odpowiedź kliniczna u chorych po niepowodzeniu terapii biologicznej lub inhibitorami JAK, HEMI, zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec). [REDACTED]

[REDACTED]. Dodatkowo leczenie mirikizumabem wiązało się z istotnie statystycznie rzadszym występowaniem SAE (zaburzenia żołądka i jelit) oraz TEAE o ciężkim stopniu nasilenia w porównaniu z PLC, co pozwala wnioskować o dobrym profilu bezpieczeństwa MIRI. [REDACTED]

[REDACTED] Mając na uwadze korzyści wynikające z zastosowania mirikizumabu można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest korzystny.

Na podstawie uzyskanych wyników oraz biorąc pod uwagę innowacyjny mechanizm działania leku, stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie mirikizumabu w praktyce klinicznej i należy go uznać za cenne uzupełnienie obecnie dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu dorosłych chorych na WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego.

14. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na znaczną przewagę skuteczności mirikizumabu w zakresie większości kluczowych punktów końcowych względem placebo [REDACTED]

[REDACTED] **Odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu braku skuteczności i zdarzeń niepożądanych (AE), wskazuje na korzystny profil bezpieczeństwa mirikizumabu,** [REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowo korzyści klinicznie znacząco przewyższają ryzyko wynikające ze stosowania mirikizumabu. Jest to szczególnie istotne, biorąc pod uwagę niezaspokojoną potrzebę leczniczą występującą wśród chorych z WZJG.

Na poziomie przeglądu systematycznego błąd systematyczny może być związany z publikacją danych lub z wybiórczym traktowaniem opublikowanych danych. Badania, w których uzyskane wyniki są istotne statystycznie mają większą szansę na: opublikowanie, szybkie opublikowanie, opublikowanie w języku angielskim, opublikowanie więcej niż raz, opublikowanie w bardziej znaczących czasopiśmie czy cytowanie w innych opracowaniach. Podstawowym sposobem na uniknięcie tego typu błędów systematycznych jest przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych. W wyniku przeszukiwania odnaleziono 3 rekordy opisujące badania kliniczne dotyczące chorych na umiarkowaną do ciężkiej czynną postać WZJG, w tym 2 badania trwające (rekrutujące chorych) oraz 1 badanie, które zostało wycofane. Badania trwające to badania jednoramienne, których celem jest długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa mirikizumabu oraz ocena stopnia nasilenia naglącego parcia na stolec u chorych leczonych MIRI. Oceniono, że ryzyko wystąpienia błędu związanego z opóźnionym publikowaniem wyników badań (ang. *time lag bias*) lub błędu publikacji (ang. *publication bias*) jest niskie.

Wiarygodność wewnętrzną analizy, oznaczającą stopień w jakim wyniki badania są wolne od błędu systematycznego, oceniono na podstawie jakości badań. W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących MIRI ze wskazanymi w analizie komparatorami, tj. WED, UST, TOF, OZA, FIL, INF oraz UPA [REDACTED]

Analiza jakości dostępnych dowodów naukowych pozwala wnioskować o wysokiej wiarygodności wewnętrznej analizy.

Wiarygodność zewnętrzna analizy została oceniona jako umiarkowana. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, nie odnaleziono opracowań wtórnych spełniających kryteria interwencji i populacji, ani badań obserwacyjnych. Nie jest zatem możliwe odniesienie skuteczności eksperymentalnej do skuteczności praktycznej analizowanej interwencji. Należy przy tym podkreślić, że mirikizumab jest lekiem o nowym mechanizmie działania i został zarejestrowany stosunkowo niedawno. W ramach niniejszej analizy uwzględniono jednak badania przeprowadzone na dużej i zróżnicowanej populacji chorych, w podgrupach chorych w zależności od wcześniejszego leczenia biologicznego/inhibitorami JAK oraz dokonano analizy wszystkich dostępnych danych klinicznych dla interwencji badanej w populacji docelowej. W związku z tym badana w analizie populacja może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

WZJG jest chorobą zapalną o złożonym, przewlekłym i nawracającym charakterze, która mimo postępów w leczeniu farmakologicznym, wciąż stanowi duże wyzwanie terapeutyczne [Lynch 2021, EMA EPAR 2023]. Chorzy narażeni są również na rozwój wielu współistniejących zaburzeń, takich jak zapalenie stawów, choroby dermatologiczne, zaburzenia czynności wątroby czy choroby psychiczne (m.in. lęk, depresja), które w znacznym zakresie utrudniają kontrolowanie objawów WZJG przez lekarzy oraz stanowią duże obciążenie dla samych chorych [EMA EPAR 2023].

Znaczna część chorych z czynną postacią WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym lub ciężkim może wykazywać niewystarczającą odpowiedź na leczenie konwencjonalne. Wielu z tych chorych wymaga wdrożenia leczenia kolejną linią terapii, która może obejmować stosowanie terapii celowanych (leków biologicznych i małocząsteczkowych) lub leczenie chirurgiczne z kolektomią [EMA EPAR 2023]. Terapie biologiczne, które stały się integralną

częścią standardowego postępowania medycznego, przyczyniły się do znacznej poprawy opieki nad chorymi z WZJG. Nie u wszystkich chorych stosowane terapie celowane są jednak skuteczne. **Szacuje się, że około 40-50% chorych przyjmujących leki biologiczne, nie uzyska pierwotnej odpowiedzi na leczenie w pierwszym roku terapii [EMA EPAR 2023].** Innym istotnym czynnikiem wpływającym na niezaspokojoną potrzebę medyczną jest **fakt, że u około 30% do 50% chorych, którzy pierwotnie reagują na terapię lekami biologicznymi, występuje wtórny brak odpowiedzi na leczenie.** W takiej sytuacji chorzy są narażeni na wystąpienie zdarzeń niepożądanych bez osiągnięcia trwałych korzyści klinicznych [EMA 2021]. Pomimo znacznego postępu w leczeniu WZJG, nadal istnieje więc duża niezaspokojona potrzeba medyczna dotycząca metod leczenia wykorzystujących nowe mechanizmy działania [EMA 2021]. Mirikizumab z uwagi na innowacyjny mechanizm działania i jako obecnie jedyne humanizowane przeciwciało monoklonalne klasy IgG4 przeciw interleukinie 23, zarejestrowane w leczeniu WZJG, stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą w analizowanej populacji chorych.

W badaniach rejestracyjnych *LUCENT*, mirikizumab wykazał statystycznie istotną przewagę w skuteczności nad placebo we wszystkich pierwszo- i drugorzędowych punktach końcowych zarówno w fazie 12 tyg. leczenia indukcyjnego, jak i 40 tyg. leczenia podtrzymującego. Dodatkowo, mirikizumab był skuteczny również w zakresie histologicznych i endoskopowych punktów końcowych, nawet w podgrupie chorych po wcześniejszym niepowodzeniu biologicznym. Autorzy badań *LUCENT* podkreślają również, że aktualne zalecenia dotyczące leczenia WZJG są coraz bardziej rygorystyczne i wykraczają poza poprawę objawową lub endoskopową i mogą obejmować także punkty końcowe związane z ustąpieniem ostrego zapalenia w obrębie błony śluzowej jelit, które można zaobserwować w badaniu histologicznym. Ocena histologicznych punktów końcowych w leczeniu WZJG jest istotna, ponieważ umożliwia dokładniejszą ocenę stanu zapalnego jelit. Dodatkowo, może przyczynić się do poprawy dokładności i zwiększyć trafność podejmowanych decyzji terapeutycznych. Histologiczne punkty końcowe mogą służyć również jako predyktory lepszych wyników klinicznych, w tym zmniejszonego odsetka hospitalizacji, nawrotów klinicznych, kolektomii i mniejszej częstości występowania nowotworów jelita grubego. Wykorzystanie w ocenie w/w punktów końcowych może także pomóc w skuteczniejszym monitorowaniu efektywności terapii oraz w poprawie jakości opieki nad chorymi z WZJG. Zgodnie z najnowszymi doniesieniami z literatury naukowej, remisję histologiczną można stwierdzić na podstawie braku neutrofilii śród nabłonkowych. Warto przy tym zaznaczyć, że po 1 roku leczenia MIRI, u ponad 40% chorych w badaniach *LUCENT-1* oraz *LUCENT-2* stwierdzono brak neutrofilii śluzówkowych [Pai 2024, D'Haens 2023].

Warto podkreślić, że zgodnie z wynikami z długoterminowego badania *LUCENT-3*, MIRI zapewnia długotrwałą (104. tyg.) skuteczność u większości chorych, którzy reagują na leczenie do 52. tyg. badania w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych. Jednocześnie profil bezpieczeństwa MIRI w czasie długoterminowego leczenia jest zgodny z profilem z badań *LUCENT-1* i *LUCENT-2*, a stosunek korzyści do ryzyka analizowanej interwencji oceniono jako pozytywny.

Co istotne, w badaniu *LUCENT-3* raportowano spójne wyniki dla większości ocenianych punktów końcowych w czasie 2 lat leczenia, co sugeruje, że leczenie MIRI jest skuteczne w zakresie redukcji częstości wypróżnień, krwawienia z odbytu, redukcji nasilenia naglącego parcia na stolec, makroskopowego i mikroskopowego gojenia błony śluzowej czy zmniejszenia odczuwanych przez chorych objawów takich jak ból brzucha, co niewątpliwie skutkuje poprawą jakości życia chorych.

Wyniki badania *LUCENT-3* wskazują także, że długoterminowa skuteczność MIRI jest porównywalna między grupą chorych ogółem a podgrupami chorych niezależnie od powodzenia wcześniejszego leczenia biologicznego. Dodatkowo MIRI jest również skuteczny u chorych z odpowiedzią uzyskaną w wyniku przedłużonej indukcji (chorzy z cięższym przebiegiem choroby na początku badania) oraz w grupie chorych z ponowną odpowiedzią na leczenie.

Wielu chorych na WZJG, nawet mimo stosowania zaawansowanego leczenia, wciąż doświadcza uciążliwych objawów ze strony układu pokarmowego, takich jak zwiększenie stopnia nasilenia naglącego parcia na stolec, krwawe stolce czy zwiększona częstość wypróżnień. W badaniu *LUCENT-1* redukcja nasilenia naglącego parcia na stolec w 12 tyg., stanowiąca drugorzędowy PK, była istotnie statystycznie większa w grupie chorych leczonych MIRI w porównaniu z grupą chorych przyjmujących PLC (odpowiednio -2,59 vs -1,63; $p < 0,001$). Warto podkreślić, że znamienne statystycznie różnicę między interwencją badaną a komparatorem odnotowano już po 2 tygodniach leczenia MIRI. Również w fazie leczenia podtrzymującego, MIRI wykazał skuteczność w zakresie omawianego PK – warto zaznaczyć, że średnia redukcja w skali UNRS, którą osiągnęli chorzy leczeni MIRI w 4 tyg. leczenia podtrzymującego (-3,73), pozostała na stałym poziomie również w 40 tyg. leczenia podtrzymującego (-3,80) [Dubinsky 2022]. Z kolei aż 48,7% chorych w 12 tyg. leczenia indukcyjnego oraz 65,2% chorych w 40 tyg. leczenia podtrzymującego osiągnęło istotną klinicznie poprawę w skali UNRS. W porównaniu z placebo, różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść interwencji badanej. Ponadto należy zauważyć, że osiągnięcie

klinicznie istotnej poprawy nasilenia naglącego parcia na stolec jest silnie dodatnio skorelowane z pozostałymi istotnymi klinicznie punktami końcowym, takimi jak uzyskanie remisji klinicznej, remisji endoskopowej, remisji objawowej, odpowiedzi klinicznej, prawidłowego stężenia CRP oraz prawidłowego stężenia kalprotektyny w kale. Warto również zaznaczyć, że istotną klinicznie poprawę naglącego parcia na stolec w 104. tyg. w badaniu LUCENT-3 raportowano odpowiednio u 67,0% chorych z odpowiedzią w 52. tyg. oraz u podobnego odsetka chorych (67,3%) z remisją w 52. tyg.

Na uwagę zasługuje fakt, że wyniki analizy przedstawione w głównej części dokumentu są również zbieżne z dodatkowymi danymi, uwzględniającymi m.in. podgrupy chorych w zależności od charakterystyki wyjściowej, średnią zmianę nasilenia naglącego parcia na stole przy użyciu modelu ANCOVA czy podgrupę chorych z opóźnioną odpowiedzią na MIRI w otwartej fazie przedłużenia badania. Przedstawione dodatkowo wyniki, wyraźnie potwierdzają skuteczność MIRI, wykazaną dla głównych punktów końcowych w badaniach LUCENT.

[REDACTED]

W ramach niniejszej analizy skuteczność i bezpieczeństwo MIRI dla porównań z komparatorami (WED, UST, TOF, OZA, FIL, UPA) oceniono na podstawie [REDACTED]. Warto zaznaczyć, że upadacytynib został objęty refundacją od 1 kwietnia 2024 roku, zatem formalnie jest komparatorem, jednak jego faktyczny udział w praktyce klinicznej jest jeszcze ograniczony.

[REDACTED]

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 OmvoH[®] w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w ramach programu lekowego B.55. *Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*. Dodatkowymi argumentami na rzecz objęcia mirikizumabu finansowaniem ze środków publicznych jest istniejąca niezaspokojona potrzeba chorych na WZJG oraz innowacyjny mechanizm działania leku.

15. Załączniki

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

Tabela 144

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

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
<i>A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long Term Efficacy and Safety of Mirikizumab in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis LUCENT 3</i>	NCT03519945	Rekrutujące	Eli Lilly and Company	Jednoramienne, fazy III	Ocena długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mirikizumabu u chorych na czynną postać WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego.	18.07.2018 r.	20.12.2027 r.
<i>A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Parallel-Arm, Placebo- and Active-Controlled Treat-Through Study of Mirikizumab and Vedolizumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis</i>	NCT04469062	Badanie wycofane	Eli Lilly and Company	RCT, z grupami równoległymi, podwójnie zaślepione, fazy IIIb	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa mirikizumabu w porównaniu z WED i PLC u chorych na czynną postać WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego.	20.04.2021 r.	05.06.2024 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A Multicenter, Phase 3b, Open-Label, Single-Arm Study to Investigate Bowel Urgency and Its Relationship With Other Outcome Measures in Adults With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis Treated With Mirikizumab</i>	NCT05767021	Rekrutujące	Eli Lilly and Company	Jednoramienne, fazy III	Ocena stopnia nasilenia naglącego parcia na stolec u dorosłych chorych na czynną postacią WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego leczonych mirikizumabem.	17.05.2023 r.	31.03.2025 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 01.07.2024 r.

15.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – przegląd dla interwencji

Tabela 145.

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

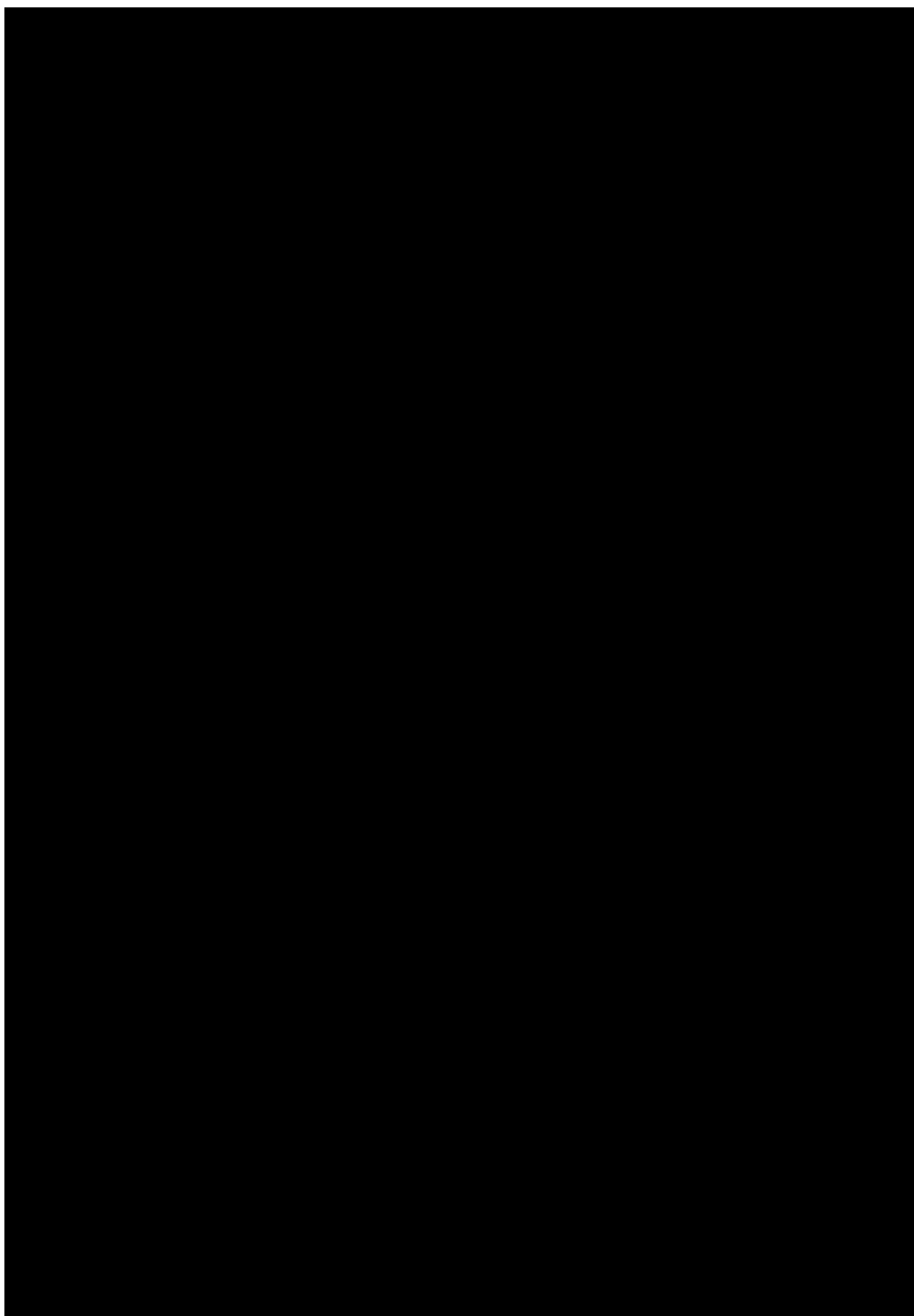
Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1	(ulcerative OR ulcerativa OR ulcerosa OR ulceration OR ulcerous)	298 255	33 700	153 631
#2	(colitis OR colon OR proctocolitis OR coloproctitis OR "procto colitis")	392 669	52 121	414 366
#3	#1 AND #2	69 374	7 565	94 297
#4	("idiopathic Proctocolitis" OR "Colitis Gravis" OR "mucosal colitis" OR UC OR "Inflammatory Bowel Disease" OR IBD)	125 990	13 933	163 012
#5	#3 OR #4	159 088	16 980	193 637
#6	(OmvoH OR mirikizumab OR LY-3074828 OR LY3074828 OR "LY 3074828")	80	216	285 [^]
#7	#5 AND #6	53	161 ^{^^}	210
#8	[embase]/lim	n/d	n/d	172

[^] dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^{^^} w tym w bazie CENTRAL 161, Cochrane Reviews 0, Cochrane Protocols 0

Data wyszukiwania: 19.06.2024 r.





15.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 147.

Liczba publikacji wyszukiwanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	mirikizumab	5
	OmvoH	8
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(mirikizumab OR OmvoH)	2
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	(mirikizumab OR OmvoH)	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	mirikizumab	5
	OmvoH	6
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(mirikizumab OR OmvoH)	35
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(mirikizumab OR OmvoH)	15
URPLWMPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	mirikizumab	0
	OmvoH	0

* zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa

Data wyszukiwania: 30.06.2024 r.

15.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

15.5.1. LUCENT-1

LUCENT-1 (D'Haens 2023, Dubinsky 2022, Magro 2023, EMA EPAR 2023, Sands 2023, Long 2024)

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, z grupami równoległymi, fazy III, z grupą kontrolną (placebo);

Identyfikator badania: NCT03518086

Opis metody randomizacji: tak, chorych randomizowano w stosunku 3:1 do grupy mirikizumabu (MIRI) lub placebo (PLC). Randomizację stratyfikowano według stanu niepowodzenia biologicznego (tak/nie), stosowania kortykosteroidów na początku badania (tak/nie), aktywności choroby na początku badania mierzonej zmodyfikowaną skalą Mayo (MMS: 4–6 lub 7–9) i regionu świata (Ameryka Północna/Europa/inne). Chorzy byli randomizowani za pomocą interaktywnego internetowego systemu odpowiedzi (IWRS);

Zaślepienie: podwójne;

Opis metody zaślepienia: badany produkt przygotowywano w ośrodku przez zaślepionych farmaceutów lub inny przeszkolony i wykwalifikowany personel wyznaczony przez badacza. Badany lek podawano w ośrodku przez zaślepioną pielęgniarkę, farmaceutę lub inny przeszkolony i wykwalifikowany personel wyznaczony przez badacza. MIRI nie można było odróżnić wizualnie od PLC³¹.

Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 69 (5,9%) spośród 1 162 chorych, w tym:

- z grupy MIRI 33 (3,8%) z 868 chorych, w tym: 15 (1,7%) chorych w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, 5 (0,6%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, po 3 (0,3%) chorych z powodu wycofania zgody, utraty z okresu obserwacji oraz z innych powodów, 2 (0,2%) chorych w związku z odstępstwami od protokołu oraz po 1 (0,1%) chorym z powodu COVID-19 oraz z powodu zamknięcia ośrodka przez sponsora;
- z grupy PLC 36 (12,2%) z 294 chorych, w tym: 23 (7,8%) chorych w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, 7 (2,4%) chorych z powodu wycofania zgody, 5 (1,7%) chorych z powodu braku skuteczności oraz 1 (0,3%) chory w związku z odstępstwami od protokołu;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki przedstawiono dla populacji mITT, która obejmowała wszystkich randomizowanych chorych, którzy otrzymali dowolną ilość MIRI lub PLC, z wyłączeniem chorych, których dotyczył błąd elektronicznej oceny wyników klinicznych, który wystąpił w Polsce i Turcji. Populacja bezpieczeństwa w każdym badaniu obejmowała wszystkich chorych, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali dowolną ilość MIRI lub PLC, w tym tych, których dotyczył błąd elektronicznej oceny wyników klinicznych;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Eli Lilly and Company;

Liczba ośrodków: 383 ośrodki w 34 krajach;

Okres obserwacji: 12 tyg.³²;

Analiza statystyczna: obliczono, że 1160 zdarzeń w populacji objętej analizą pierwszorzędowego punktu końcowego (uzyskanie remisji klinicznej wśród 23% chorych z grupy MIRI oraz 8% chorych z grupy PLC, w celu wykazania przewagi MIRI nad PLC) będzie wymagane do osiągnięcia mocy statystycznej na poziomie > 95%. Do oceny pierwszorzędowych punktów końcowych i innych punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia wykorzystano test Cochran-Mantel-Haenszela w celu porównania grup po uprzedniej stratyfikacji. Chorzy, którzy przerwali stosowanie MIRI lub PLC lub którzy uzyskali odpowiedź kliniczną w badaniu indukcyjnym, ale następnie utracili odpowiedź i otrzymali terapię ratunkową w badaniu podtrzymującym, zostali

³¹ Wyniki endoskopii oraz ocena histopatologiczna biopsji została przeprowadzona centralnie przez zaślepionego oceniającego

³² Badanie prowadzono od czerwca 2018 r. do stycznia 2021 r.

LUCENT-1 (D'Haens 2023, Dubinsky 2022, Magro 2023, EMA EPAR 2023, Sands 2023, Long 2024)

sklasyfikowani jako chorzy bez odpowiedzi i z niepowodzeniem leczenia. Wyniki chorych, u których braki w odpowiedzi na leczenie były sporadyczne, przypisywano do braku odpowiedzi, ponieważ spodziewano się, że sporadyczne braki danych będą rzadkie. Przeprowadzono również analizę wrażliwości z wykorzystaniem wielokrotnej imputacji. Poziom istotności statystycznej w fazie leczenia indukcyjnego przyjęto jako $p=0,00125$.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA
Kryteria włączenia:

- wiek 18-80 lat;
- rozpoznanie WZJG od co najmniej 3 miesięcy;
- WZJG potwierdzone endoskopowo, raport histopatologiczny potwierdzający rozpoznanie WZJG;
- WZJG nie obejmujące odbytnicy;
- wynik w zmodyfikowanej skali Mayo: 4-9 z wynikiem w skali endoskopowej ≥ 2 w czasie 14 dni od rozpoczęcia badania;
- niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na ≥ 1 terapię kortykosteroidami lub immunomodulatorami w leczeniu WZJG lub niewystarczającą odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na terapię biologiczną lub inhibitory JAK w leczeniu WZJG.

Kryteria wykluczenia:

- zespół niedoboru odporności lub znana monogenowa przyczyna zapalenia jelita grubego podobnego do WZJG;
- wcześniejsza resekcja jelita lub operacja jelita lub jamy brzusznej;
- aktualne rozpoznanie ChLC, niesklasyfikowanego nieswoistego zapalenia jelit (wcześniej znanego jako nieokreślone zapalenie jelita grubego) lub WZJG ograniczone do odbytnicy (tj. dystalnie do połączenia odbytniczo-esiczego, które znajduje się około 10-15 cm od brzegu odbytu);
- stwierdzone toksyczne rozdęcie okrężnicy, ropień wewnątrzbrzuszny lub zwężenie w obrębie jelita cienkiego lub okrężnicy;
- jakikolwiek nowotwór przewodu pokarmowego w wywiadzie lub obecnie;
- otrzymanie lub niepowodzenie ≥ 3 terapii biologicznych (z wyłączeniem tofacytylibu) z powodu WZJG lub wcześniejsze leczenie za pomocą inhibitorów interleukiny-12 i interleukiny-23 (podjednostka p40 lub p19).

Dane demograficzne

Parametr		MIRI 300 mg	PLC
Liczba chorych		868	294
Mężczyźni, n (%)		530 (61,1)	165 (56,1)
Wiek, średnia (SD) [lata]		42,9 (13,9)	41,3 (13,8)
Wskaźnik BMI, n (%) [kg/m ²]	W normie ($\geq 18,5 - < 25$)	451 (52,0)	149 (50,7)
	Nadwaga/otyłość/ekstremalna otyłość (≥ 25)	362 (41,7)	117 (39,8)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		7,2 (6,7)	6,9 (7,0)
Umiejscowienie choroby, n (%)	Lewostronne zapalenie jelita grubego	544 (62,7)	188 (63,9)
	Rozległe zapalenie jelita grubego (<i>pancolitis</i>)	318 (36,6)	103 (35,0)
Całkowity wynik w skali Mayo, n (%)	Umiarkowany	519/825 (62,9)	186/282 (66,0)
	Ciężkie nasilenie	297/825 (36,0)	93/282 (33,0)
Wynik zmodyfikowanej skali Mayo, n (%)	Umiarkowany (4-6 pkt)	404 (46,5)	138 (46,9)
	Ciężkie nasilenie (7-9 pkt)	463 (53,3)	155 (52,7)
Wynik podskali endoskopowej Mayo: ciężkie nasilenie (3 pkt), n (%)		574 (66,1)	200 (68,0)
Ogółem, mediana (Q1; Q3)		6,0 (5,0; 8,0)	7,0 (5,0; 8,0)

LUCENT-1 (D'Haens 2023, Dubinsky 2022, Magro 2023, EMA EPAR 2023, Sands 2023, Long 2024)			
Stożenie kalprotektyny w kale, mediana (Q1, Q3) [µg/g]		1 559,0 (634,0; 3 210,0)	1 471,5 (626,5; 2 944,5)
Stożenie kalprotektyny w kale, mediana (Q1, Q3) [µg/g]		1 559,0 (634,0; 3 210,0)	1 471,5 (626,5; 2 944,5)
Białko C-reaktywne, mediana (Q1, Q3) [mg/l]		4,1 (1,5; 9,6)	4,2 (1,2; 9,5)
Całkowity wynik IBDQ, mediana (Q1, Q3)		132 (108; 155)	128 (103; 150)
Wynik IBDQ w domenach, średnia (SD)	objawy jelitowe	38,9 (10,0)	37,6 (10,8)
	funkcjonowanie emocjonalne	52,9 (14,0)	52,1 (14,8)
	funkcjonowanie społeczne	20,9 (7,6)	20,2 (8,1)
	objawy pozajelitowe	18,7 (5,7)	18,1 (5,8)
Wynik w kwestionariuszu SF-36, średnia (SD)	MCS	44,0 (10,2)	43,5 (10,1)
	PCS	42,4 (7,9)	41,2 (8,3)
Status zatrudnienia w kwestionariuszu WPAI:UC, n (%)	Tak	532 (62,1)	173 (59,7)
	Nie	325 (37,9)	117 (40,3)
Utrata produktywności (suma absenteizmu i prezenteizmu), średnia (SD)		47,8 (25,8)	50,0 (28,1)
Wynik w kwestionariuszu EQ-5D-5L VAS, średnia (SD)		56,2 (19,2)	53,4 (20,6)
Wynik w kwestionariuszu PGRS, średnia (SD)		4,2 (0,8)	4,3 (0,8)
Wcześniejsze leczenie WZJG, n (%)	Niepowodzenie leczenia biologicznego lub TOF	361 (41,6)	118 (40,1)
	Niepowodzenie leczenia biologicznego	360 (41,5)	117 (39,8)
	Niepowodzenie leczenia anty-TNF	325 (37,4)	97 (33,0)
	Niepowodzenie leczenia WED	159 (18,3)	59 (20,1)
	Niepowodzenie leczenia TOF	34 (3,9)	6 (2,0)
Odpowiedź na leczenie biologiczne lub TOF, n (%)	Nieskuteczne leczenie ogółem	203 (23,4)	70 (23,8)
	Nieskuteczne leczenie ze względu na zdarzenia niepożądane	51 (5,9)	14 (4,8)
	Utrata odpowiedzi na leczenie	196 (22,6)	65 (22,1)
Liczba nieskutecznych leków biologicznych lub TOF, n (%)	0	507 (58,4)	176 (59,9)
	1	180 (20,7)	65 (22,1)
	≥2	181 (20,9)	53 (18,0)
Leczenie WZJG na początku badania, n (%)	Kortykosteroidy	351 (40,4)	113 (38,4)
	Immunomodulatory	211 (24,3)	69 (23,5)
	Aminosalicylany	646 (74,4)	217 (73,8)
Dane demograficzne (publikacja Long 2024)			
Parametr		MIRI	

LUCENT-1 (D'Haens 2023, Dubinsky 2022, Magro 2023, EMA EPAR 2023, Sands 2023, Long 2024)			
		Chorzy z CMI nasilenia naglącego parcia na stolec w 12 tyg.	Chorzy z CMI nasilenia naglącego parcia na stolec w 12 tyg.
Liczba chorych		484	603
Mężczyźni, n (%)		291 (60,1)	356 (59,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]		41,9 (13,5)	42,7 (14,0)
Wskaźnik BMI, średnia (SD) [kg/m²]		24,8 (5,2)	24,9 (5,4)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		6,9 (7,0)	7,4 (6,7)
Wcześniejsze leczenie biologiczne lub TOF, n (%)		179 (37,0)	280 (46,4)
Leczenie WZJG na początku badania, n (%)	Kortykosteroidy	202 (41,7)	235 (39,0)
	Immunomodulatory	110 (22,7)	152 (25,2)
Umiejscowienie choroby, n (%)	Lewostronne zapalenie jelita grubego	322 (66,5)	363 (60,3)
	Rozległe zapalenie jelita grubego (<i>pancolitis</i>)	160 (33,1)	233 (38,7)
	Postać ograniczona do odbytnicy (<i>proctitis</i>)	2 (0,4)	6 (1,0)
Wynik zmodyfikowanej skali Mayo, n (%)	Umiarkowany (4-6 pkt)	188 (38,8)	292 (48,5)
	Ciężkie nasilenie (7-9 pkt)	296 (61,2)	309 (51,3)
Wynik zmodyfikowanej skali Mayo, średnia (SD)		6,8 (1,2)	6,4 (1,3)
Całkowity wynik w skali Mayo, n (%)	Umiarkowany (6-9 pkt)	267 (57,7)	379 (66,1)
	Ciężkie nasilenie (10-12 pkt)	192 (41,5)	190 (33,2)
Całkowity wynik w skali Mayo, średnia (SD)		9,1 (1,5)	8,7 (1,6)
Stopień pilności wypróżnienia wg skali UNRS, średnia (SD)		6,9 (1,6)	6,2 (2,0)
Całkowity wynik IBDQ, zakres (32; 224), średnia (SD)		126,3 (32,5)	129,5 (32,4)
Wynik IBDQ w domenach, średnia (SD)	objawy jelitowe (zakres:10; 70)	36,9 (9,4)	38,6 (10,1)
	funkcjonowanie emocjonalne (zakres: 12; 84)	51,6 (14,2)	52,1 (13,8)
	funkcjonowanie społeczne (5; 35)	19,9 (7,4)	20,4 (7,6)
	objawy pozajelitowe (5; 35)	17,9 (5,5)	18,4 (5,5)
Wynik w kwestionariuszu SF-36, średnia (SD)	MCS (zakres: 0; 100)	43,3 (10,0)	43,4 (10,3)
	PCS (zakres: 0; 100)	41,3 (7,8)	42,0 (7,9)
Wynik w kwestionariuszu EQ-5D-5L VAS (zakres: 0; 100), średnia (SD)		54,0 (18,7)	55,0 (19,7)
Status zatrudnienia (Tak), n (%)		293 (60,9)	366 (61,7)

LUCENT-1 (D'Haens 2023, Dubinsky 2022, Magro 2023, EMA EPAR 2023, Sands 2023, Long 2024)		
Wynik w kwestionariuszu WPAI:UC ³³ , średnia (SD)	50,4 (25,8)	50,1 (25,7)
Ból brzucha w skali NRS (zakres: 0; 10), średnia (SD)	5,7 (2,2)	4,9 (2,3)
Ból brzucha w skali NRS, n (%)	<4	76 (15,7)
	≥4	408 (84,3)
Zmęczenie w skali NRS (zakres: 0; 10), średnia (SD)	6,3 (2,0)	5,7 (2,1)
Wynik w skali PGRS (zakres: 1; 6), średnia (SD)	4,5 (0,8)	4,2 (0,8)
Stołce nocne ³⁴ , średnia (SD)	2,0 (3,4)	2,2 (4,2)
INTERWENCJA		
Dożylny wlew mirikizumabu lub placebo podawano przez co najmniej 30 minut. Wszyscy chorzy byli monitorowani przez ≥1 godzinę po podaniu dawki, zgodnie z praktyką badacza lub lokalnymi standardem opieki.		
Interwencja badana: MIRI i.v. w dawce 300 mg co 4 tyg.;		
Leczenie wspomagające: kortykosteroidy, immunomodulatory, aminosalicylany. Stałe dawki p.o. kwasu 5-aminosalicylowego, azatiopryny, merkaptopuryny i metotreksatu. Dozwolone były stałe dawki kortykosteroidów (≤20 mg prednizonu);		
Interwencja kontrolna: PLC i.v. co 4 tyg.		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:		
<ul style="list-style-type: none"> • kluczowe pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe testowane hierarchicznie; • dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe: pierwszo- i drugorzędowe PK w podgrupach chorych z niepowodzeniem leczenia biologicznego/inhibitorami JAK, jakość życia (skala IBDQ), wyniki parametrów laboratoryjnych; • jakość życia oceniana w skali EQ-5D-5L VAS, SF-36, WPAI:UC oraz punkty końcowe oceniane przez chorych (PGRS, PGRC); 		
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:		
<ul style="list-style-type: none"> • farmakokinetyczne i farmakodynamiczne punkty końcowe związane z leczeniem mirikizumabem. 		

15.5.2. LUCENT-2

LUCENT-2 (D'Haens 2023, D'Haens 2024, Dubinsky 2022, Magro 2023, EMA EPAR 2023, Sands 2023)
METODYKA
Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, z grupami równoległymi, fazy III, z grupą kontrolną (placebo);
Identyfikator badania: NCT03524092
Opis metody randomizacji: tak, chorzy, którzy osiągnęli odpowiedź kliniczną pod koniec okresu indukcji (badanie LUCENT-1), zostali ponownie zrandomizowani w stosunku 2:1 do grup MIRI lub PLC. Randomizacja była stratyfikowana według stanu niepowodzenia biologicznego (tak/nie), stosowania kortykosteroidów (tak/nie) na początku badania indukcyjnego, regionu (Ameryka Północna/Europa/inne) i stanu klinicznej remisji w okresie indukcji (tak/nie). Chorzy byli randomizowani za pomocą interaktywnego internetowego systemu odpowiedzi (IWRIS);
Zaślepienie: podwójne;
Opis metody zaślepienia: badany produkt przygotowywano w ośrodku przez zaślepionych farmaceutów lub inny przeszkolony i wykwalifikowany personel wyznaczony przez badacza. Badany lek podawano w ośrodku

³³ suma prezenteizmu i absenteizmu

³⁴ liczba stolców oddanych przez chorych w nocy (lub w dniu, w przypadku pracowników zmianowych), powodujących wybudzenie ze snu

LUCENT-2 (D'Haens 2023, D'Haens 2024, Dubinsky 2022, Magro 2023, EMA EPAR 2023, Sands 2023)

przez zaślepioną pielęgniarkę, farmaceutę lub inny przeszkolony i wykwalifikowany personel wyznaczony przez badacza. MIRI nie można było odróżnić wizualnie od PLC;

Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 52 (9,6%) z 544 chorych, w tym:

- z grupy MIRI 22 (6,0%) z 365 chorych: 7 (1,9%) z powodu wycofania zgody przez chorego, po 6 (1,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych i braku skuteczności leczenia, po 1 (0,3%) z powodu utraty z okresu obserwacji, naruszenia protokołu i decyzji lekarza;
- z grupy PLC 30 (16,8%) z 179 chorych: 16 (8,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, po 7 (3,9%) z powodu braku skuteczności i wycofania zgody przez chorego;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki przedstawiono dla populacji mITT, która obejmowała wszystkich randomizowanych chorych, którzy otrzymali dowolną ilość MIRI lub PLC, z wyłączeniem chorych, których dotyczył błąd elektronicznej oceny wyników klinicznych, który wystąpił w Polsce i Turcji. Populacja bezpieczeństwa w każdym badaniu obejmowała wszystkich chorych, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali dowolną ilość MIRI lub PLC, w tym tych, których dotyczył błąd elektronicznej oceny wyników klinicznych;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Eli Lilly and Company;

Liczba ośrodków: 367 w 34 krajach;

Okres obserwacji: 40 tyg.³⁵;

Analiza statystyczna: obliczono, że uzyskanie remisji klinicznej wśród 47% chorych z grupy MIRI oraz 27% chorych z grupy PLC, będzie wymagane do osiągnięcia mocy statystycznej na poziomie 95%. Do oceny pierwszorzędowych punktów końcowych i innych punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia wykorzystano test Cochran-Mantel-Haenszela w celu porównania grup po uprzedniej stratyfikacji. Chorzy, którzy przegrali stosowanie MIRI lub PLC lub którzy uzyskali odpowiedź kliniczną w badaniu indukcyjnym, ale następnie utracili odpowiedź i otrzymali terapię ratunkową w badaniu podtrzymującym, zostali sklasyfikowani jako chorzy bez odpowiedzi i z niepowodzeniem leczenia. Wyniki chorych, u których braki w odpowiedzi na leczenie były sporadyczne, przypisywano do braku odpowiedzi, ponieważ spodziewano się, że sporadyczne braki danych będą rzadkie. Przeprowadzono również analizę wrażliwości z wykorzystaniem wielokrotnej imputacji. Poziom istotności statystycznej przyjęto jako $p=0,05$.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA
Kryteria włączenia:

- ukończenie badania *LUCENT-1* (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi klinicznej lub przydziału do grupy badanej);
- przebycie wszystkich niezbędnych ocen w zmodyfikowanej skali Mayo pod koniec badania *LUCENT-1*;

Kryteria wykluczenia:

- kryteria wykluczenia w badaniu *LUCENT-2* były analogiczne jak przyjęte w badaniu *LUCENT-1*

Dane demograficzne
Etap randomizowany badania

Parametr		MIRI 200 mg	PLC
Liczba chorych		365	179
Mężczyźni, n (%)		214 (58,6)	104 (58,1)
Wiek, średnia (SD) [lata]		43,4 (14,2)	41,2 (12,8)
Wskaźnik BMI, n (%) [kg/m ²]	W normie ($\geq 18,5 - < 25$)	196 (53,7)	97 (54,2)
	Nadwaga/otyłość/ekstremalna otyłość (≥ 25)	143 (39,2)	74 (41,3)

³⁵ Badanie przeprowadzone w okresie od października 2018 r. do listopada 2021 r.

LUCENT-2 (D'Haens 2023, D'Haens 2024, Dubinsky 2022, Magro 2023, EMA EPAR 2023, Sands 2023)			
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		6,9 (7,1)	6,7 (5,6)
Umiejscowienie choroby, n (%)	Lewostronne zapalenie jelita grubego	234 (64,1)	119 (66,5)
	Rozległe zapalenie jelita grubego (<i>pancolitis</i>)	128 (35,1)	59 (33,0)
Całkowity wynik w skali Mayo, n (%)	Umiarkowany (6-9)	224 (64,4)	108 (63,2)
	Ciężkie nasilenie (10-12)	119 (34,2)	61 (35,7)
Wynik zmodyfikowanej skali Mayo, n (%)	Umiarkowany (4-6 pkt)	181 (49,6)	77 (43,0)
	Ciężkie nasilenie (7-9 pkt)	184 (50,4)	102 (57,0)
Wynik podskali endoskopowej Mayo: ciężkie nasilenie (3 pkt), n (%)		235 (64,4)	106 (59,2)
Stopień pilności wypróżnienia wg skali UNRS	Ogółem, średnia (SD)	6,0 (2,2)	6,2 (1,9)
	Wynik ≥ 3 , n (%)	336 (92,1)	172 (96,1)
Stężenie kalprotektyny w kale, mediana (Q1, Q3) [$\mu\text{g/g}$]		1 482,0 (558,0; 3 045,0)	1 750,0 (754,0; 3 519,0)
Białko C-reaktywne, mediana (Q1, Q3) [mg/l]		3,8 (1,4; 8,7)	3,0 (1,0; 7,7)
Całkowity wynik IBDQ, mediana (Q1, Q3)		137 (109; 158)	132 (107; 150)
Wynik IBDQ w domenach, średnia (SD)	objawy jelitowe	39,5 (10,2)	37,8 (9,2)
	funkcjonowanie emocjonalne	53,8 (13,8)	52,8 (14,0)
	funkcjonowanie społeczne	21,6 (7,6)	20,5 (7,4)
	objawy pozajelitowe	19,0 (5,7)	18,3 (5,5)
Wynik w kwestionariuszu SF-36, średnia (SD)	MCS	44,7 (9,9)	43,3 (10,1)
	PCS	42,4 (7,8)	42,7 (8,1)
Status zatrudnienia w kwestionariuszu WPAI:UC, n (%)	Tak	224 (62,0)	120 (67,4)
	Nie	137 (38,0)	58 (32,6)
Utrata produktywności (suma absenteizmu i prezenteizmu), średnia (SD)		46,5 (26,5)	50,4 (25,6)
Wynik w kwestionariuszu EQ-5D-5L VAS, średnia (SD)		56,3 (18,8)	56,7 (18,5)
Wynik w kwestionariuszu PGRS, średnia (SD)		4,2 (0,85)	4,3 (0,8)
Wcześniejsze leczenie WZJG, n (%)	Niepowodzenie leczenia biologicznego lub TOF	128 (35,1)	64 (35,8)

LUCENT-2 (D'Haens 2023, D'Haens 2024, Dubinsky 2022, Magro 2023, EMA EPAR 2023, Sands 2023)			
	Niepowodzenie leczenia anty-TNF	112 (30,7)	58 (32,4)
	Niepowodzenie leczenia WED	47 (12,9)	23 (12,8)
	Niepowodzenie leczenia TOF	8 (2,2)	8 (4,5)
Liczba nieskutecznych leków biologicznych lub TOF, n (%)	0	237 (64,9)	115 (64,2)
	1	77 (21,1)	35 (19,6)
	≥2	51 (14,0)	29 (16,2)
Leczenie WZJG na początku badania, n (%)	Kortykosteroidy	135 (37,0)	68 (38,0)
	Immunomodulatory	78 (21,4)	39 (21,8)
	Aminosalicylany	278 (76,2)	134 (74,9)
Etap otwarty badania			
Parametr		MIRI 300 mg Q4W ³⁶	
Liczba chorych		272	
Mężczyźni, n (%)		182 (66,9)	
Wiek, średnia (SD) [lata]		44,0 (14,2)	
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		7,6 (6,8)	
Umiejscowienie choroby, n (%)	Lewostronne zapalenie jelita grubego	154 (56,6)	
	Rozległe zapalenie jelita grubego (<i>pancolitis</i>)	116 (4,6)	
Wynik zmodyfikowanej skali Mayo, n (%)	Umiarkowany (4-6 pkt)	117 (43,0)	
	Ciężkie nasilenie (7-9 pkt)	154 (56,6)	
Wynik podskali endoskopowej Mayo: ciężkie nasilenie (3 pkt), n (%)		197 (72,4)	
Stopień pilności wypróżnienia wg skali UNRS	Ogółem, średnia (SD)	6,2 (2,19)	
	Wynik ≥3, n (%)	256 (94,1)	
Stężenie kalprotektyny w kale, mediana (Q1, Q3) [µg/g]		1546,0 (650,0; 2912,0)	
Białko C-reaktywne, mediana (Q1, Q3) [mg/l]		5,5 (2,5; 13,6)	
Całkowity wynik IBDQ, średnia (SD)		131,3 (33,75)	
Wcześniejsze leczenie WZJG, n (%)	Niepowodzenie leczenia biologicznego lub TOF	147 (54,0)	

³⁶ dotyczy chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 12. tyg. leczenia indukcyjnego i przystąpili do przedłużonej indukcji w okresie otwartym badania LUCENT-2

LUCENT-2 (D'Haens 2023, D'Haens 2024, Dubinsky 2022, Magro 2023, EMA EPAR 2023, Sands 2023)

	Niepowodzenie leczenia anty-TNF	135 (49,6)
	Niepowodzenie leczenia WED	81 (29,8)
	Niepowodzenie leczenia TOF	18 (6,6)
Liczba nieskutecznych leków biologicznych lub TOF, n (%)	0	125 (46,0)
	1	56 (20,6)
	≥2	91 (33,4)
Leczenie WZJG na początku badania, n (%)	Kortykosteroidy	118 (43,4)
	Immunomodulatory	77 (28,3)
	Aminosalicylany	202 (74,3)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: MIRI s.c. w dawce 200 mg co 4 tyg.;</p> <p>Leczenie wspomagające: kortykosteroidy, immunomodulatory, aminosalicylany. Stałe dawki p.o. kwasu 5-aminosalicylowego, azatiopryny, merkaptopuryny i metotreksatu. Wymagane było zmniejszanie dawki kortykosteroidów;</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC s.c. co 4 tyg.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kluczowe pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe testowane hierarchicznie; • dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe: pierwszo- i drugorzędowe PK w podgrupach chorych z niepowodzeniem leczenia biologicznego/inhibitorami JAK, jakość życia (skala IBDQ), wyniki parametrów laboratoryjnych; • jakość życia oceniana w skali EQ-5D-5L VAS, SF-36, WPAI:UC oraz punkty końcowe oceniane przez chorych (PGRS, PGRC); <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • farmakokinetyczne i farmakodynamiczne punkty końcowe związane z leczeniem mirikizumabem; • wyniki dotyczące czynników prognostycznych związanych z odpowiedzią na leczenie oraz zależności między punktami końcowymi a wartościami początkowymi. 		

15.5.3. LUCENT-3

LUCENT-3 (Sands 2024)
METODYKA
<p>Badanie długoterminowe, przedłużenie badań LUCENT-1 i LUCENT-2, jednoramienne, otwarte, fazy III, wieloośrodkowe, trwające (badanie zostało zaprojektowane na maksymalny okres obserwacji wynoszący 160 tyg. W publikacji Sands 2024 opublikowano wyniki dla 104 tygodni)</p> <p>Do analizy międzyokresowej (ang. <i>interim</i>) włączono 2 główne grupy chorych, którzy ukończyli 52 tyg. badania LUCENT-2, a następnie zostali włączeni do badania LUCENT-3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję (ang. <i>induction responders</i>), uczestniczący w zaślepionym etapie badania – 266 chorych³⁷: <ul style="list-style-type: none"> ○ chorzy z <u>utrzymującą się odpowiedzią</u>³⁸: chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję, u których w 52. tygodniu stwierdzono odpowiedź kliniczną (ang. <i>maintenance responders</i>) – podgrupa chorych z odpowiedzią na indukcję – 239 chorych; ○ chorzy z <u>utrzymującą się remisją</u>³⁹: chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję, u których w 52. tygodniu stwierdzono remisję kliniczną (ang. <i>maintenance remitters</i>) – podgrupa chorych z odpowiedzią na indukcję – 154 chorych; • chorzy, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję (ang. <i>extended induction responders</i>): chorzy którzy nie odpowiedzieli na indukcję w badaniu LUCENT-1, następnie otrzymywali przedłużoną indukcję MIRI w ramach badania LUCENT-2, po czym otrzymywali MIRI w ramach otwartego leczenia podtrzymującego do 52. tyg. – 102 chorych; <p>W ramach badania LUCENT-3 oceniano również grupę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorych z <u>odpowiedzią na ponowną indukcję</u> (ang. <i>reinduction responders</i>) – chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję w ramach badania LUCENT-1, następnie w trakcie leczenia podtrzymującego w ramach badania LUCENT-2 utracili odpowiedź i zostali poddani ponownej indukcji, na którą uzyskali ponowną odpowiedź (nie obejmowała chorych z ramienia PLC) – przed rozpoczęciem badania LUCENT-3 chorzy byli leczeni przez co najmniej 36 tyg. – 11 chorych; <p>Dodatkowo analizowano podgrupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy z niepowodzeniem leczenia biologicznego /TOF – wcześniejszy brak odpowiedzi, utrata odpowiedzi lub nietolerancja przez rozpoczęciem badania LUCENT-1; • chorzy z brakiem niepowodzenia leczenia biologicznego /TOF, jednak po niepowodzeniu leczenia konwencjonalną terapią (leki immunomodulujące i kortykosteroidy); <p>Identyfikator badania: NCT03519945</p> <p>Opis utraty chorych z badania: badanie trwające: Autorzy badania podali informacje, że w momencie oceny w 104 tyg. brakowało danych dla około 25% chorych, a także zwrócono uwagę na duży odsetek chorych, u których brakujące pomiary miały charakter sporadyczny. Autorzy badania przedstawiali odsetki chorych utraconych oraz odsetki chorych ze sporadyczną utratą danych dla poszczególnych punktów końcowych (szczegółowe informacje zawarte są w publikacji);</p> <p>Z grupy chorych z <u>odpowiedzią na ponowną indukcję</u> (ang. <i>reinduction responders</i>) utracono 2 (18,2%) z 11 chorych (po 1 chorym w wyniku zdarzenia niepożądanego oraz braku skuteczności leczenia);</p> <p>Skala NICE: 8/8;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, analiza skuteczności przeprowadzona dla populacji mITT, analiza bezpieczeństwa przeprowadzona dla populacji bezpieczeństwa (ang. <i>safety population</i>);</p>

³⁷ 27 z 266 chorych nie spełniło kryterium odpowiedzi na leczenie w 52. tyg. leczenia (nie zostali zakwalifikowani zarówno do grupy z utrzymującą się remisją, jak i do grupy z utrzymującą się odpowiedzią)

³⁸ redukcja o $\geq 30\%$ i o 2 punkty względem wartości początkowych w złożonym klinicznym punkcie końcowym sumy podskali ES, SF i RB oraz RB=0 lub 1, lub ≥ 1 -punktowa redukcja względem wartości początkowej

³⁹ wynik SF=0 lub SF=1 wraz z ≥ 1 -punktową redukcją względem wartości początkowej, RB=0, ES=0 lub 1 (zmodyfikowana skala Mayo)

LUCENT-3 (Sands 2024)

Populacja mITT – wszyscy chorzy, którzy otrzymali lek w czasie trwania badania, z wyłączeniem chorych, u których wystąpił błąd elektronicznej oceny pomiarów klinicznych w Polsce i w Turcji, niezależnie czy dany chory otrzymał odpowiednio przypisany lek oraz czy stosował się do protokołu badania;

Populacja bezpieczeństwa – wszyscy chorzy, którzy otrzymali jakąkolwiek dawkę leku, niezależnie czy dany chory otrzymał odpowiednio przypisany lek oraz czy stosował się do protokołu badania (w tym chorzy z Polski i Turcji);

Klasyfikacja AOTMiT: IID;

Sponsor: Eli Lilly and Company;

Liczba ośrodków: b/d;

Okres obserwacji:

Analiza skuteczności – 104 tyg. (autorzy badania zastrzegli, że u chorych z grupy odpowiedzi na ponowną indukcję okres obserwacji mógł być krótszy);

Analiza bezpieczeństwa – 52 tyg. (od 52 tyg. do 104 tyg.);

Analiza statystyczna: statystyka opisowa;

W badaniu zastosowano metody imputacji danych: zgodnie z pierwotnym planem analizy statystycznej przeprowadzono imputację braku odpowiedzi (NRI), tj. chorych dla których nie było dostępnych pomiarów klasyfikowano jako brak odpowiedzi (podejście konserwatywne);

Dodatkowo w badaniu przeprowadzono zmodyfikowaną imputację braku odpowiedzi (mNRI – z użyciem wielokrotnej imputacji dla danych utraconych sporadycznie oraz klasyfikowania danych całkowicie utraconych jako brak odpowiedzi) oraz metodę zaobserwowanych danych (OC) (do analizy włączano wyłącznie dostępne dane, bez uwzględniania danych utraconych, co może mylnie wskazywać na wyższy odsetek uzyskania odpowiedzi/remisji);

Analiza zmodyfikowanej imputacji danych stanowi istotną pomocniczą analizę względem analizy NRI, z uwagi na wysoki odsetek chorych ze sporadycznym brakiem pomiarów (ok. 15%). Zmodyfikowana analiza NRI nie miała zastosowania w analizie podgrup, z uwagi na niską liczebność, a także uwzględnienie czynnika leczenia biologicznego jako czynnika predykcyjnego odpowiedzi;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia⁴⁰:

- ukończenie badania *LUCENT-1* oraz *LUCENT-2*: chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę MIRI oraz którzy nie ukończyli przedwcześnie leczenia w ramach tych badań;
- stosowanie skutecznej antykoncepcji (kobiety);

Kryteria wykluczenia:

- stosowanie PLC w ramach badania *LUCENT-2*;
- nowe rozpoznanie choroby, w tym nowotworu;
- poważne zakażenie, w tym m.in. WZW B, WZW C, HIV-AIDS, aktywna gruźlica;
- zabieg operacyjny związany z WZJG lub prawdopodobieństwo takiego zabiegu w czasie trwania badań *LUCENT*;
- pojawienie się polipów gruczolakowatych w czasie trwania badań *LUCENT*, które nie zostały usunięte przed rozpoczęciem badania *LUCENT-3*.

Dane demograficzne

Parametr	Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję (MIRI 200 mg)	Chorzy, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję (MIRI 200 mg)
Liczba chorych	266	102
Mężczyźni, n (%)	160 (60,2)	58 (56,9)

⁴⁰ W publikacji *Sands 2024* nie sprecyzowano dokładnie kryteriów włączenia i wykluczenia do badania *LUCENT-3*, dlatego też informację tę uzupełniono na podstawie strony [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT03519945?term=NCT03519945&rank=1) (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03519945?term=NCT03519945&rank=1>)

LUCENT-3 (Sands 2024)			
Wiek, średnia (SD) [lata]		43,4 (13,98)	45,9 (13,46)
Wskaźnik BMI, n (%) [kg/m ²]	W normie (≥18,5 – <25)	152 (57,1)	56 (54,9)
	Nadwaga/otyłość/ekstremalna otyłość (≥25)	97 (36,5)	43 (42,2)
Rasa, n (%)	Biała	183 (69,3)	72 (70,6)
	Azjatycka	77 (29,2)	27 (26,5)
	Inna	4 (1,5)	3 (2,9)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		6,62 (6,370)	7,49 (7,190)
Umiejscowienie choroby, n (%)	Zapalenie odbytnicy	1 (0,4)	0 (0,0)
	Lewostronne zapalenie jelita grubego	178 (66,9)	60 (58,8)
	Rozległe zapalenie jelita grubego (<i>pancolitis</i>)	87 (32,7)	42 (41,2)
Całkowity wynik w skali Mayo, średnia (SD)		8,8 (1,64)	9,0 (1,55)
Wynik zmodyfikowanej skali Mayo, n (%)	Łagodny (1-3 pkt)	0 (0,0)	1 (1,0)
	Umiarkowany (4-6 pkt)	131 (49,2)	40 (39,2)
	Ciężkie nasilenie (7-9 pkt)	135 (50,8)	61 (59,8)
Wynik podskali endoskopowej Mayo, n (%)	Umiarkowane nasilenie (2 pkt)	90 (33,8)	26 (25,5)
	Ciężkie nasilenie (3 pkt)	176 (66,2)	76 (74,5)
Stopień pilności wypróżnienia wg skali UNRS	Ogółem, średnia (SD)	5,9 (2,21)	6,3 (2,09)
Stężenie kalprotektyny w kale, mediana (zakres) [µg/g]		1482,0 (15; 31680)	1538,5 (15; 22364)
Białko C-reaktywne, mediana (zakres) [mg/l]		3,7 (0; 92)	4,8 (0; 60)
Wcześniejsze leczenie WZJG, n (%)	Niepowodzenie leczenia biologicznego lub TOF	85 (32,0)	43 (42,2)
	Niepowodzenie leczenia anty-TNF	77 (28,9)	40 (39,2)
	Niepowodzenie leczenia WED	27 (10,2)	19 (18,6)
	Niepowodzenie leczenia TOF	5 (1,9)	4 (3,9)
Liczba nieskutecznych leków biologicznych lub TOF, n (%)	0	181 (68,0)	59 (57,8)
	1	50 (18,8)	17 (16,7)
	≥2	35 (13,2)	26 (25,5)
Leczenie WZJG na początku badania, n (%)	Kortykosteroidy	88 (33,1)	42 (41,2)
	Immunomodulatory	58 (21,8)	27 (26,5)
INTERWENCJA			
Interwencja badana: MIRI s.c. w dawce 200 mg co 4 tyg.			
PUNKTY KOŃCOWE			

LUCENT-3 (Sands 2024)

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- remisja kliniczna;
- zastępcza remisja kliniczna;
- odpowiedź kliniczna;
- remisja objawowa i remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- remisja endoskopowa, remisja histologiczno-endoskopowa (HEMR), odpowiedź histologiczno-endoskopowa (HEMI);
- remisja nasilenia naglącego parcia na stolec, zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec, istotna klinicznie poprawa nasilenia naglącego parcia na stolec;
- ocena objawów (częstość wypróżnień, krwawienia z odbytu, ból brzucha);
- jakość życia (kwestionariusz IBDQ);
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

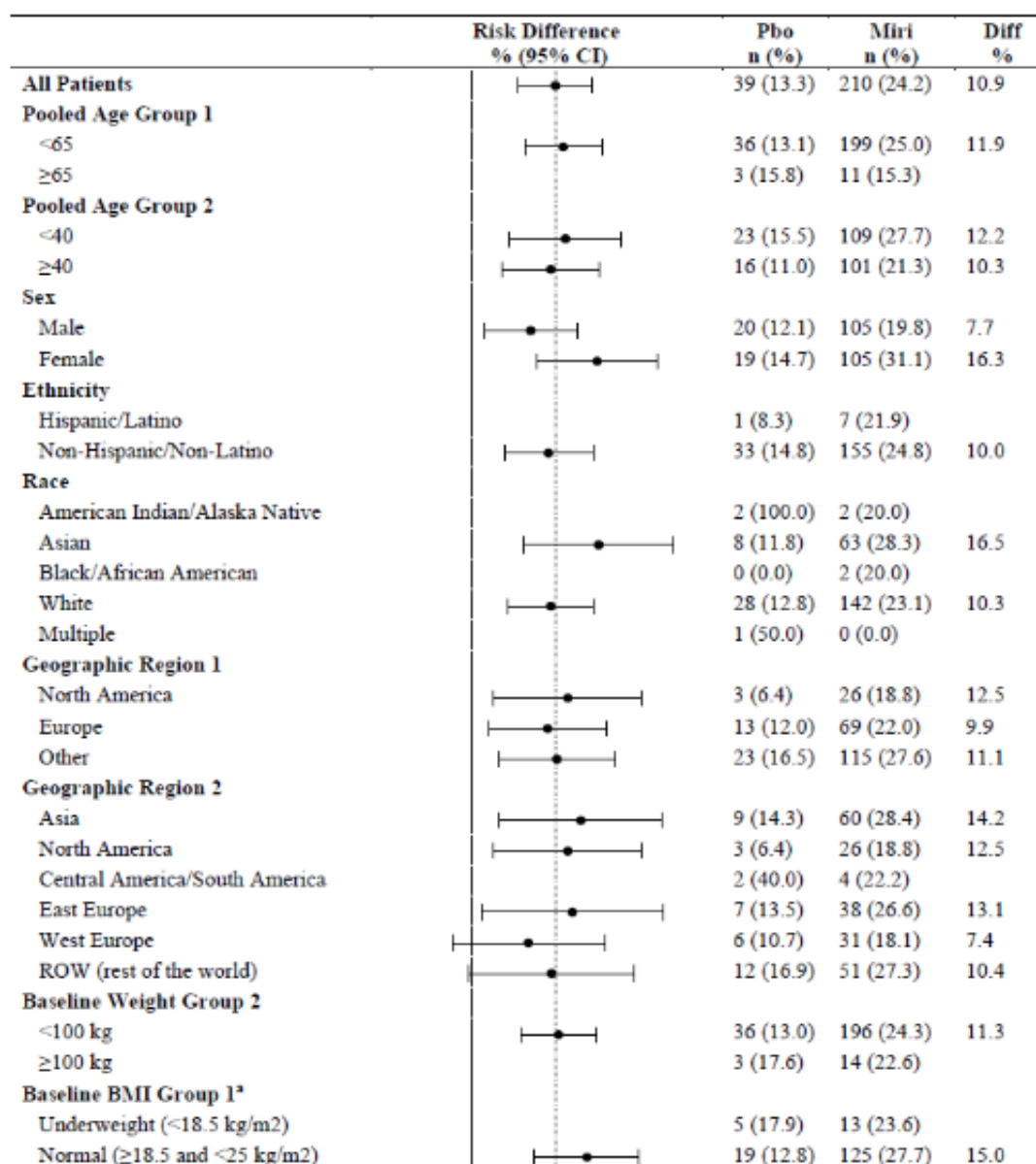
- Brak.

15.6. Uzupelnienie wynikow dotyczacych skutecznosci – okres leczenia indukcyjnego i podtrzymujacego

15.6.1. Remisja kliniczna – wyniki z uwzględnieniem podziału na podgrupy chorych

Rysunek 18.

Remisja kliniczna w podgrupach chorych w zależności od charakterystyki wyjściowej w 12 tyg. leczenia indukcyjnego na podstawie badania *LUCENT-1*



Źródło: *LUCENT-1* (D'Haens 2023)

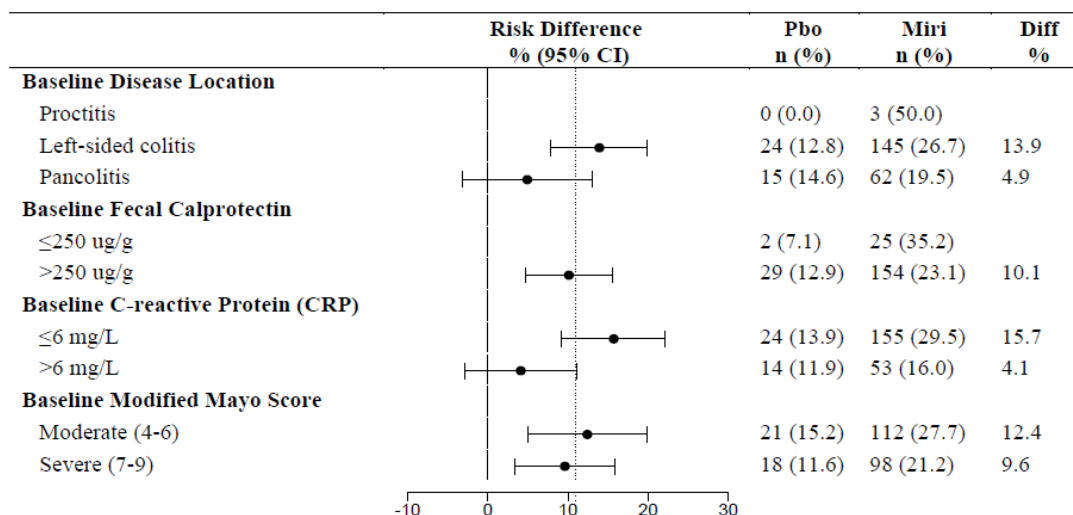
Rysunek 19.
Remisja kliniczna w podgrupach chorych w zależności od charakterystyki wyjściowej w 12 tyg. leczenia indukcyjnego na podstawie badania LUCENT-1 – cd.

	Risk Difference % (95% CI)	Pbo n (%)	Miri n (%)	Diff %
Overweight (≥ 25 and < 30 kg/m ²)		9 (11.8)	46 (19.5)	7.6
Obese (≥ 30 and < 40 kg/m ²)		6 (15.4)	22 (19.3)	3.9
Extreme obese (≥ 40 kg/m ²)		0 (0.0)	4 (33.3)	
Tobacco Use				
Never		30 (15.2)	145 (25.0)	9.9
Current		2 (11.8)	11 (25.6)	
Former		7 (8.9)	54 (22.0)	13.1
Prior biologic or tofa exposure				
Ever		12 (9.8)	58 (15.4)	5.7
Never		27 (15.8)	152 (30.9)	15.1
Prior biologic or tofa failure				
Failed		10 (8.5)	55 (15.2)	6.8
Not failed		29 (16.5)	155 (30.6)	14.1
Prior biologic failure^b				
Failed		10 (8.5)	55 (15.3)	6.7
Not failed		29 (16.4)	155 (30.5)	14.1
Inadequate response or loss of response to a biologic or tofa				
Ever		10 (8.8)	50 (14.6)	5.8
Never		29 (16.1)	160 (30.4)	14.3
Prior biologic or tofa exposure/failure				
Not exposed		27 (15.8)	152 (30.9)	15.1
Exposed but not failed		2 (40.0)	3 (20.0)	
Exposed and failed at least one		10 (8.5)	55 (15.2)	6.8
Prior anti-TNF failure				
Failed		9 (9.3)	51 (15.7)	6.4
Not failed		30 (15.2)	159 (29.3)	14.1
Prior anti-TNF failure and prior failure of either vedo or tofa				
Failed		1 (2.4)	16 (11.8)	9.3
Not failed		38 (15.0)	194 (26.5)	11.5
Prior vedo failure				
Failed		2 (3.4)	18 (11.3)	7.9
Not failed		37 (15.7)	192 (27.1)	11.3
Baseline corticosteroid use				
Yes		19 (16.8)	71 (20.2)	3.4
No		20 (11.0)	139 (26.9)	15.8
Baseline immunomodulator use				
Yes		11 (15.9)	40 (19.0)	3.0
No		28 (12.4)	170 (25.9)	13.4
Duration of UC				
<1 years		4 (12.1)	26 (30.6)	18.5
≥ 1 to <3 years		13 (16.7)	54 (25.6)	8.9
≥ 3 to <7 years		10 (13.2)	58 (24.7)	11.5
≥ 7 years		12 (11.2)	72 (21.4)	10.2

Źródło: LUCENT-1 (D'Haens 2023)

Rysunek 20.

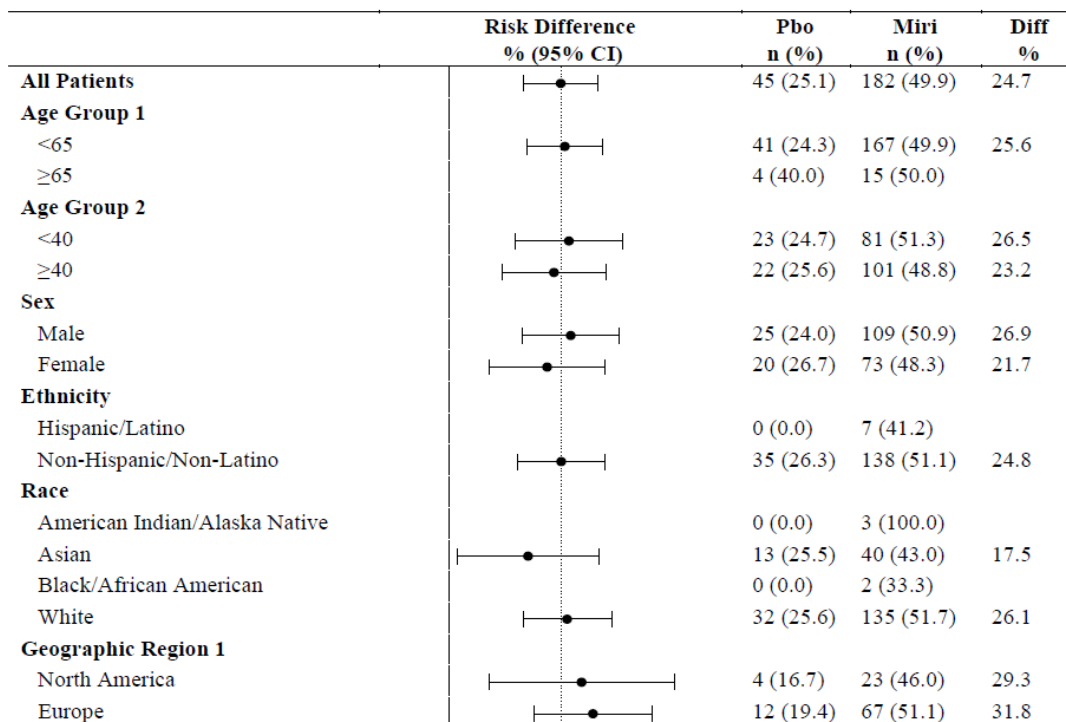
Remisja kliniczna w podgrupach chorych w zależności od charakterystyki wyjściowej w 12 tyg. leczenia indukcyjnego na podstawie badania LUCENT-1 – cd.



Źródło: LUCENT-1 (D’Haens 2023)

Rysunek 21.

Remisja kliniczna w podgrupach chorych w zależności od charakterystyki wyjściowej w 40 tyg. leczenia podtrzymującego na podstawie badania LUCENT-2



Źródło: LUCENT-2 (D’Haens 2023)

Rysunek 22.

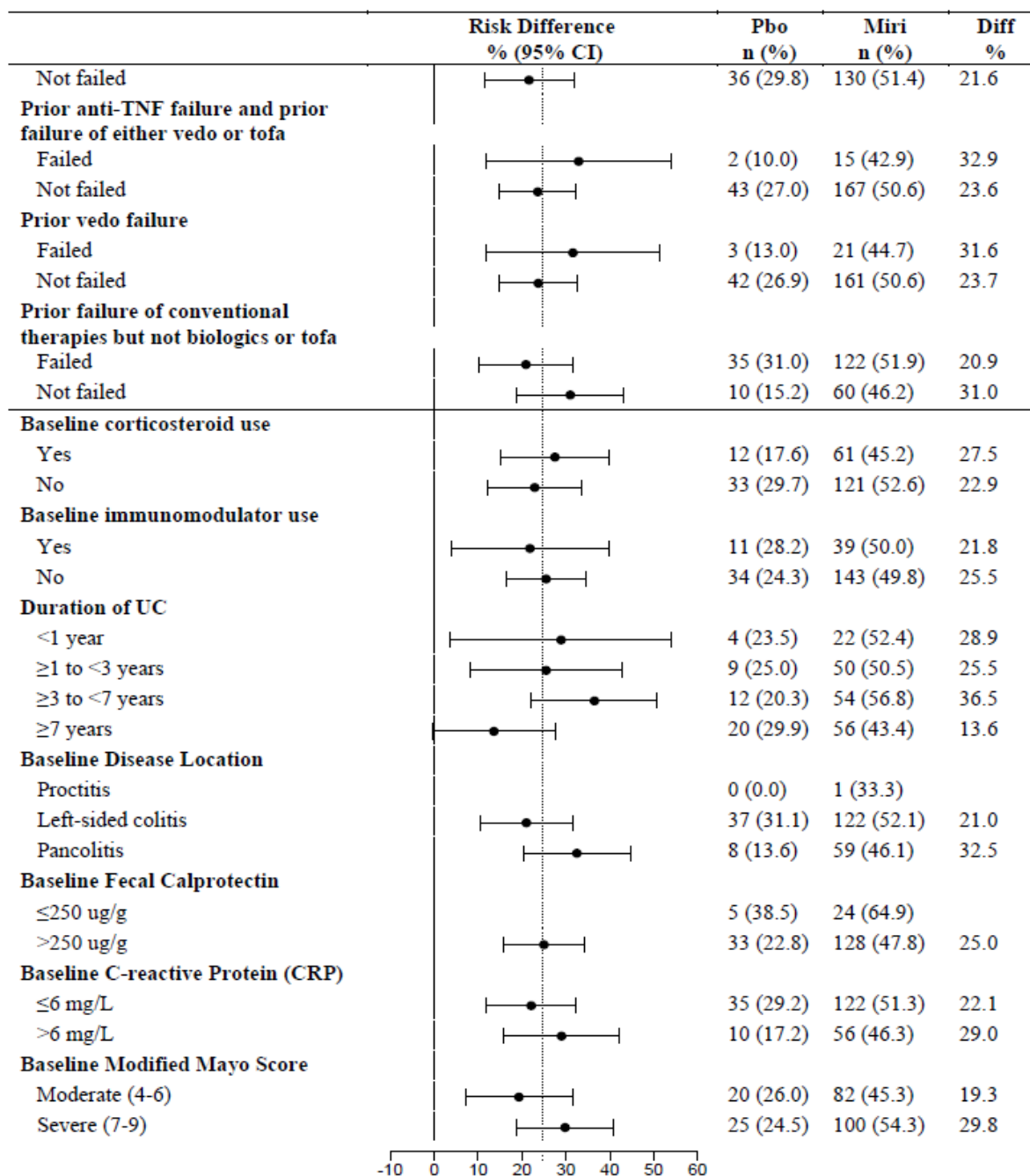
Remisja kliniczna w podgrupach chorych w zależności od charakterystyki wyjściowej w 40 tyg. leczenia podtrzymującego na podstawie badania LUCENT-2 – cd.

	Risk Difference % (95% CI)	Pbo n (%)	Miri n (%)	Diff %
Other		29 (31.2)	92 (50.0)	18.8
Geographic Region 2				
Asia		12 (24.0)	38 (43.2)	19.2
North America		4 (16.7)	23 (46.0)	29.3
Central America/South America		0 (0.0)	4 (50.0)	0
East Europe		4 (11.8)	31 (51.7)	39.9
West Europe		8 (28.6)	36 (50.7)	22.1
ROW (rest of the world)		17 (41.5)	50 (56.8)	15.4
Baseline Weight Group 2				
<100 kg		42 (25.8)	173 (50.9)	25.1
≥100 kg		3 (18.8)	9 (36.0)	18.8
Baseline BMI Group 1*				
Underweight (<18.5 kg/m ²)		2 (25.0)	13 (50.0)	25.0
Normal (≥18.5 and <25 kg/m ²)		26 (26.8)	100 (51.0)	24.2
Overweight (≥25 and <30 kg/m ²)		8 (17.4)	45 (46.4)	29.0
Obese (≥30 and <40 kg/m ²)		9 (34.6)	20 (51.3)	16.7
Extreme obese (≥40 kg/m ²)		0 (0.0)	4 (57.1)	0
Tobacco Use				
Never		30 (24.2)	114 (48.1)	23.9
Current		3 (25.0)	9 (45.0)	25.0
Former		12 (27.9)	59 (54.6)	26.7
Prior biologic or tofa exposure				
Ever		10 (15.4)	64 (47.1)	31.7
Never		35 (30.7)	118 (51.5)	20.8
Prior biologic or tofa failure				
Failed		10 (15.6)	59 (46.1)	30.5
Not failed		35 (30.4)	123 (51.9)	21.5
Prior biologic failure^b				
Failed		10 (15.6)	59 (46.1)	30.5
Not failed		35 (30.4)	123 (51.9)	21.5
Inadequate response or loss of response to a biologic or tofa				
Ever		8 (13.1)	54 (45.0)	31.9
Never		37 (31.4)	128 (52.2)	20.9
Number of failed biologics or tofa				
0		35 (30.4)	123 (51.9)	21.5
1		6 (17.1)	34 (44.2)	27.0
≥2		4 (13.8)	25 (49.0)	35.2
Prior biologic or tofa exposure/failure				
Not exposed		35 (30.7)	118 (51.5)	20.8
Exposed but not failed		0 (0.0)	5 (62.5)	0
Exposed and failed at least one		10 (15.6)	59 (46.1)	30.5
Prior anti-TNF failure				
Failed		9 (15.5)	52 (46.4)	30.9

Źródło: LUCENT-2 (D'Haens 2023)

Rysunek 23.

Remisja kliniczna w podgrupach chorych w zależności od charakterystyki wyjściowej w 40 tyg. leczenia podtrzymującego na podstawie badania LUCENT-2 – cd.

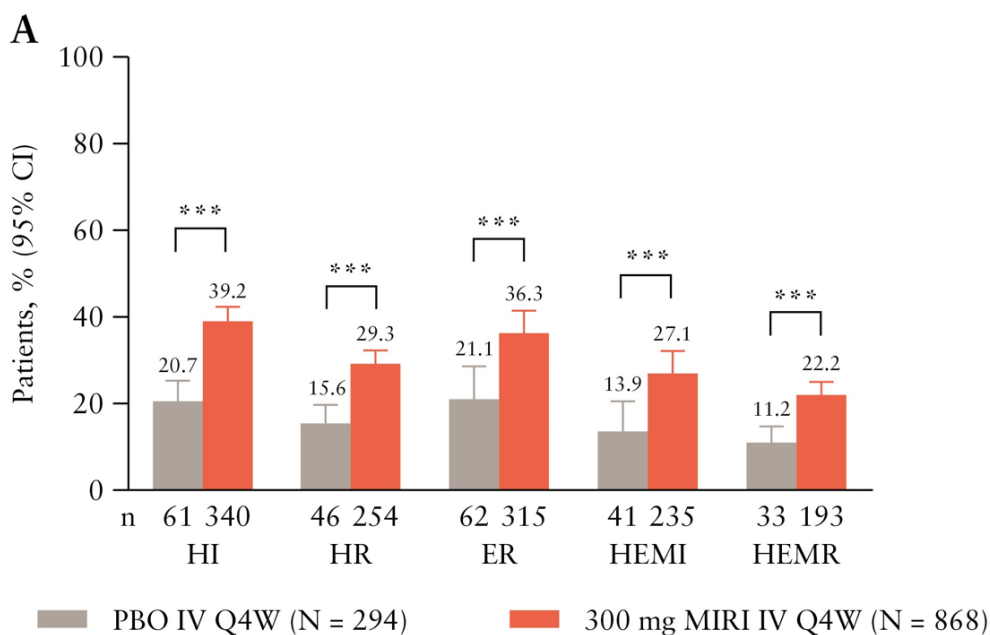


Źródło: LUCENT-2 (D'Haens 2023)

15.6.2. Histologiczna i endoskopowa ocena błony śluzowej

Rysunek 24.

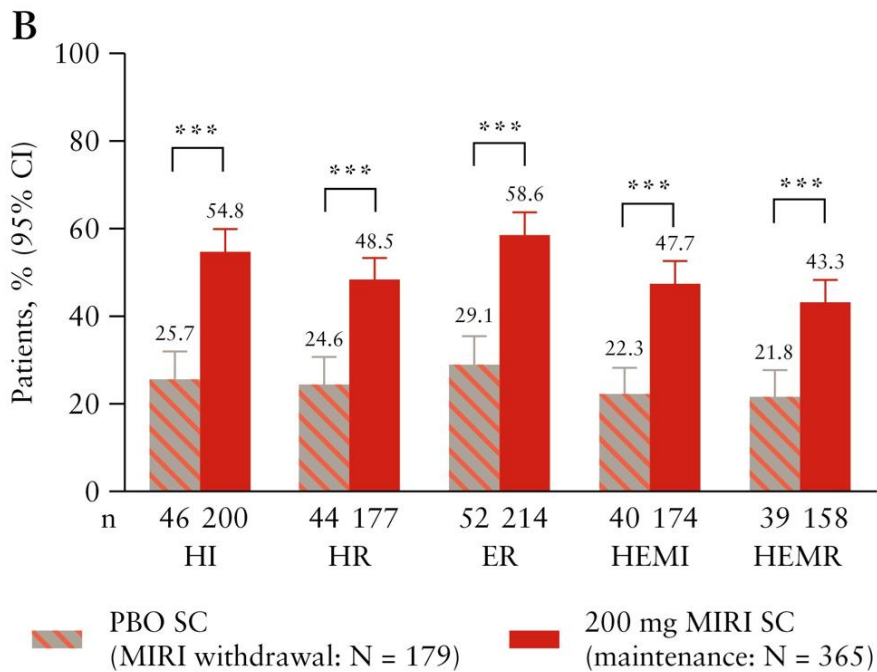
Histologiczna i endoskopowa ocena błony śluzowej w 12 tyg. leczenia indukcyjnego na podstawie badania *LUCENT-1*



Źródło: *LUCENT-1* (Magro 2023)

Rysunek 25.

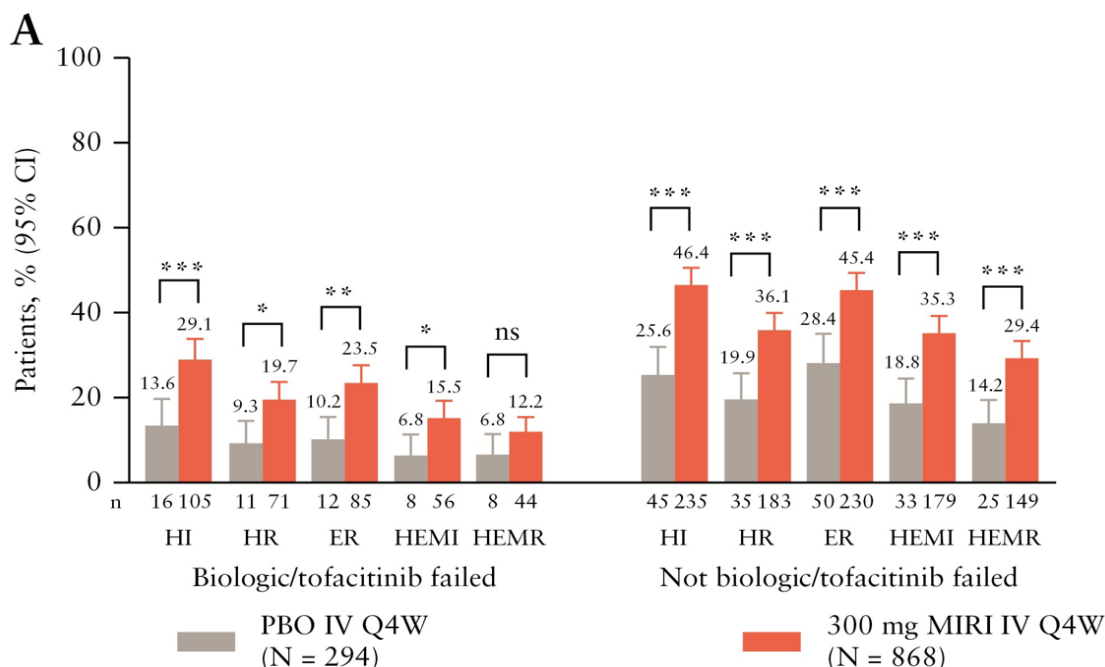
Histologiczna i endoskopowa ocena błony śluzowej w 40 tyg. leczenia podtrzymującego na podstawie badania LUCENT-2



Źródło: LUCENT-2 (Magro 2023)

Rysunek 26.

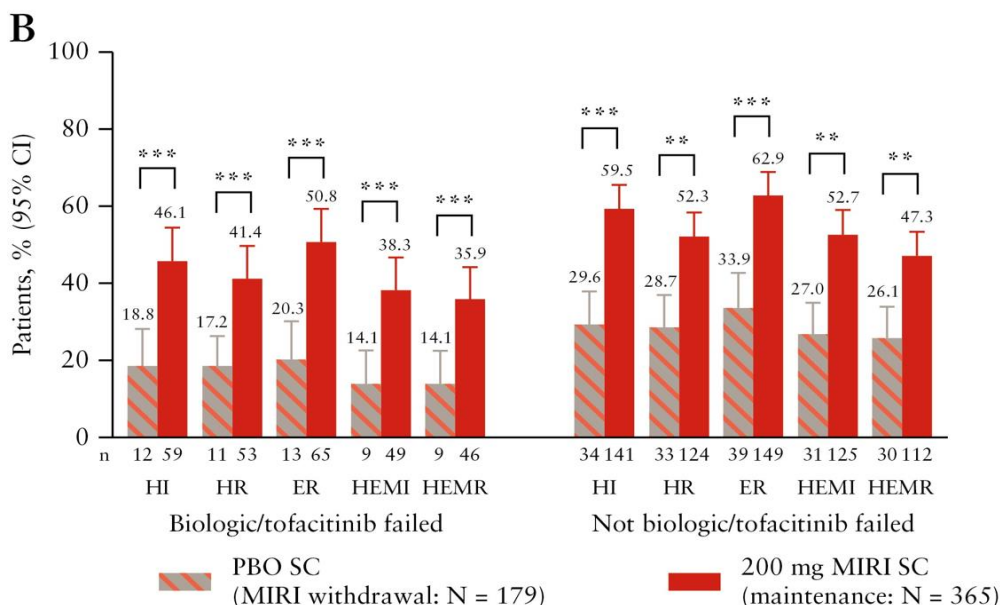
Histologiczna i endoskopowa ocena błony śluzowej w 12 tyg. leczenia indukcyjnego u chorych z/bez wcześniejszego niepowodzenia leczeniem biologicznym/TOF na podstawie badania LUCENT-1



Źródło: LUCENT-1 (Magro 2023)

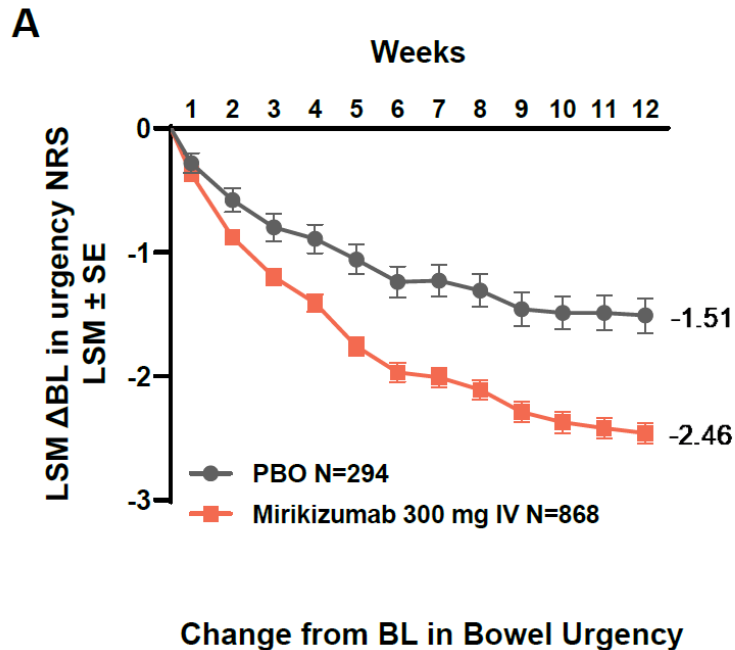
Rysunek 27.

Histologiczna i endoskopowa ocena błony śluzowej w 40 tyg. leczenia podtrzymującego u chorych z/bez wcześniejszego niepowodzenia leczeniem biologicznym/TOF na podstawie badania LUCENT-2



Źródło: LUCENT-2 (Magro 2023)

Rysunek 28.
Średnia zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec przy użyciu modelu ANCOVA w badaniu *LUCENT-1*

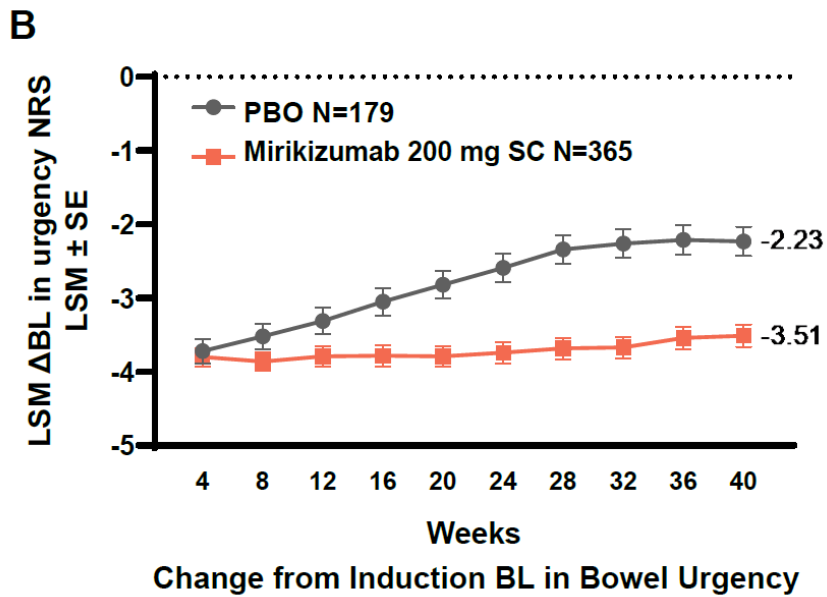


BL – wartości początkowe
Źródło: *D'Haens 2023*

15.6.3. Średnia zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec przy użyciu modelu ANCOVA

Rysunek 29.

Średnia zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec przy użyciu modelu ANCOVA w badaniu *LUCENT-2*

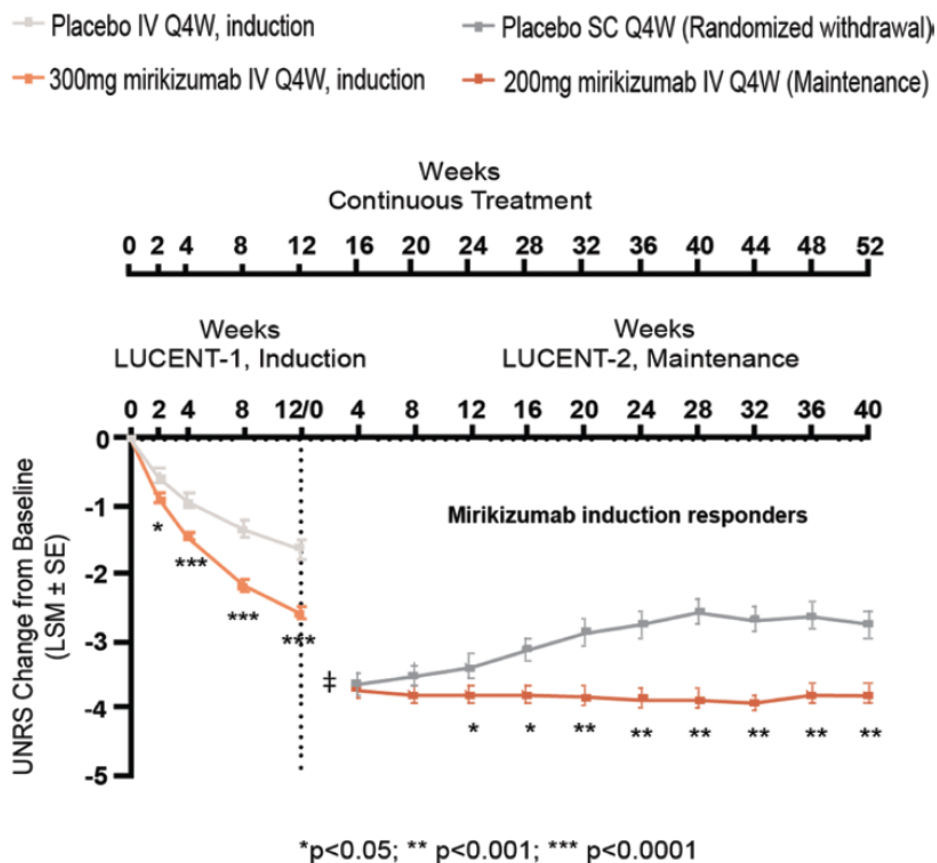


BL – wartości początkowe
Źródło: *D'Haens 2023*

15.6.4. Średnia zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec w skali UNRS

Rysunek 30.

Średnia zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec w skali UNRS w czasie 52 tyg. leczenia w badaniach LUCENT-1 oraz LUCENT-2



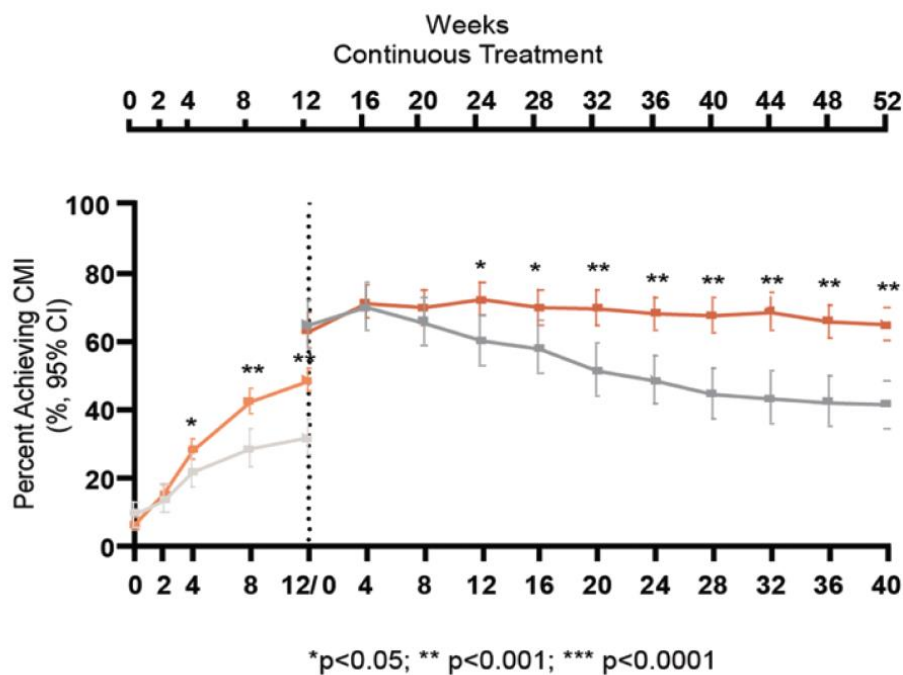
Źródło: LUCENT-1 i LUCENT-2 (Dubinsky 2022)

15.6.5. Istotna klinicznie poprawa w skali UNRS

Rysunek 31.

Odsetek chorych z istotną klinicznie poprawą w skali UNRS w czasie 52 tyg. leczenia w badaniach *LUCENT-1* oraz *LUCENT-2*

- Placebo IV Q4W, induction
- Placebo SC Q4W (Randomized withdrawal)
- 300mg mirikizumab IV Q4W, induction
- 200mg mirikizumab IV Q4W (Maintenance)



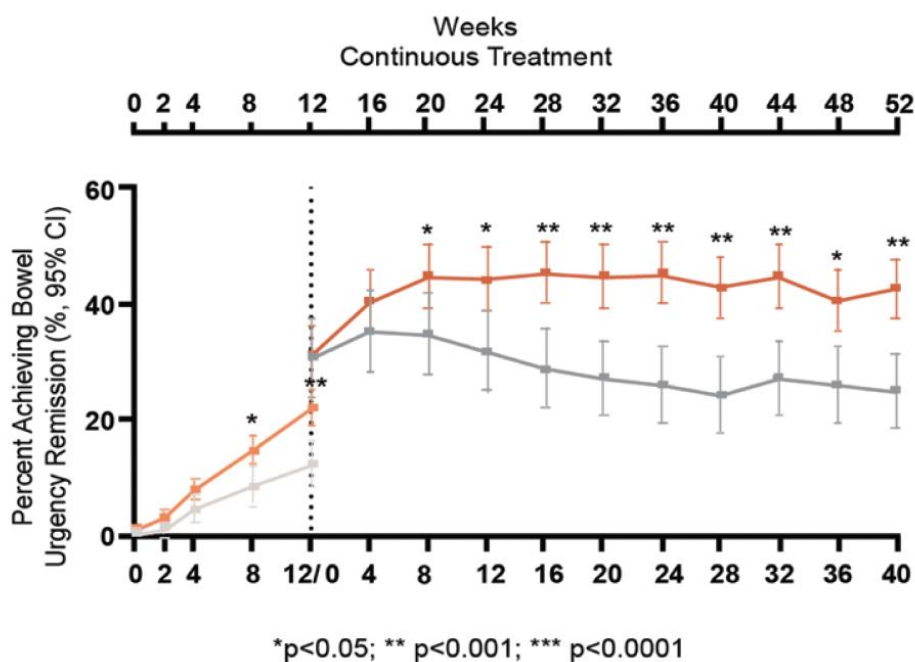
Źródło: *LUCENT-1* i *LUCENT-2* (Dubinsky 2022)

15.6.6. Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec

Rysunek 32.

Częstość występowania remisji nasilenia naglącego parcia na stolec w czasie 52 tyg. leczenia w badaniach LUCENT-1 oraz LUCENT-2

- Placebo IV Q4W, induction
- Placebo SC Q4W (Randomized withdrawal)
- 300mg mirikizumab IV Q4W, induction
- 200mg mirikizumab IV Q4W (Maintenance)



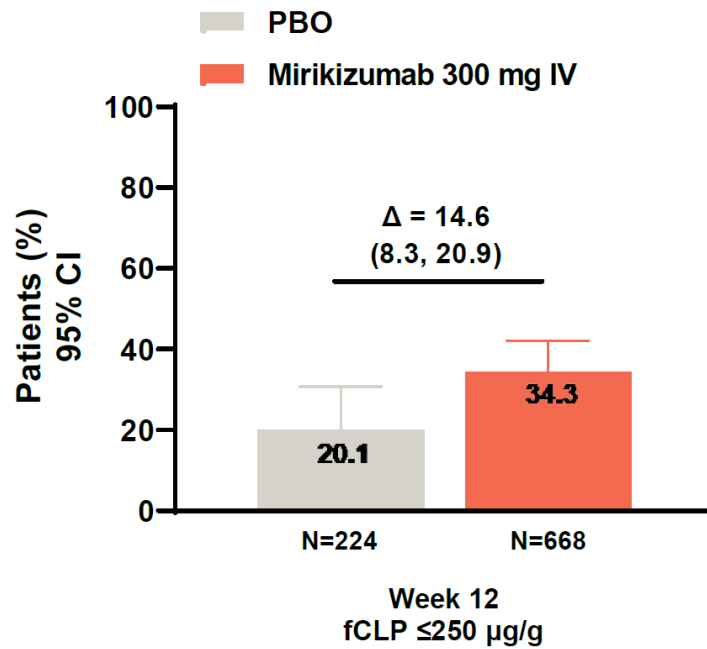
Źródło: LUCENT-1 i LUCENT-2 (Dubinsky 2022)

15.6.7. Stężenie kalprotektyny w kale ≤ 250 mg/kg

Rysunek 33.

Częstość uzyskiwania wyniku stężenia kalprotektyny w kale ≤ 250 mg/kg u chorych w badaniu LUCENT-1

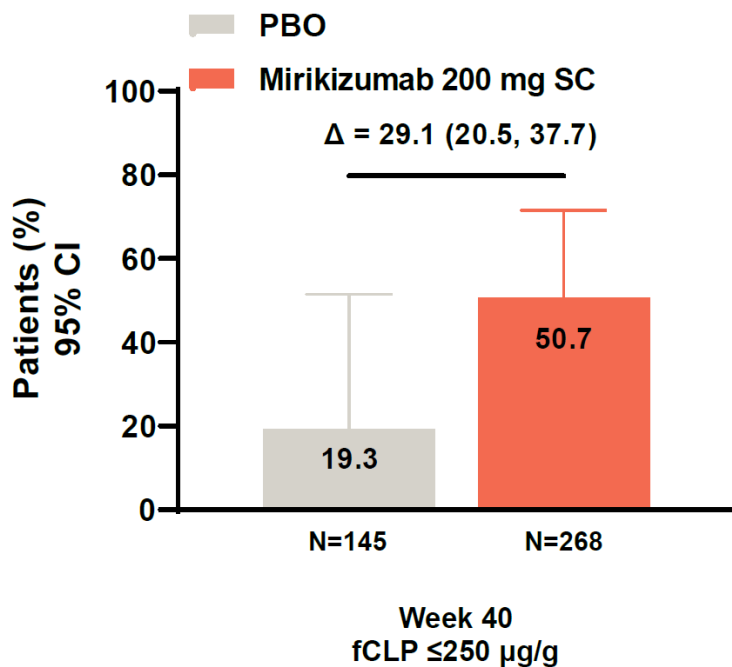
A



Źródło: LUCENT-1 (D'Haens 2023)

Rysunek 34.
Częstość uzyskiwania wyniku stężenia kalprotektyny w kale ≤ 250 mg/kg u chorych w badaniu LUCENT-2

B



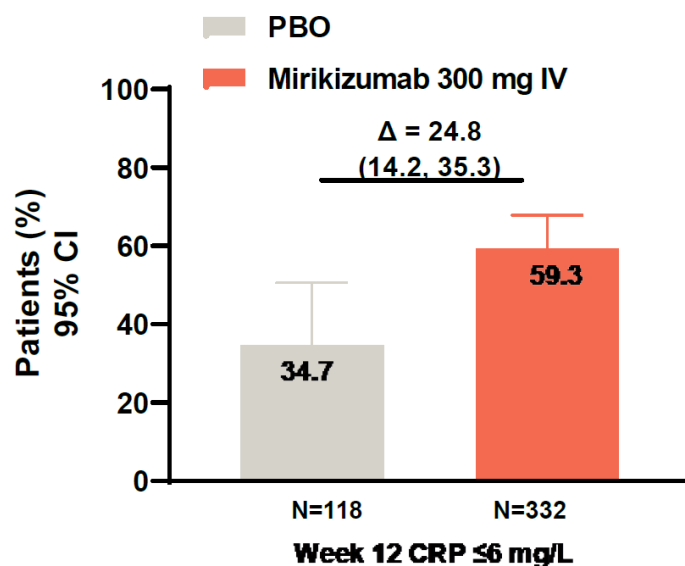
Źródło: LUCENT-2 (D'Haens 2023)

15.6.8. Stężenie białka CRP ≤6 mg/l

Rysunek 35.

Częstość uzyskiwania stężenia białka CRP ≤6 mg/l u chorych w badaniu LUCENT-1

C

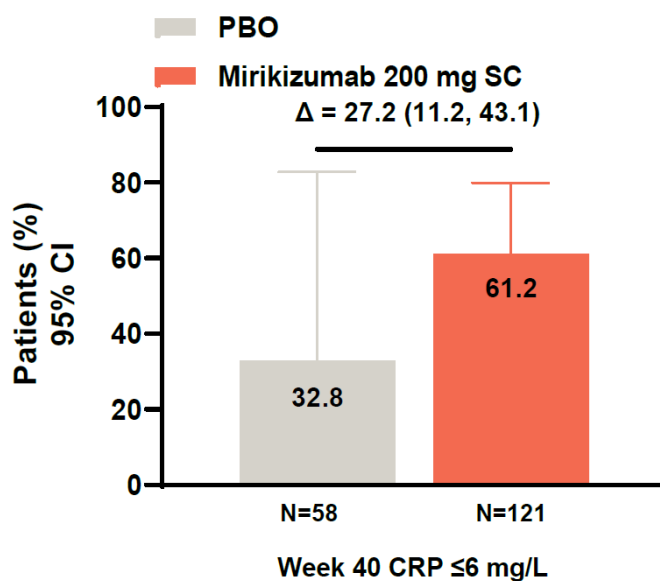


Źródło: LUCENT-1 (D'Haens 2023)

Rysunek 36.

Częstość uzyskiwania stężenia białka CRP ≤6 mg/l u chorych w badaniu LUCENT-2

D

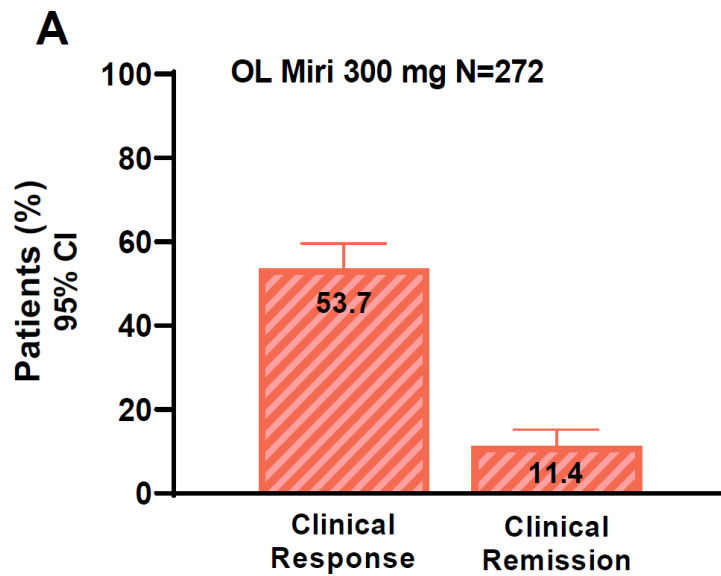


Źródło: LUCENT-2 (D'Haens 2023)

15.6.9. Odpowiedź i remisja kliniczna w fazie przedłużenia indukcji

Rysunek 37.

Odpowiedź i remisja kliniczna u chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie MIRI w 12 tyg. fazy indukcji badania *LUCENT-1* i przystąpili do otwartej fazy przedłużenia indukcji

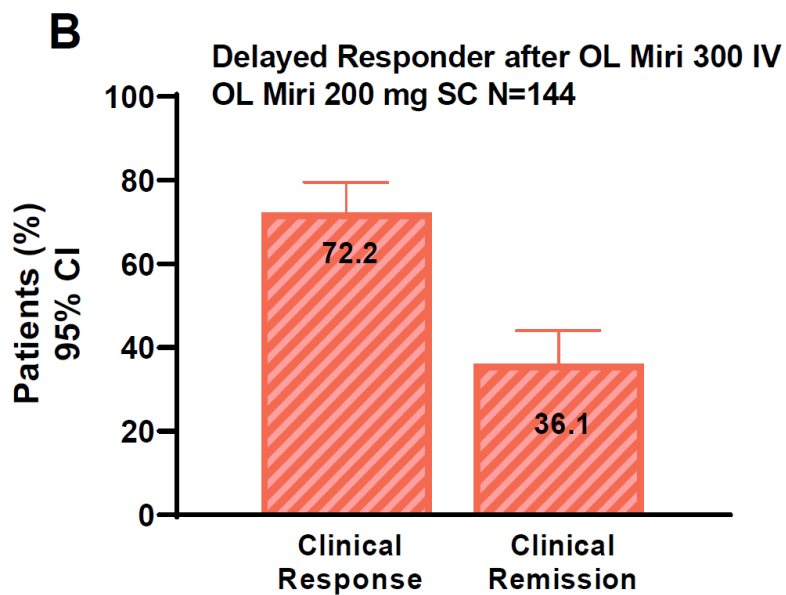


Źródło: *LUCENT-2* (D'Haens 2023)

15.6.10. Odpowiedź i remisja kliniczna w leczeniu podtrzymującym u chorych z opóźnioną odpowiedzią na MIRI

Rysunek 38.

Odpowiedź i remisja kliniczna w 40 tyg. badania *LUCENT-2* u chorych, którzy mieli opóźnioną odpowiedź na leczenie MIRI w otwartej fazie przedłużenia badania

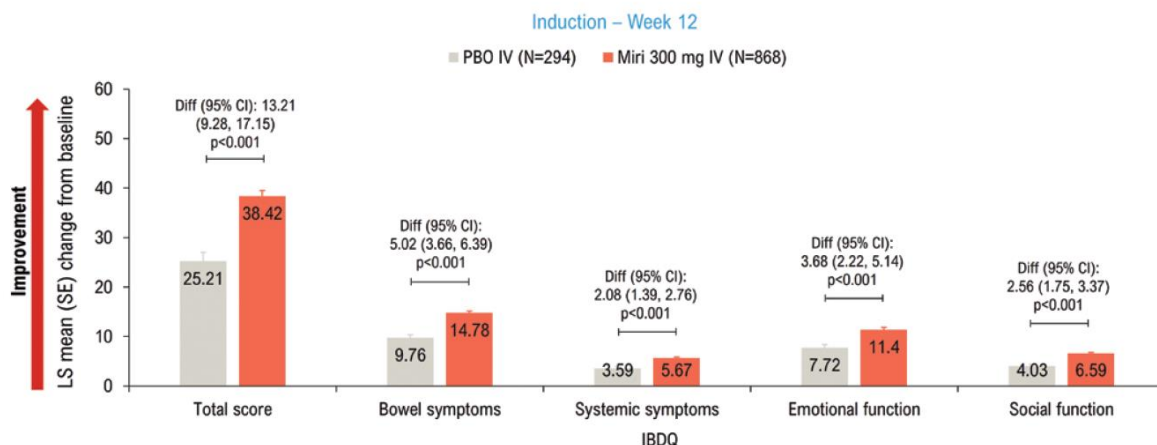


Źródło: *LUCENT-2* (D'Haens 2023)

15.6.11. Jakość życia – wynik kwestionariusza IBDQ

Rysunek 39.

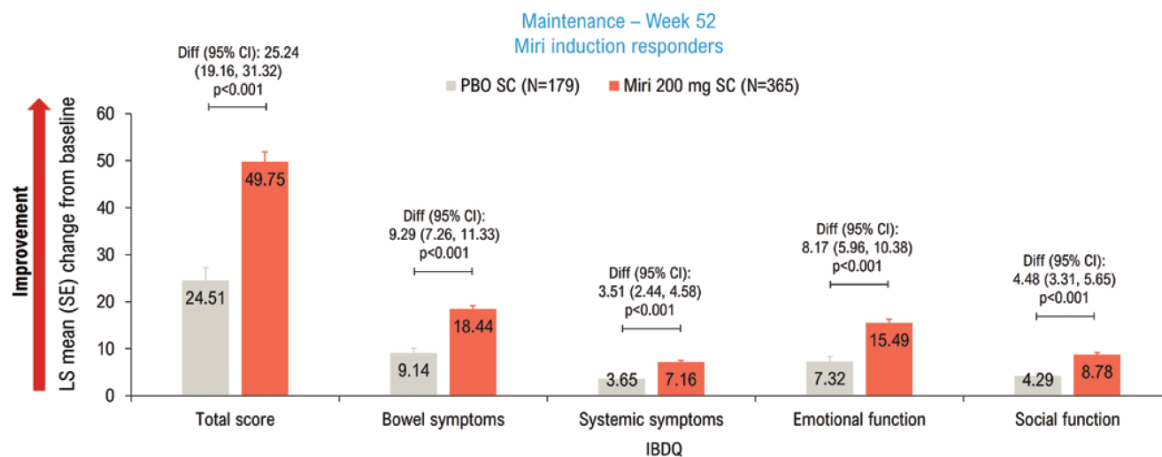
Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu IBDQ (ogółem oraz w domenach) w badaniu LUCENT-1



Źródło: LUCENT-1 (Sands 2023)

Rysunek 40.

Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu IBDQ (ogółem oraz w domenach) w badaniu LUCENT-2

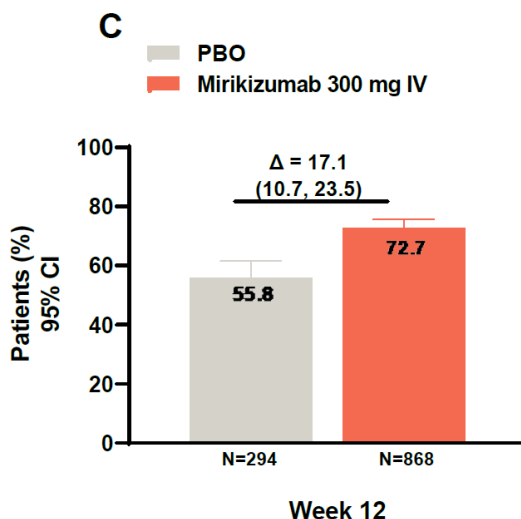


Źródło: LUCENT-2 (Sands 2023)

15.6.12. Jakość życia – odpowiedź na podstawie kwestionariusza IBDQ

Rysunek 41.

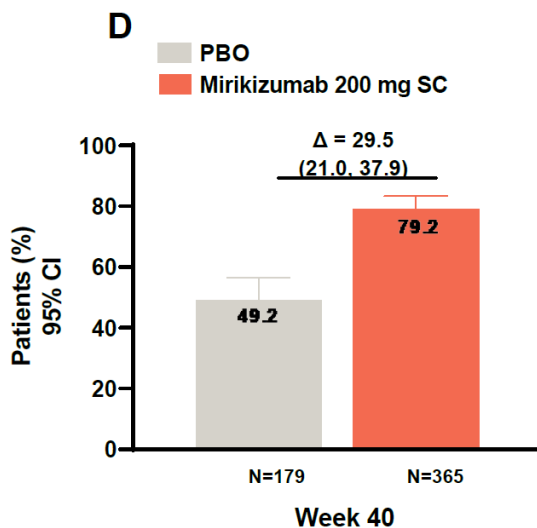
Częstość występowania odpowiedzi na podstawie kwestionariusza IBDQ w badaniu LUCENT-1



Źródło: LUCENT-1 (D'Haens 2023)

Rysunek 42.

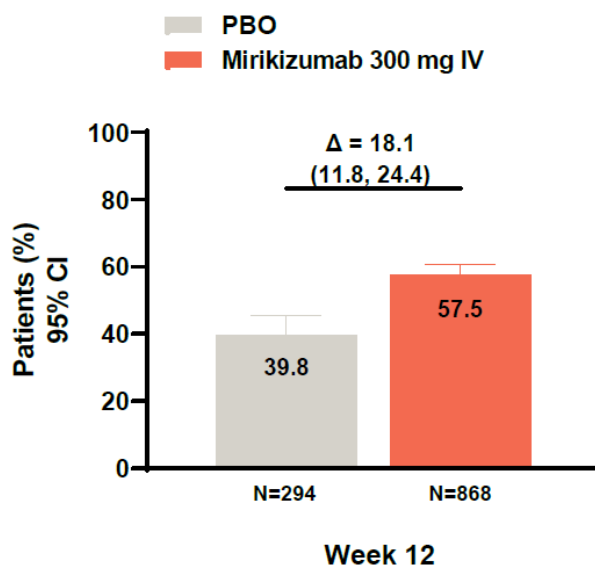
Częstość występowania odpowiedzi na podstawie kwestionariusza IBDQ w badaniu LUCENT-2



Źródło: LUCENT-2 (D'Haens 2023)

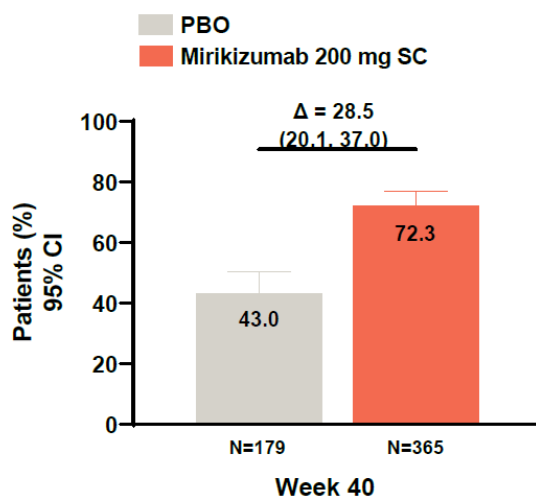
15.6.13. Jakość życia – remisja na podstawie kwestionariusza IBDQ

Rysunek 43.
Częstość występowania remisji na podstawie kwestionariusza IBDQ w badaniu LUCENT-1



Źródło: LUCENT-1 (D'Haens 2023)

Rysunek 44.
Częstość występowania remisji na podstawie kwestionariusza IBDQ w badaniu LUCENT-2

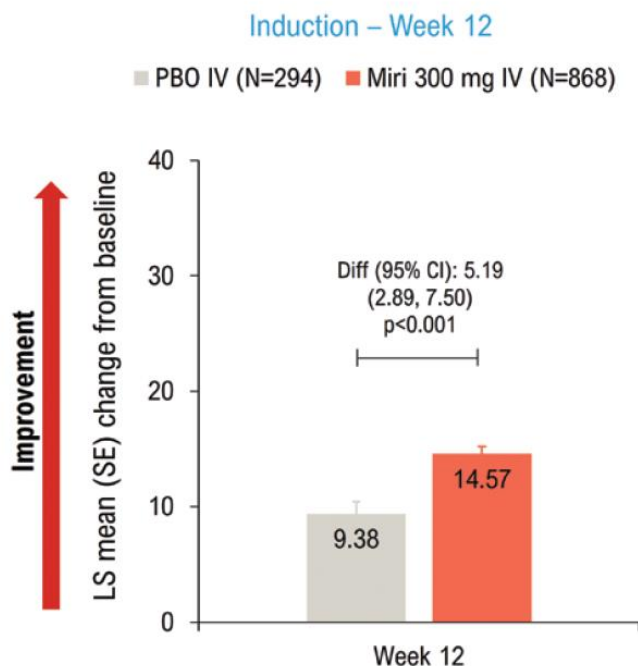


Źródło: LUCENT-2 (D'Haens 2023)

15.6.14. Jakość życia – wynik w skali EQ-5D-5L VAS

Rysunek 45.

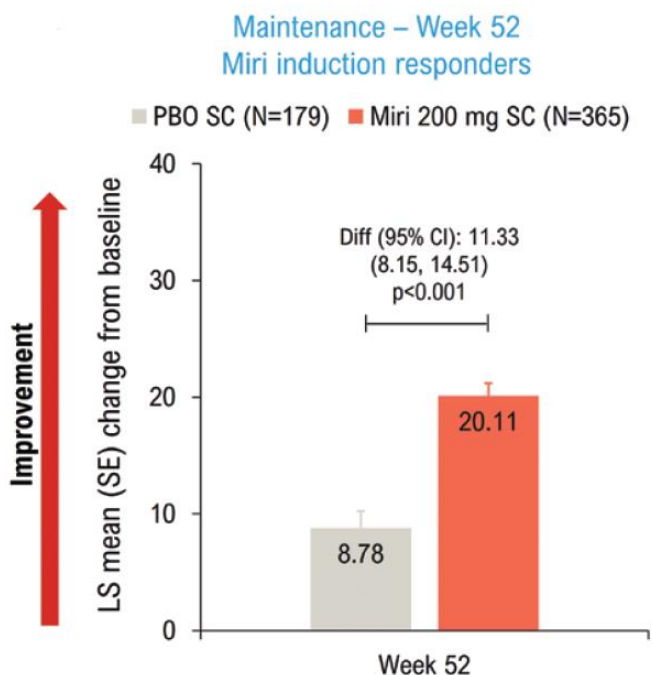
Średnia zmiana wyniku w skali EQ-5D-5L VAS w badaniu LUCENT-1



Źródło: LUCENT-1 (Sands 2023)

Rysunek 46.

Średnia zmiana wyniku w skali EQ-5D-5L VAS w badaniu LUCENT-2

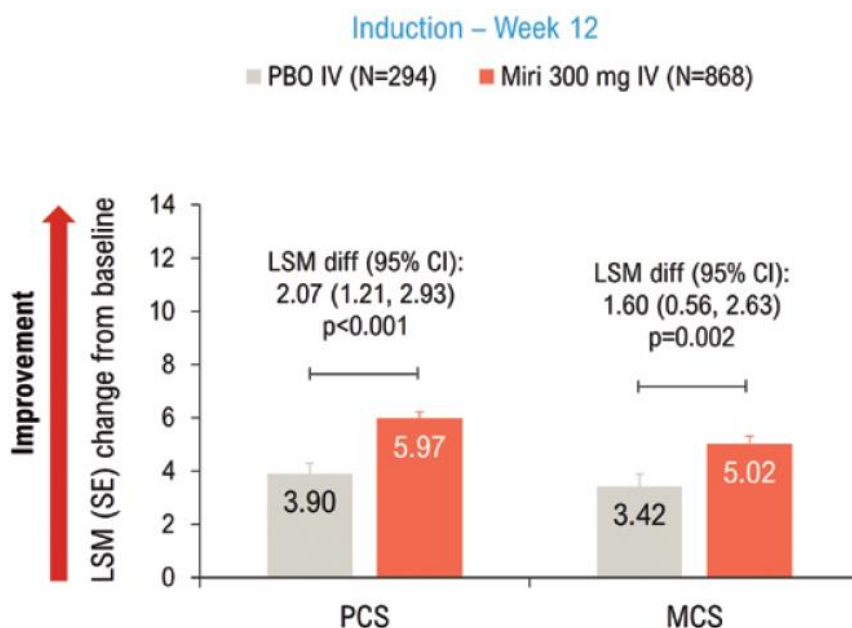


Źródło: LUCENT-2 (Sands 2023)

15.6.15. Jakość życia – wynik kwestionariusza SF-36

Rysunek 47.

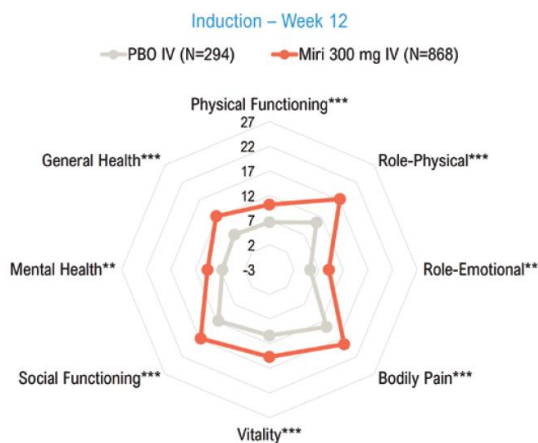
Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu SF-36 (PCS oraz MCS) w badaniu LUCENT-1



Źródło: LUCENT-1 (Sands 2023)

Rysunek 48.

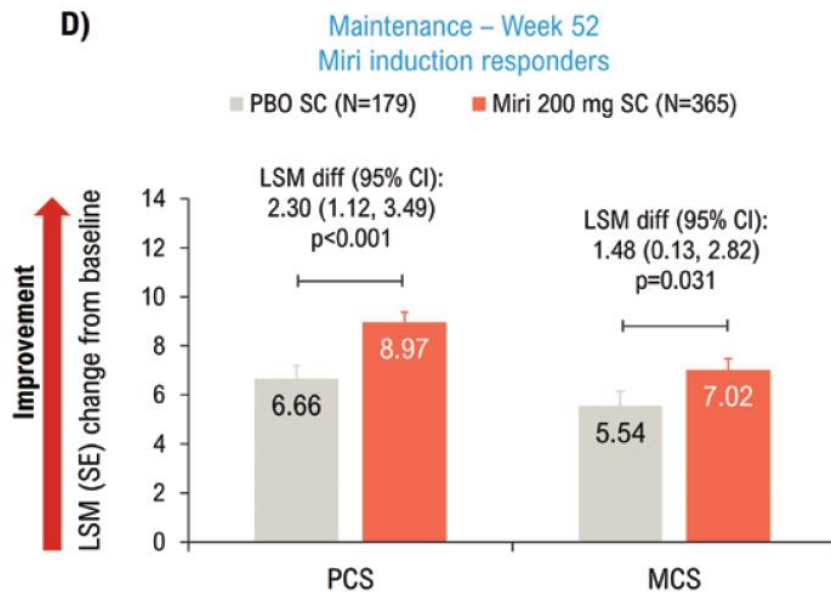
Średnia zmiana wyniku w 8 domenach kwestionariusza SF-36 w badaniu LUCENT-1



** p<0,01; *** p<0,001

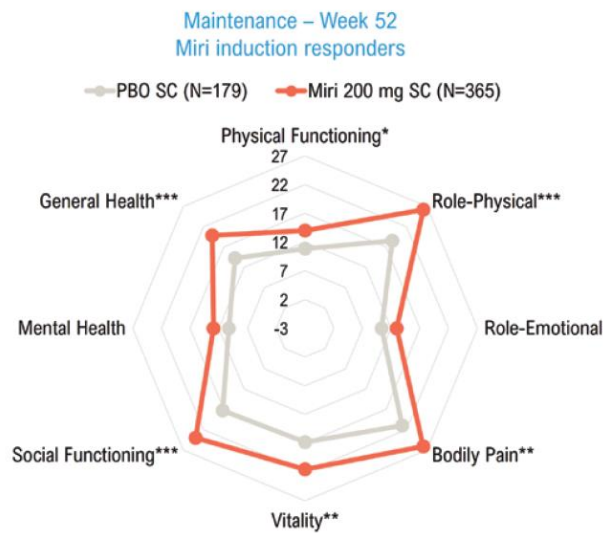
Źródło: LUCENT-1 (Sands 2023)

Rysunek 49.
Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu SF-36 w badaniu LUCENT-2



Źródło: LUCENT-2 (Sands 2023)

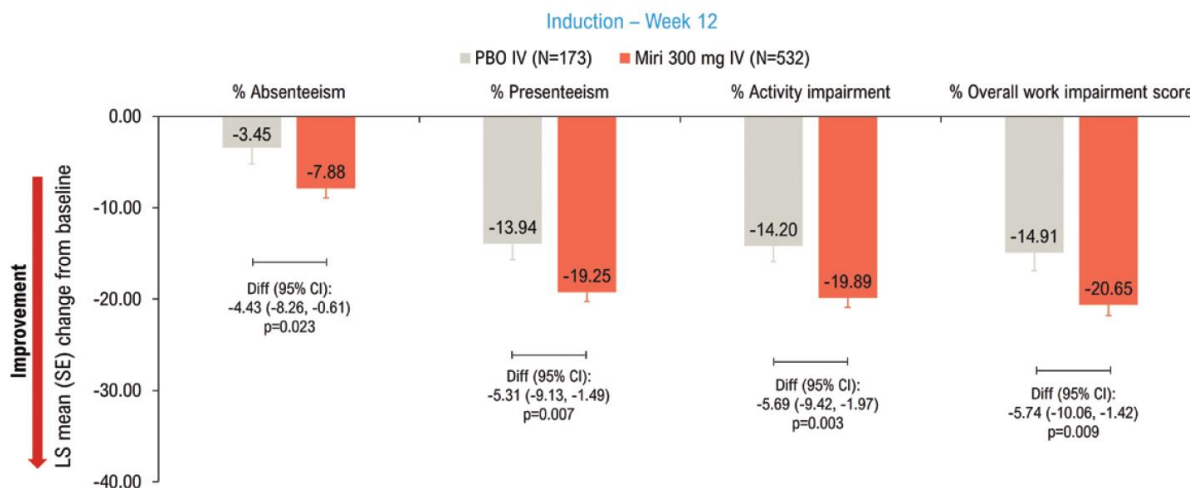
Rysunek 50.
Średnia zmiana wyniku w 8 domenach kwestionariusza SF-36 w badaniu LUCENT-2



* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001
Źródło: LUCENT-2 (Sands 2023)

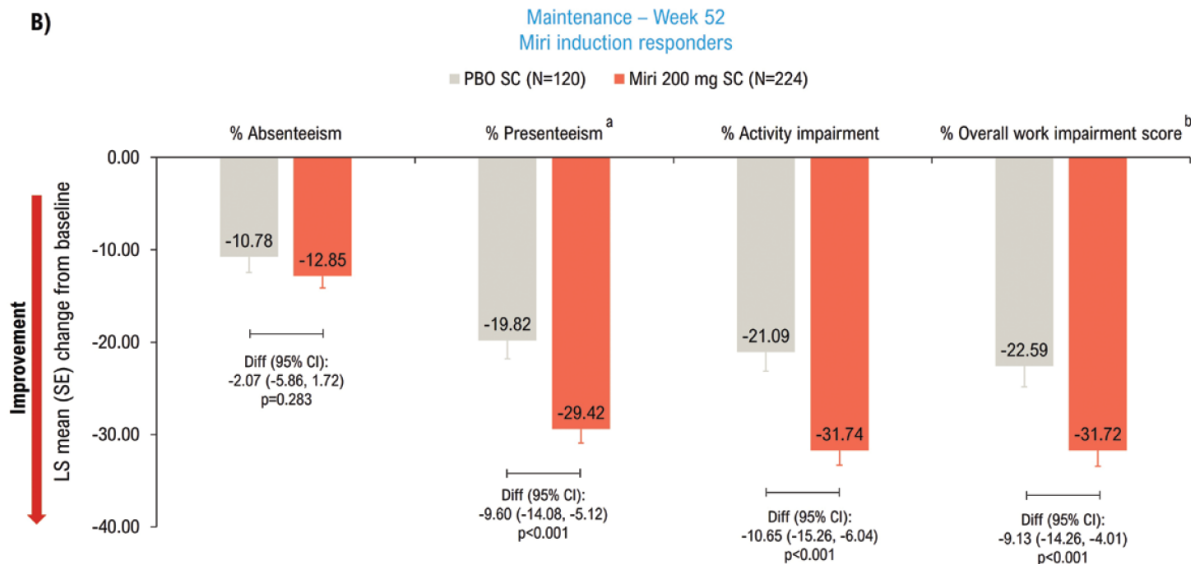
15.6.16. Jakość życia – wynik kwestionariusza WPAI:UC

Rysunek 51.
Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu WPAI:UC w badaniu *LUCENT-1*



Źródło: *LUCENT-1* (Sands 2023)

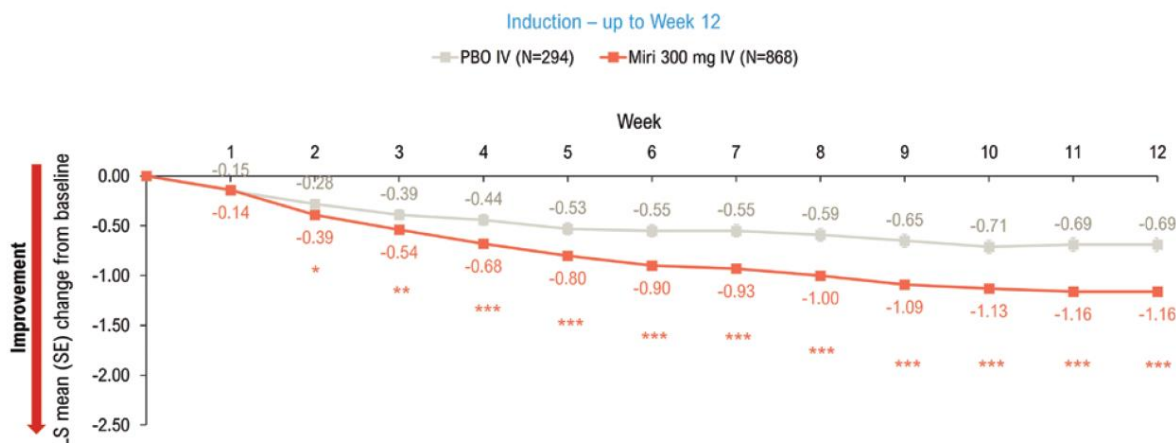
Rysunek 52.
Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu WPAI:UC w badaniu *LUCENT-2*



Źródło: *LUCENT-2* (Sands 2023)

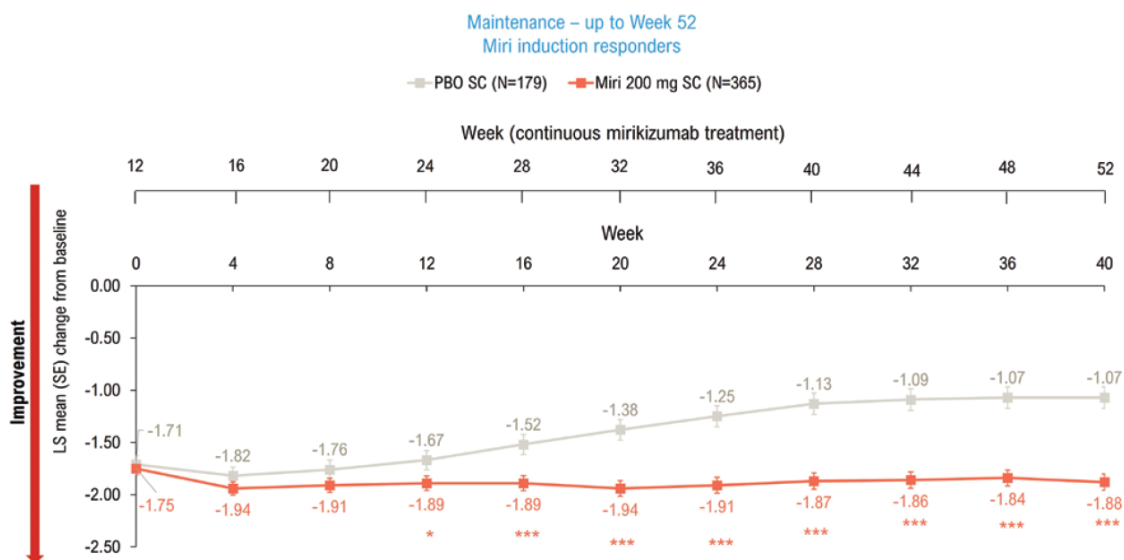
15.6.17. Jakość życia – wynik w skali PGRS i PGRC

Rysunek 53.
Zmiana względem wartości początkowych w skali PGRS w badaniu LUCENT-1



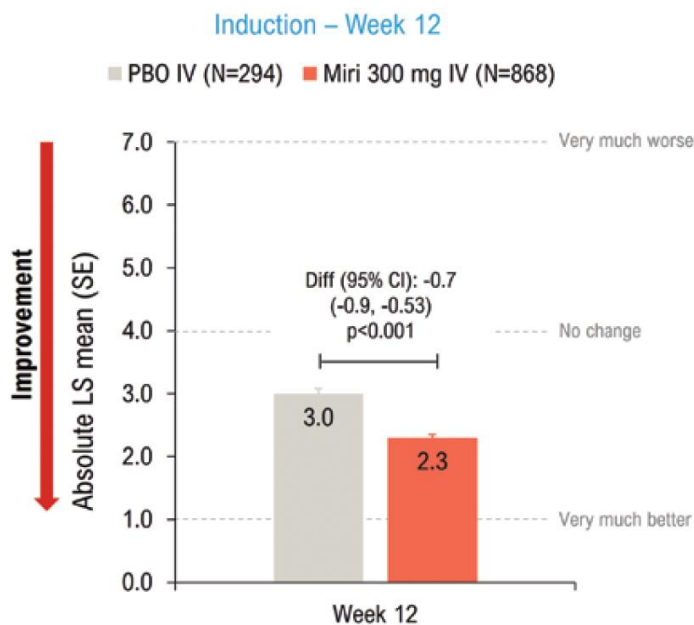
Źródło: LUCENT-1 (Sands 2023)

Rysunek 54.
Zmiana względem wartości początkowych w skali PGRS w badaniu LUCENT-2



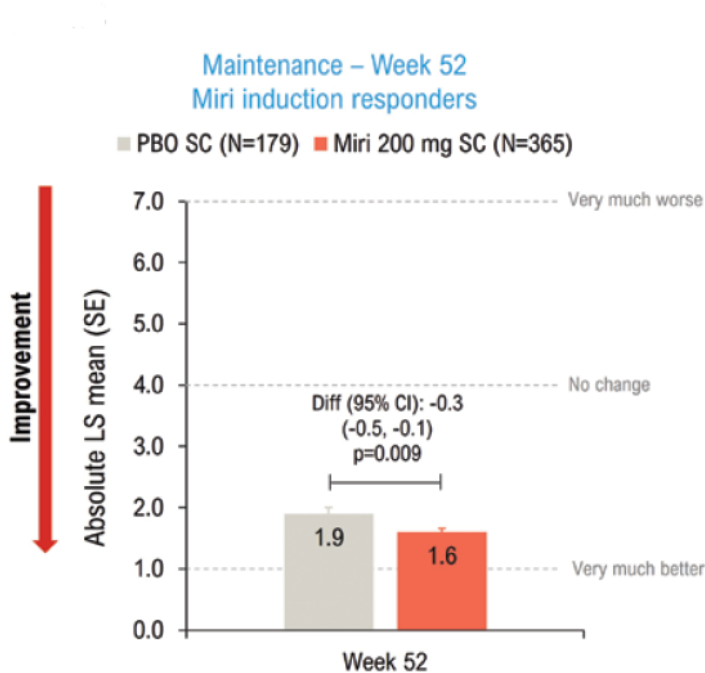
Źródło: LUCENT-2 (Sands 2023)

Rysunek 55.
Rzeczywista zmiana wyniku w skali PGRC w badaniu LUCENT-1



Źródło: LUCENT-1 (Sands 2023)

Rysunek 56.
Rzeczywista zmiana wyniku w skali PGRC w badaniu LUCENT-2



Źródło: LUCENT-2 (Sands 2023)

15.6.18. Analiza mNRI oraz OC dla danych długookresowych (LUCENT-3)

Rysunek 57

Wyniki skuteczności w 104 tyg. dla chorych z odpowiedzią i chorych z remisją w 52 tyg. z badania LUCENT-3 (analiza mNRI)

Endpoint*	W52 Subgroup (N)	Treatment Discontinuation, n (%)	Sporadic Missing, n (%) ^a	Response, % ^b	Response, 95% CI ^c
Alternative clinical remission	Responder (239)	23 (9.6)	32 (13.4)	63.3	57.0, 69.6
	Remitter (154)	14 (9.1)	20 (13.0)	76.1	69.1, 83.1
Clinical remission	Responder (239)	23 (9.6)	32 (13.4)	62.8	56.4, 69.1
	Remitter (154)	14 (9.1)	20 (13.0)	76.1	69.1, 83.1
Clinical response	Responder (239)	23 (9.6)	32 (13.4)	87.2	82.8, 91.6
	Remitter (154)	14 (9.1)	20 (13.0)	89.0	83.8, 94.1
CSF remission	Responder (239)	23 (9.6)	32 (13.4)	61.4	55.0, 67.7
	Remitter (154)	14 (9.1)	20 (13.0)	74.7	67.6, 81.9
Symptomatic remission	Responder (239)	23 (9.6)	32 (13.4)	79.2	73.8, 84.7
	Remitter (154)	14 (9.1)	20 (13.0)	85.9	80.2, 91.7
Endoscopic remission	Responder (239)	23 (9.6)	5 (2.1)	66.8	60.8, 72.9
	Remitter (154)	14 (9.1)	4 (2.6)	79.5	73.0, 85.9
HEMI	Responder (239)	23 (9.6)	13 (5.4)	57.1	50.8, 63.5
	Remitter (154)	14 (9.1)	9 (5.8)	71.2	63.9, 78.5
HEMR	Responder (239)	23 (9.6)	13 (5.4)	51.6	45.1, 58.1
	Remitter (154)	14 (9.1)	9 (5.8)	63.9	56.2, 71.6
Bowel urgency CMI	Responder (224)	22 (9.8)	29 (12.9)	77.8	72.1, 83.6
	Remitter (147)	14 (9.5)	18 (12.2)	77.5	70.3, 84.7
Bowel urgency Remission	Responder (239)	23 (9.6)	33 (13.8)	58.6	51.7, 65.4
	Remitter (154)	14 (9.1)	20 (13.0)	59.8	51.6, 68.0

Abbreviations: CI = confidence interval; CMI = clinically meaningful improvement; CSF = corticosteroid free; HEMI = histologic-endoscopic mucosal improvement; HEMR = histologic-endoscopic mucosal remission; mNRI = modified NRI; NRI = nonresponder imputation. Multiple imputation with 100 imputed data sets was used for patients sporadically missing the endpoint data.

* See manuscript section Methods – Outcome Measures for specific endpoint definitions.

^a Sporadic missing is defined as patients who are missing data needed to assess the endpoint due to reasons other than treatment discontinuation.

^b Percentage of response is calculated using Rubin's rules to combine multiple imputation datasets.

^c Confidence intervals are constructed using Rubin's rules to combine multiple imputation datasets. Standard errors for each imputed dataset are calculated using the asymptotic method, without continuity correction.

Źródło: Sands 2024

Rysunek 58

Remisja kliniczna, odpowiedź kliniczna i remisja objawowa w 104. tygodniu u chorych z odpowiedzią w 52. tygodniu w badaniu LUCENT-3 – chorzy, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję (analiza NRI, mNRI, OC)

Endpoint	W52 Subgroup (N)	NRI n (%) [95% CI] ^a	mNRI ^{b,c} (%) ^d [95% CI] ^e	OC n/N (%) [95% CI] ^a
Clinical remission	Responder (81)	28 (34.6) [25.1, 45.4]	45.4 (33.9, 56.9)	28/60 (46.7) [34.6, 59.1]
Clinical response	Responder (81)	55 (67.9) [57.1, 77.1]	81.9 (72.8, 91.0)	55/60 (91.7) [81.9, 96.4]
Symptomatic remission	Responder (81)	51 (63.0) [52.1, 72.7]	76.5 (66.7, 86.3)	51/60 (85.0) [73.9, 91.9]

The modified intent-to-treat population was used with mNRI methods for missing data. Responders: $\geq 30\%$ and 2-point decrease from baseline in the composite clinical endpoint of the sum of ES, SF, and RB subscores, and RB=0 or 1, or ≥ 1 pt decrease from baseline. Remitters: MMS SF=0 or SF=1 with ≥ 1 -point decrease from baseline; RB=0; ES=0 or 1. Symptomatic remission: SF=0 or SF=1 with ≥ 1 -point decrease in MMS from baseline; RB=0. Sporadic missing is defined as patients who are missing data needed to assess the endpoint due to reasons other than treatment discontinuation. For mNRI, multiple imputation with 100 imputed data sets was used for patients sporadically missing the endpoint data.

Abbreviations: CI = confidence interval; ES = endoscopic subscore; MMS=modified Mayo score; mNRI = modified NRI; NRI = nonresponder imputation; OC = observed case; RB = rectal bleeding; SF = stool frequency.

^a Response confidence intervals are constructed using Wilson method, without continuity correction.

^b Because multiple imputation uses multiple estimates, there is no end result of number of patients in the analyses for mNRI, but rather the estimated proportion from the model.

^c Clinical remission, clinical response, and symptomatic remission missing data, n (%): Treatment discontinuation = 8 (9.9%); Sporadic missing = 13 (16.0%) each.

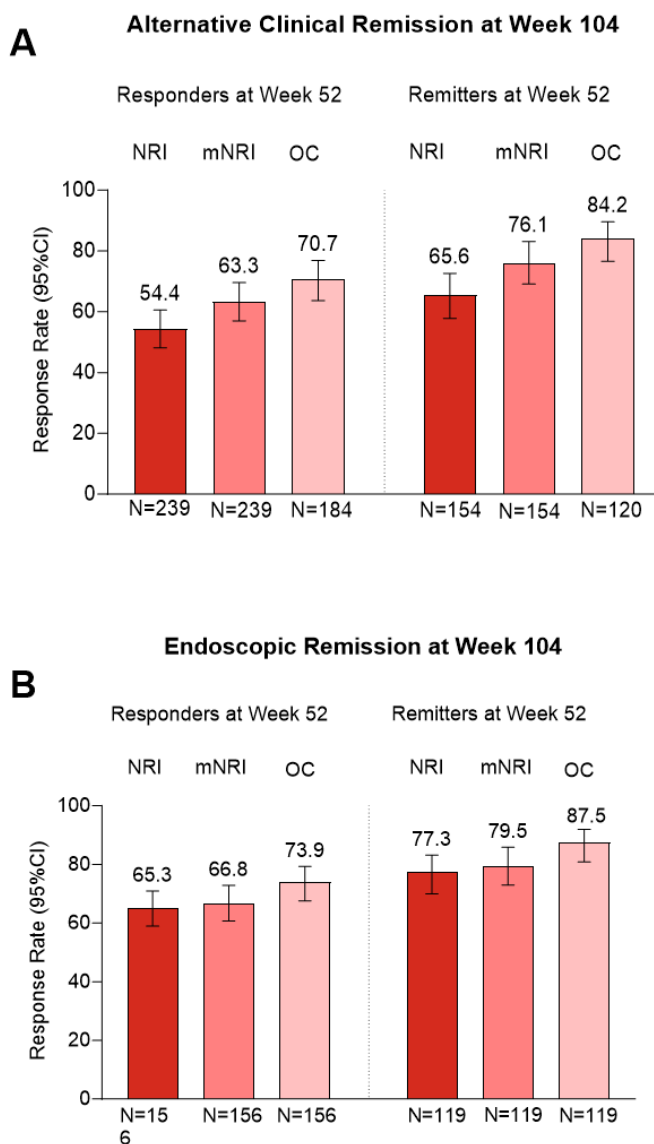
^d Percentage of response is calculated using Rubin's rules to combine multiple imputation datasets.

^e Confidence intervals are constructed using Rubin's rules to combine multiple imputation datasets. Standard errors for each imputed dataset are calculated using the asymptotic method, without continuity correction.

Źródło: Sands 2024

Rysunek 59

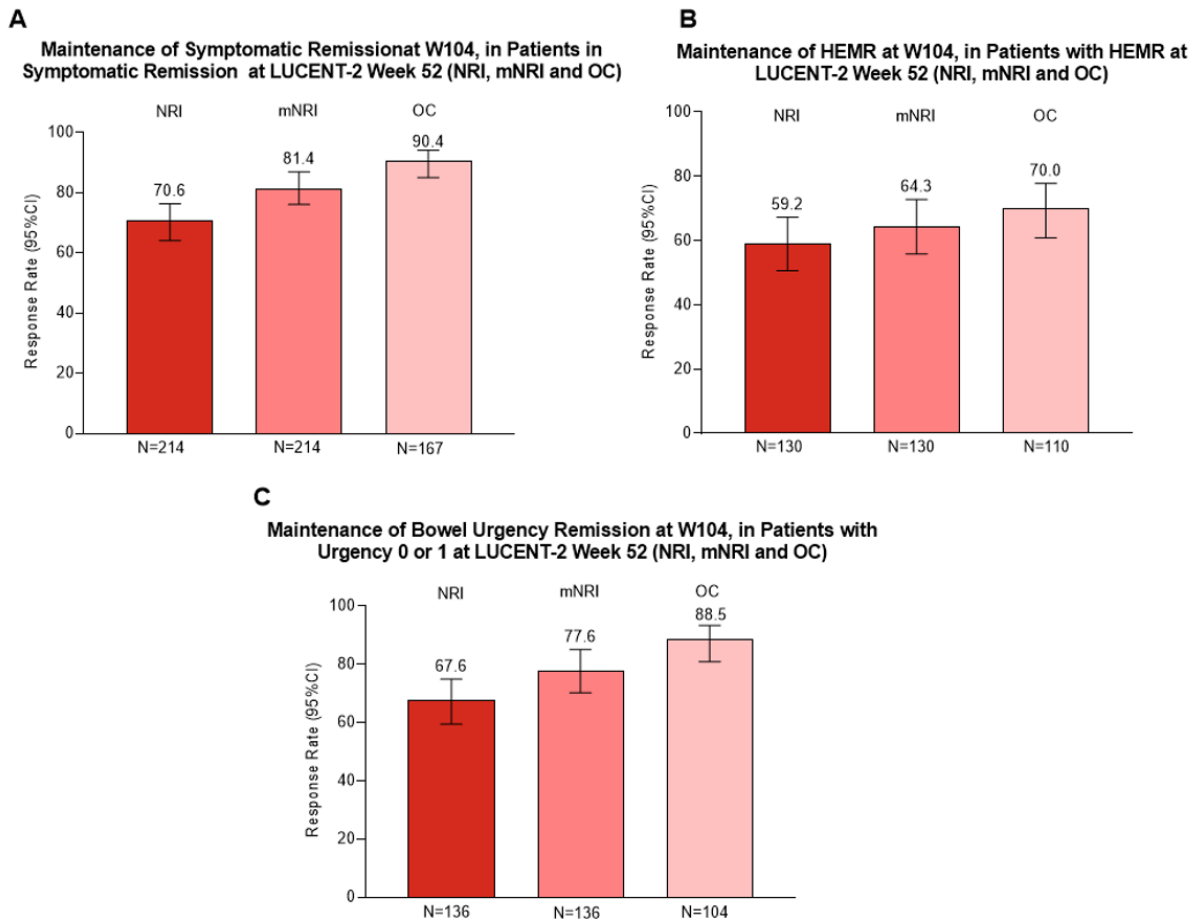
Zastępcza remisja kliniczna oraz endoskopowa remisja kliniczna w 104. tyg. badania LUCENT-3 u chorych z odpowiedzią lub remisją kliniczną w 52. tyg. w badaniu LUCENT-2, w zależności od użytej analizy statystycznej danych utraconych (analiza NRI, mNRI, OC)



Źródło: Sands 2024

Rysunek 60

Utrzymująca się remisja objawowa, HEMR oraz remisja nasilenia naglącego parcia na stolec w 104 tyg. (badanie LUCENT-3) u chorych, u których raportowano dany punkt końcowy w 52. tyg. w badaniu LUCENT-2 (analiza NRI, mNRI, OC)



Źródło: Sands 2024

Tabela 148.

Poprawa (o $\geq 30\%$) w ocenie bólu brzucha w grupie chorych, którzy odpowiedzieli na indukcję z badania LUCENT-3 (analiza OC)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	Punkt końcowy	MIRI	
				n (%)	N
Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję					
LUCENT-2 (Sands 2024)	104	Chorzy z początkowym wynikiem bólu brzucha w skali NRS ≥ 3 pkt	Poprawa $\geq 30\%$ w ocenie bólu brzucha	168 (96,0)	175
		Chorzy z odpowiedzią w 52. tyg.		157 (96,9)	162

Tabela 149.

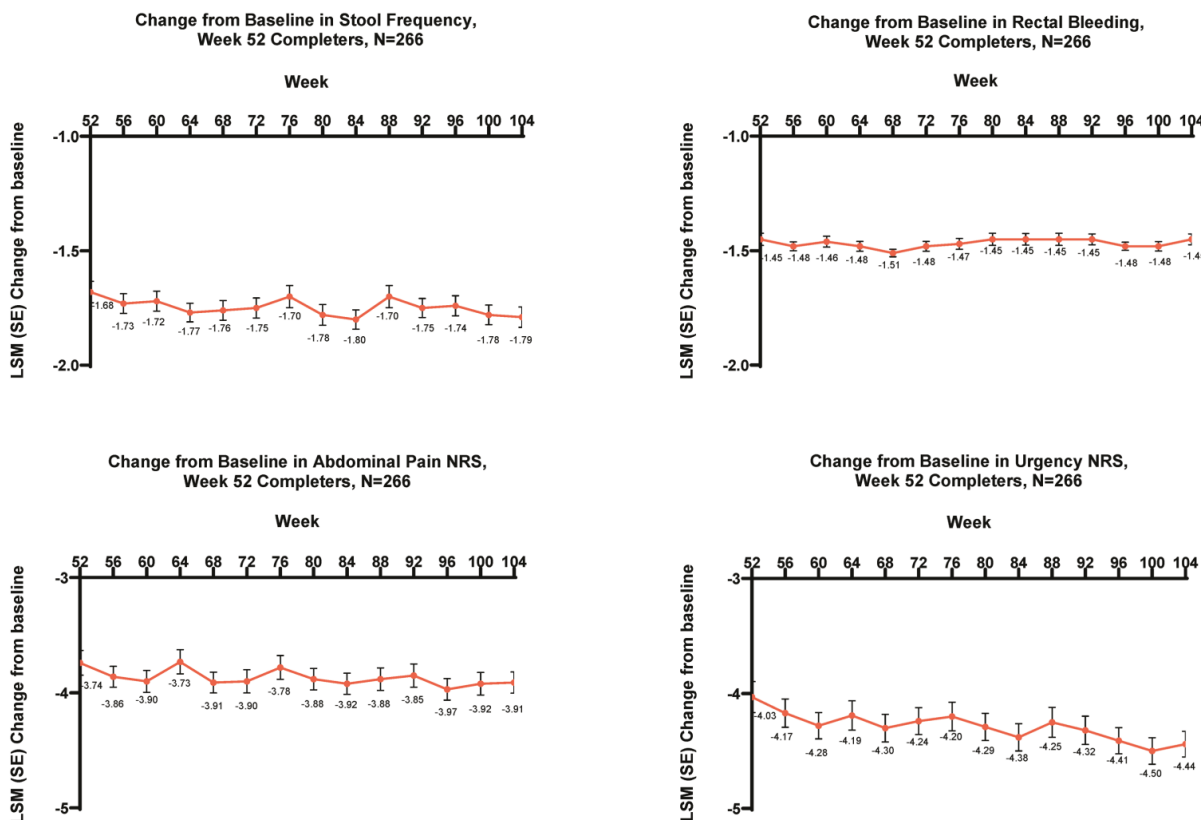
Remisja na podstawie kwestionariusza IBDQ, odpowiedź na podstawie kwestionariusza IBDQ u chorych z badania *LUCENT-3* (analiza OC)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Grupa chorych	Podgrupa	Punkt końcowy	MIRI	
					n (%)	N
Chorzy ogółem						
<i>LUCENT-2</i> (Sands 2024)	104	Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję (ang. <i>induction responders</i>)	Chorzy z odpowiedzią w 52. tyg.	Remisja na podstawie IBDQ	187 (89,0)	210
				Odpowiedź na podstawie IBDQ	194 (92,8)	209
			Chorzy z remisją w 52. tyg.	Remisja na podstawie IBDQ	124 (91,2)	136
				Odpowiedź na podstawie IBDQ	128 (94,8)	135
		Chorzy, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję (ang. <i>extended induction</i>)	Ogółem	Remisja na podstawie IBDQ	78 (85,7)	91
				Odpowiedź na podstawie IBDQ	83 (93,3)	89

15.6.19. Ocena objawów w badaniu LUCENT-3

Rysunek 61

Zmiana w częstości wypróżniania, krwawienia z odbytu, bólu brzucha w skali NRS oraz nasilenia naglącego parcia na stolec w skali UNRS względem wartości początkowych w okresie obserwacji od 52. do 104. tyg. – badanie LUCENT-3



Źródło: Sands 2024

15.6.20. Zależność między klinicznie istotną poprawą lub remisją nasilenia naglącego parcia na stolec a zmianą wyniku w kwestionariuszu WPAI:UC i skali UNRS w badaniu Long 2024

Rysunek 62

Zmiana wyniku w kwestionariuszu WPAI:UC i skali UNRS względem wartości początkowych u chorych z/bez istotnej klinicznie poprawy nasilenia naglącego parcia na stolec w badaniu *LUCENT-1* i *LUCENT-2*

BU CMI				
LSM (SE) change from baseline in QoL measures	BU CMI – Week 12		LSM difference (95% CI)	P-value
	Yes (N = 484)	No (N = 603)		
WPAI:UC^b				
% Absenteeism	-10.18 (1.443)	-3.94 (1.256)	-6.245 (-9.719, -2.772)	.0004
% Presenteeism ^c	-25.66 (1.350)	-10.90 (1.180)	-14.764 (-18.010, -11.519)	<.0001
% Activity impairment	-28.52 (1.317)	-10.29 (1.125)	-18.228 (-21.376, -15.080)	<.0001
% Overall work impairment score ^d	-26.48 (1.538)	-12.14 (1.345)	-14.343 (-18.041, -10.644)	<.0001
Fatigue NRS	-3.16 (0.095)	-0.73 (0.080)	-2.435 (-2.661, -2.208)	<.0001
Abdominal Pain NRS	-3.46 (0.087)	-1.00 (0.073)	-2.460 (-2.668, -2.252)	<.0001
LSM (SE) change from baseline in QoL measures	BU CMI – Week 52		LSM difference (95% CI)	P-value
	Yes (N = 291)	No (N = 217)		
WPAI:UC^b				
% Absenteeism	-13.87 (1.364)	-10.59 (1.453)	-3.279 (-7.164, 0.606)	.0978
% Presenteeism ^c	-32.92 (1.476)	-17.26 (1.611)	-15.654 (-19.931, -11.377)	<.0001
% Activity impairment	-35.11 (1.513)	-18.76 (1.646)	-16.345 (-20.714, -11.975)	<.0001
% Overall work impairment score ^d	-35.03 (1.717)	-19.77 (1.873)	-15.258 (-20.222, -10.294)	<.0001
Fatigue NRS	-3.73 (0.132)	-1.06 (0.142)	-2.668 (-3.045, -2.291)	<.0001
Abdominal Pain NRS	-4.07 (0.113)	-1.33 (0.122)	-2.740 (-3.064, -2.415)	<.0001

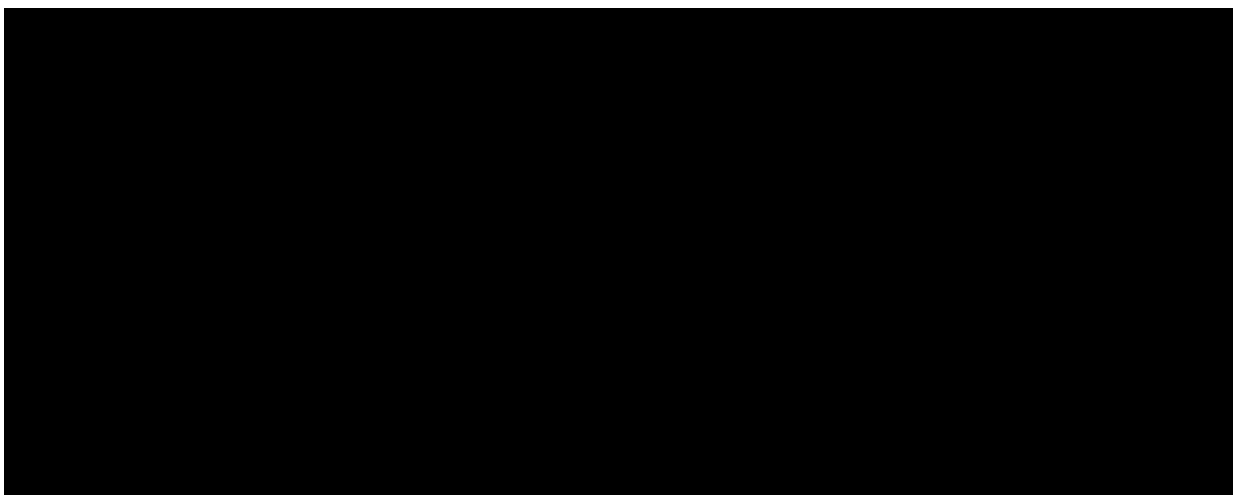
Źródło: Long 2024

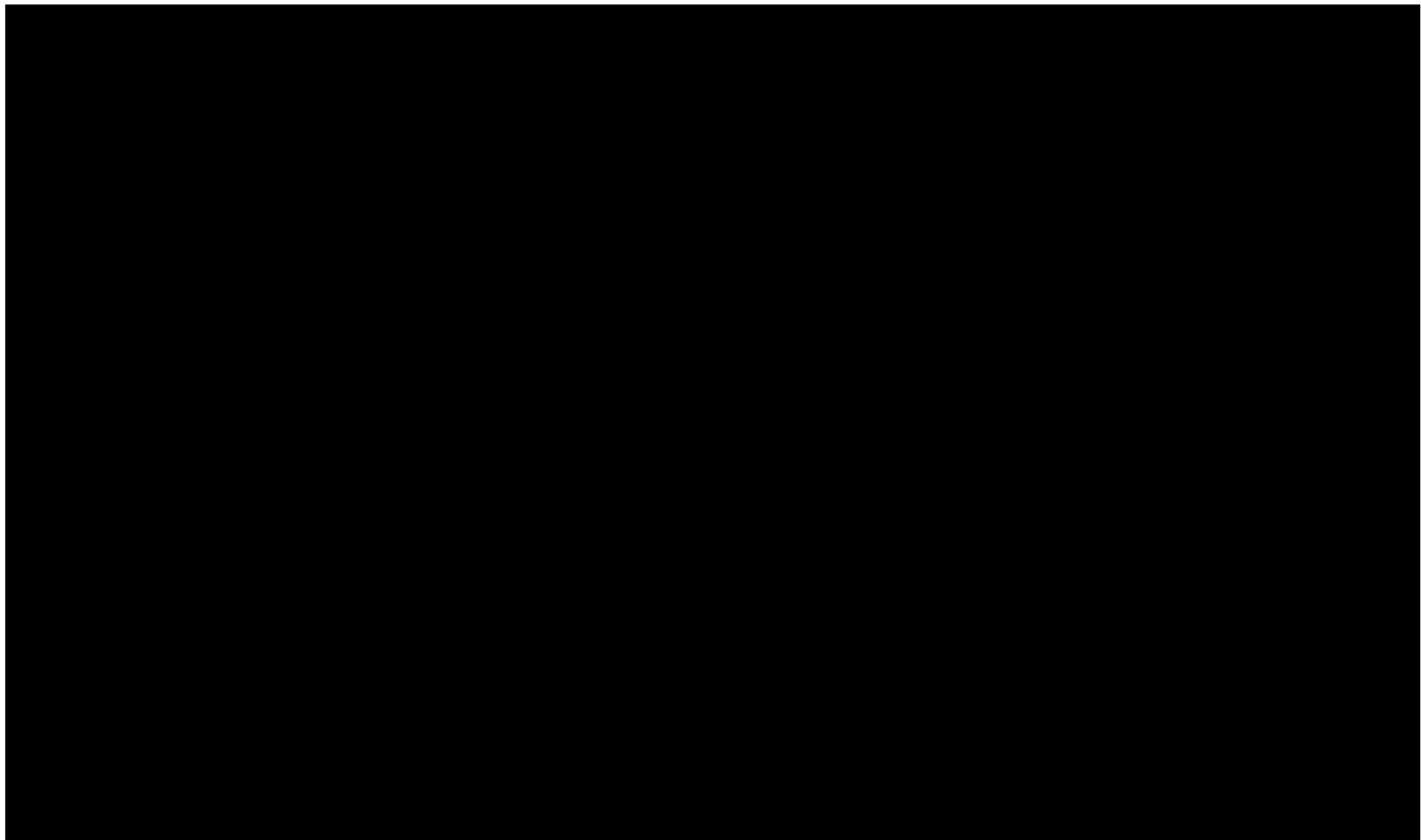
Rysunek 63

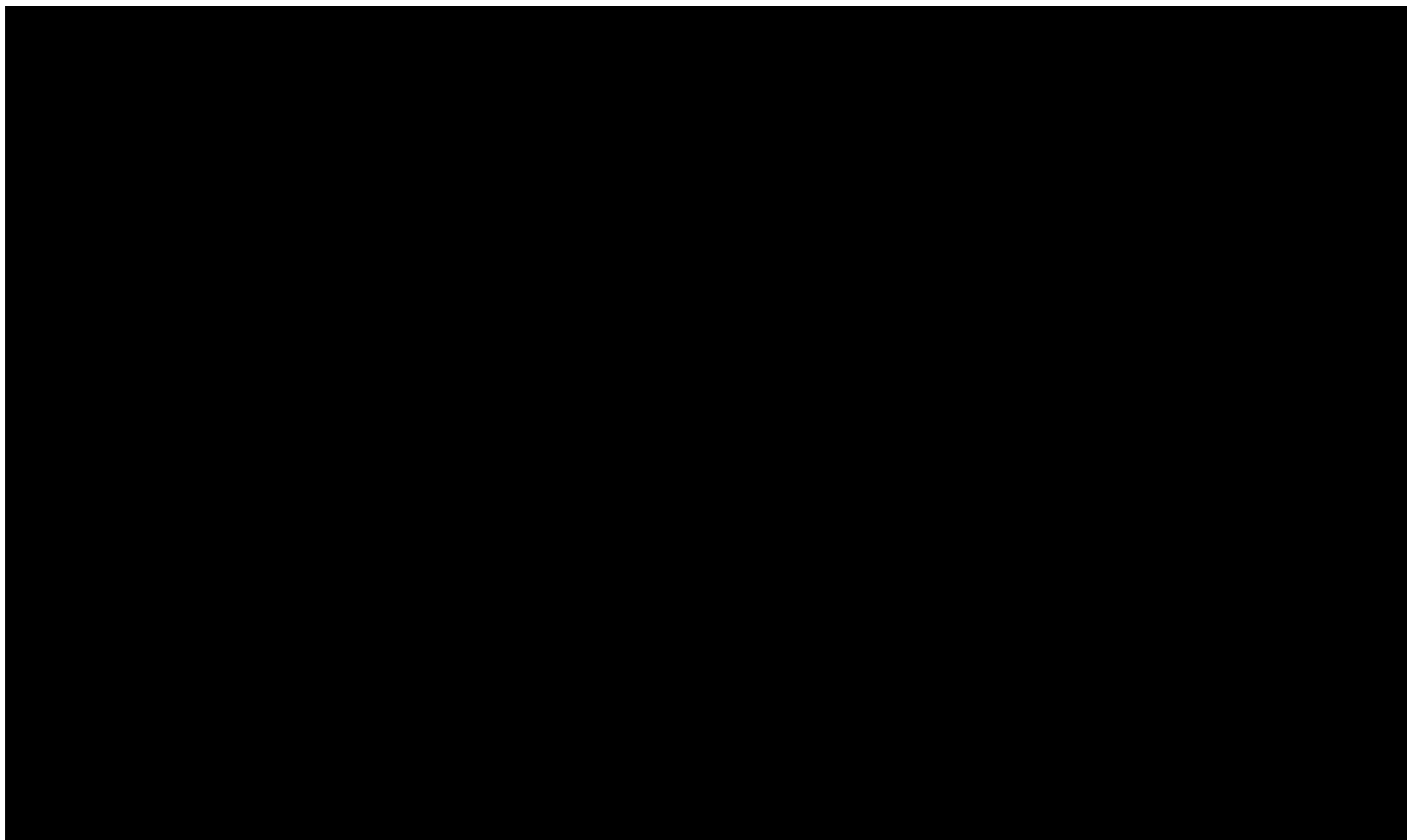
Zmiana wyniku w kwestionariuszu WPAI:UC i skali UNRS względem wartości początkowych u chorych z/bez remisji nasilenia naglącego parcia na stolec w badaniu *LUCENT-1* i *LUCENT-2*

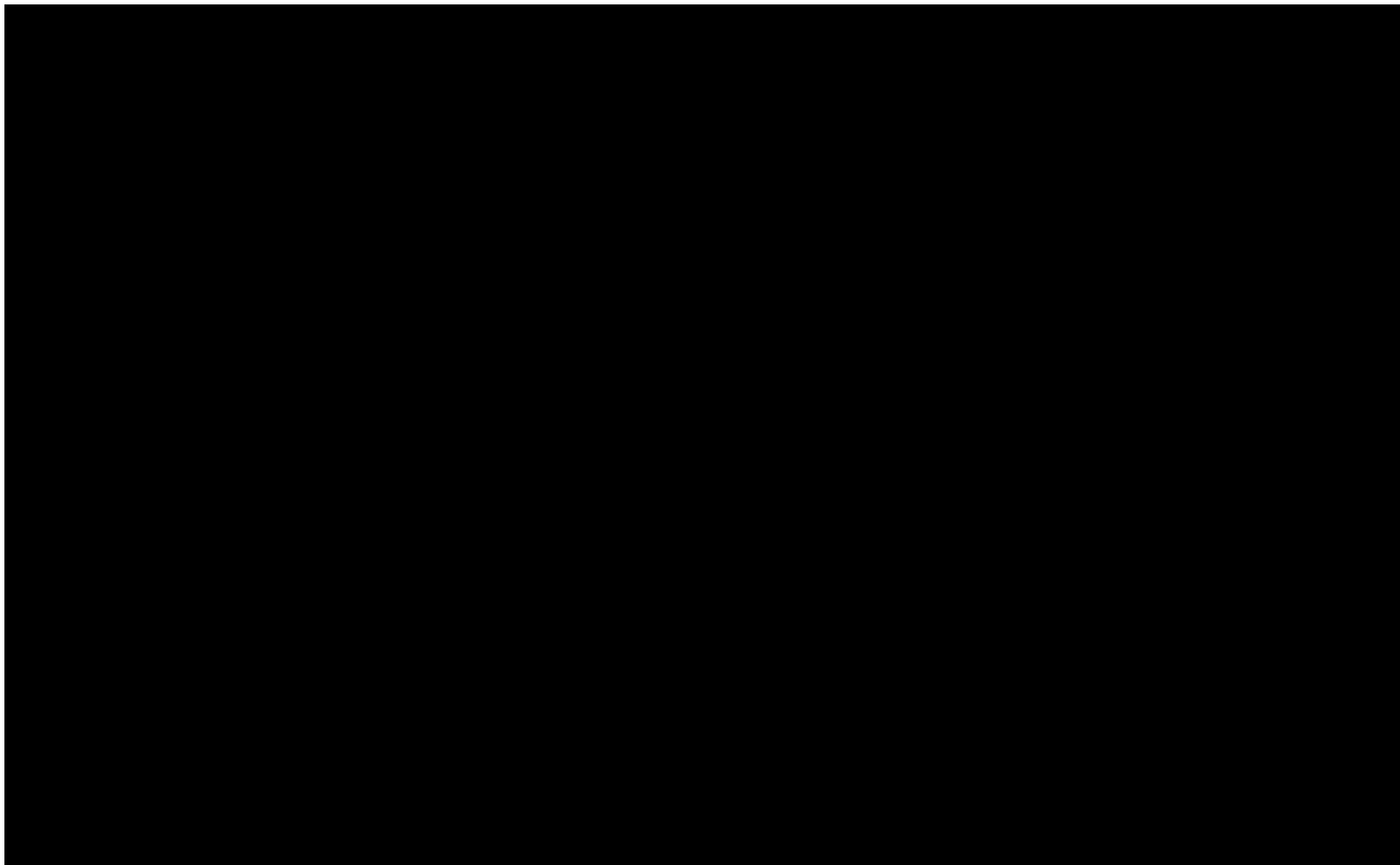
BU remission				
LSM (SE) change from baseline in QoL measures	BU remission – Week 12		LSM difference (95% CI)	P-value
	Yes (N = 213)	No (N = 874)		
WPAI:UC^b				
% Absenteeism	-12.04 (2.020)	-5.28 (1.093)	-6.755 (-10.979, -2.531)	.0018
% Presenteeism ^c	-30.50 (1.867)	-13.79 (1.041)	-16.716 (-20.643, -12.789)	<.0001
% Activity impairment	-34.39 (1.906)	-14.11 (1.000)	-20.282 (-24.256, -16.307)	<.0001
% Overall work impairment score ^d	-32.40 (2.109)	-14.65 (1.173)	-17.753 (-22.193, -13.314)	<.0001
Fatigue NRS	-3.85 (0.144)	-1.27 (0.073)	-2.576 (-2.877, -2.276)	<.0001
Abdominal Pain NRS	-4.12 (0.133)	-1.55 (0.068)	-2.573 (-2.850, -2.296)	<.0001
LSM (SE) change from baseline in QoL measures	BU remission – Week 52		LSM difference (95% CI)	P-value
	Yes (N = 187)	No (N = 321)		
WPAI:UC^b				
% Absenteeism	-15.55 (1.704)	-10.74 (1.210)	-4.813 (-8.872, -0.755)	.0203
% Presenteeism ^c	-36.03 (1.830)	-20.33 (1.347)	-15.702 (-20.114, -11.289)	<.0001
% Activity impairment	-38.70 (1.894)	-22.01 (1.364)	-16.695 (-21.221, -12.169)	<.0001
% Overall work impairment score ^d	-39.66 (2.084)	-21.89 (1.535)	-17.765 (-22.794, -12.736)	<.0001
Fatigue NRS	-4.19 (0.163)	-1.61 (0.120)	-2.581 (-2.970, -2.192)	<.0001
Abdominal Pain NRS	-4.52 (0.142)	-1.90 (0.104)	-2.629 (-2.966, -2.291)	<.0001

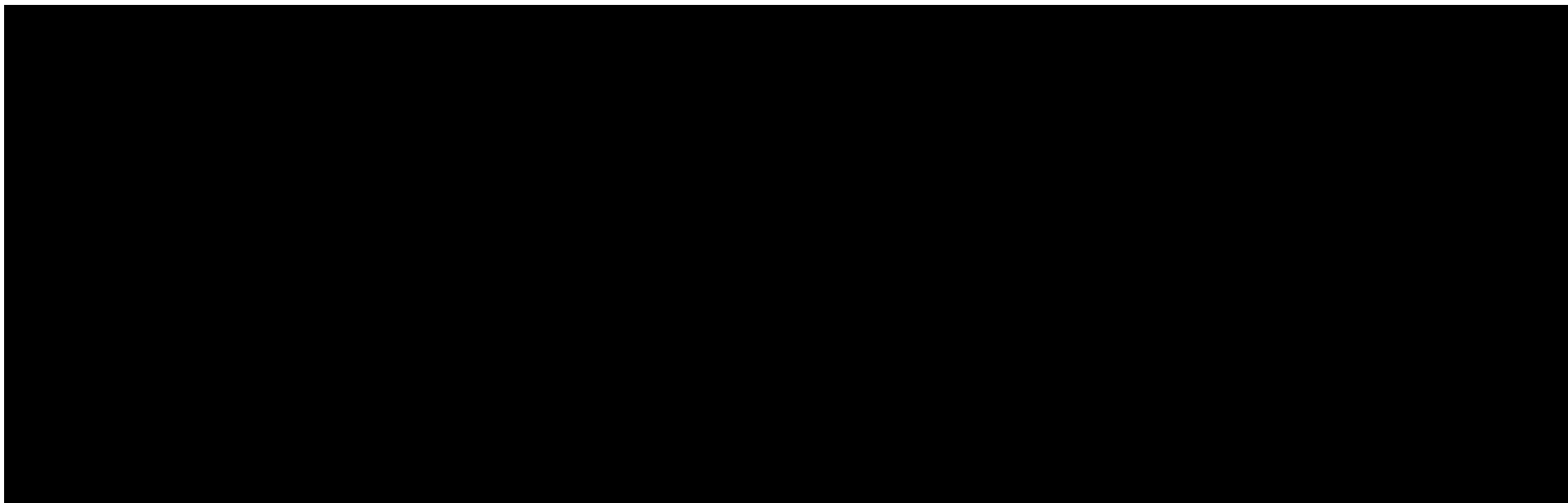
Źródło: Long 2024

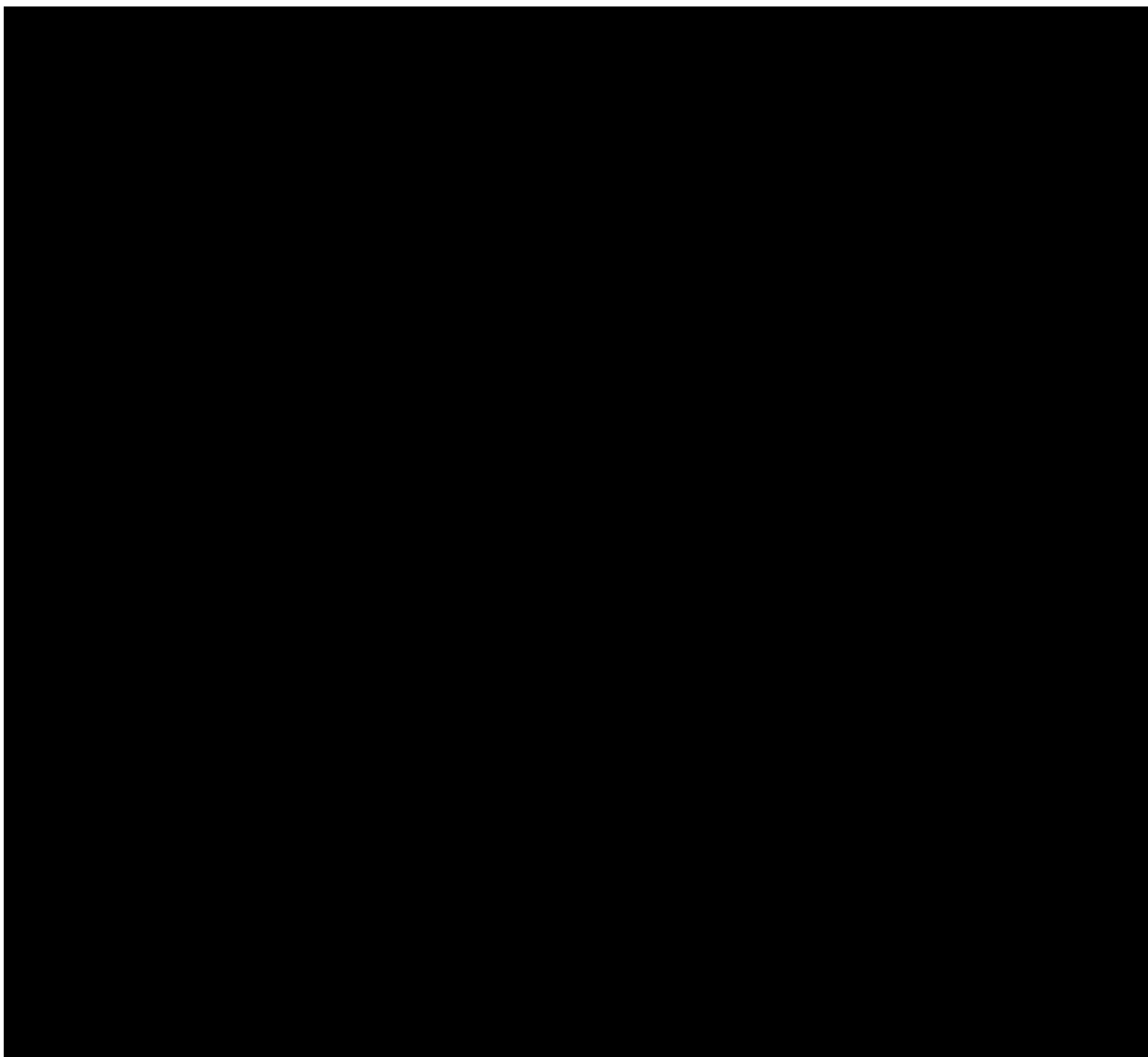












15.8. Skale oceny jakości badań

Tabela 155.
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 156.
Skala AMSTAR 2

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

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

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

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

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

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

Tabela 157.
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 158.
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 159.
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

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
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 160.
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;

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

Tabela 163.
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, rozdziały 3 i 4
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 1 i 9
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdziały 3.6 i 4.6
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdziały 15.2, 15.3 i 15.4
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdziały 3.6 i 4.6
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, 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, rozdziały 4.6 i 15.5
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdziały 4.6 i 15.5
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdziały 4.6 i 15.5
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdziały 4.6 i 15.5
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdziały 4.6 i 15.5
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdziały 3.6.2 i 4.7

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)
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdziały 4.6 i 15.5
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdziały 4.6 i 15.5
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 6 - 9
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 11

15.11. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego dla interwencji badanej wg PRISMA

Tabela 164.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – porównanie bezpośrednie

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Opracowania pierwotne			
AMAC (brak autora 2019)	Niewłaściwa metodyka	Notatka z abstraktu konferencyjnego	Maintenance Treatment With Mirikizumab, a P19-Directed IL-23 Antibody: 52-Week Results in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis, Gastroenterol Hepatol (N Y). 2019 May;15(5 Suppl 2):1-24.
AMAC (Dubinsky 2022)	Niewłaściwa interwencja	Dawkowanie w fazie indukcji niezgodne z ChPL	Dubinsky M.C., Panaccione R., Lewis J.D. i in., Impact of Bowel Urgency on Quality of Life and Clinical Outcomes in Patients With Ulcerative Colitis, Crohns Colitis 360. 2022 Jun 3;4(3): otac016.
AMAC (Dubinsky 2023)	Niewłaściwa interwencja	Dawkowanie w fazie indukcji niezgodne z ChPL	Dubinsky M.C., Jairath V., Feagan B.G., i in., Changes in health-related quality of life and associations with improvements in clinical efficacy: a Phase 2 study of mirikizumab in patients with ulcerative colitis, BMJ Open Gastroenterol. 2023 Mar;10(1): e001115.
AMAC (Sandborn 2020)	Niewłaściwa interwencja	Dawkowanie w fazie indukcji niezgodne z ChPL	Sandborn W.J., Ferrante M., Bhandari B.R., i in., Efficacy and Safety of

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Mirikizumab in a Randomized Phase 2 Study of Patients With Ulcerative Colitis, <i>Gastroenterology</i> . 2020 Feb;158(3):537-549.e10.
<i>AMAC (Sandborn 2022)</i>	Niewłaściwa interwencja	Dawkowanie w fazie indukcji niezgodne z ChPL	Sandborn W.J., Ferrante M., Bhandari B.R., i in., Efficacy and Safety of Continued Treatment With Mirikizumab in a Phase 2 Trial of Patients With Ulcerative Colitis, <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> . 2022 Jan;20(1):105-115.e14.
<i>Danese 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post-hoc do badań <i>LUCENT</i>	Danese S., Dignass A., Matsuoka K. i in., Early and Sustained Symptom Control with Mirikizumab in Patients with Ulcerative Colitis in the Phase 3 LUCENT Program, <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2024, jjae088.
<i>Friedrich 2024</i>	Niewłaściwy punkt końcowy	Farmakokinetyczny punkt końcowy	Friedrich S., Chua L., Adams D. H. i in., Mirikizumab Exposure-Response Relationships in Patients with Moderately-to-Severely Active Ulcerative Colitis in Randomized Phase II and III Studies. <i>Clinical Pharmacology & Therapeutics</i> 2024.
<i>Kobayashi 2024</i>	Niewłaściwa populacja	Podgrupa azjatycka z badań <i>LUCENT</i> włączonych do analizy. Wyniki z badania spójne z wynikami dla populacji ogółem. Podgrupa chorych azjatyckich nie była przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie	Kobayashi T., Matsuoka K., Watanabe M. i in., Efficacy and safety of mirikizumab as induction and maintenance therapy for Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis: a subgroup analysis of the global phase 3 LUCENT-1 and LUCENT-2 studies, <i>Intestinal Research</i> 2024, 22(2), 172-185.
<i>Levar 2024</i>	Niewłaściwa interwencja	Dawkowanie mirikizumabu w fazie indukcji niezgodne z ChPL Omvoh®	Levar T., Johnston M., Ding N. S. i in., Update for surgeons on novel induction treatments for acute severe inflammatory bowel disease associated colitis, <i>ANZ Journal of Surgery</i> 2024, 94(5), 795-803.
<i>LUCENT-1 (brak autora 2022)</i>	Niewłaściwa metodyka	Notatka z abstraktu konferencyjnego	Efficacy and Safety of Mirikizumab as Induction Therapy in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Results From the Phase 3 LUCENT-1 Study, <i>Gastroenterol Hepatol (N Y)</i> . 2022 Apr;18(4 Suppl 1):7-8.
<i>LUCENT-2 (brak autora 2022)</i>	Niewłaściwa metodyka	Notatka z abstraktu konferencyjnego	Efficacy and Safety of Mirikizumab as Maintenance Therapy in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Results From the Phase 3 LUCENT-2 Study, <i>Gastroenterol Hepatol (N Y)</i> . 2022 Jul;18(7 Suppl 2):3-4.
<i>Pillay 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	Zaproszenie do publikacji wyników badania	Pillay L., Subramanian S., The Long View: 2-Year Outcomes of Mirikizumab for Ulcerative Colitis, <i>Inflammatory Bowel Diseases</i> 2024, izae025.
Opracowania wtórne			
<i>Berinstein 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Berinstein J.A., Steiner C.A., Higgins P.D.R., The IBD therapeutic pipeline is primed to produce, <i>Practical Gastroenterology</i> 2019, 43:4 (24-62).

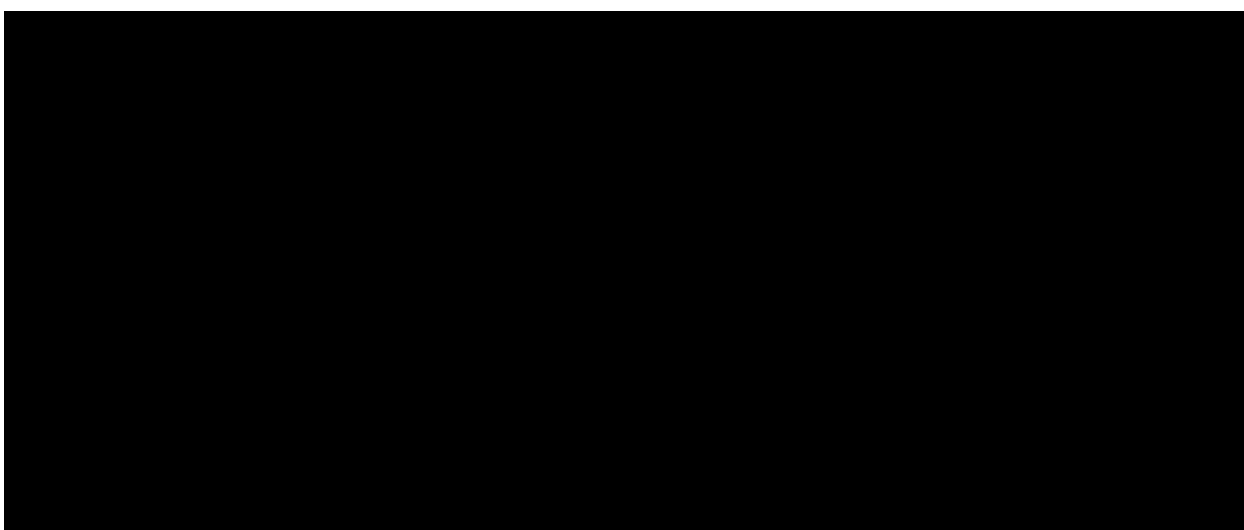
Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Choi 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, Cook 3/5 (brak sprecyzowanych kryteriów włączenia i wyłączenia, brak krytycznej oceny badań)	Choi D., Sheridan H., Bhat S., Mirikizumab: A New Therapeutic Option for the Treatment of Ulcerative Colitis. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> 2024, 10600280241229742.
<i>Grossberg 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, Cook 3/5 (brak kryteriów, brak krytycznej oceny badań)	Grossberg L.B., Papamichael K., Cheifetz A.S., Review article: emerging drug therapies in inflammatory bowel disease, <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2022 Apr;55(7):789-804.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



16. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	31
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy	39
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	43
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>LUCENT-1</i> oraz <i>LUCENT-2</i> wg zaleceń Cochrane	55
Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	58

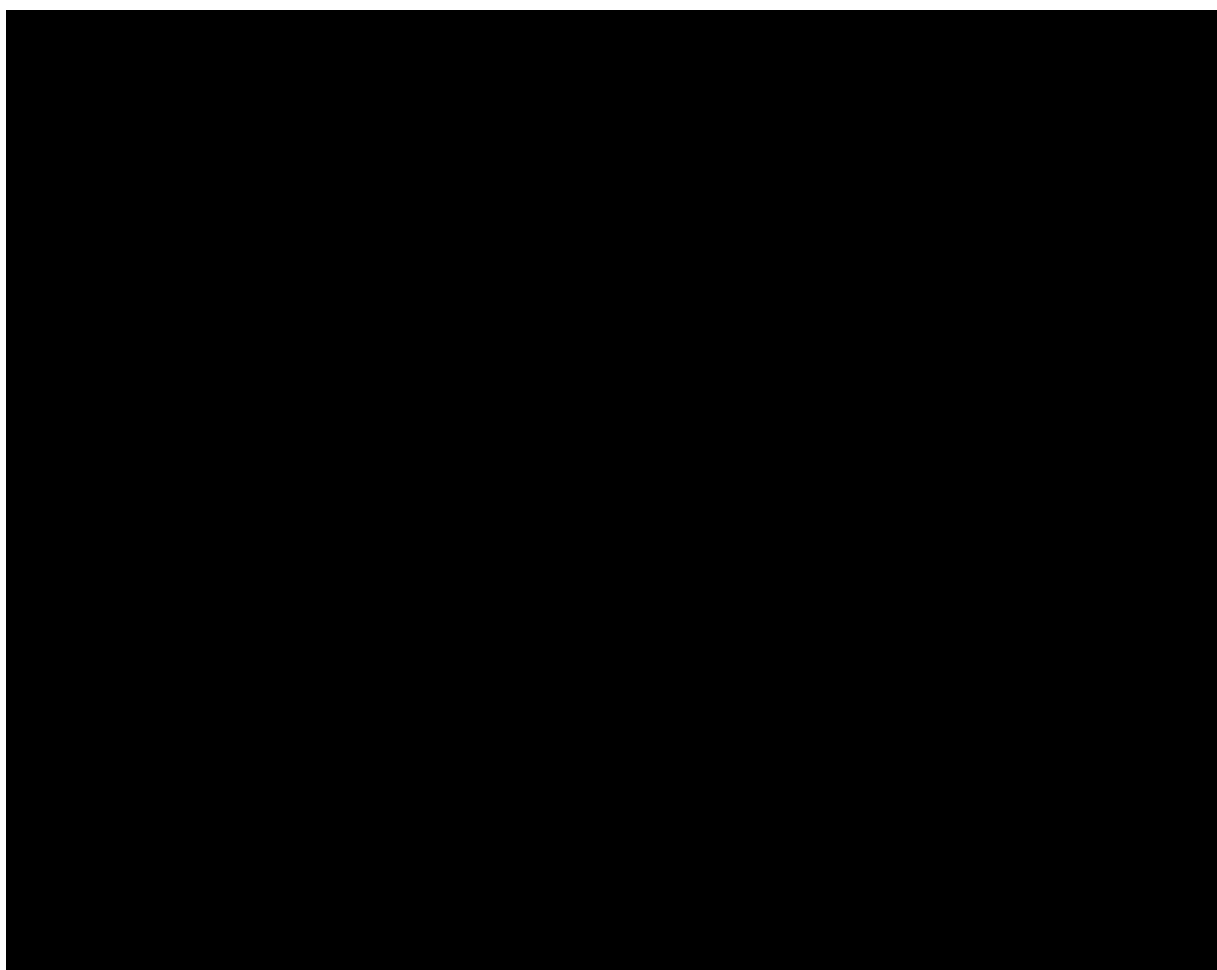


Tabela 18. Kluczowe pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe w badaniach <i>LUCENT-1</i> oraz <i>LUCENT-2</i>	145
Tabela 19. Remisja kliniczna u chorych w badaniu <i>LUCENT-1</i>	147
Tabela 20. Zastępcza remisja kliniczna u chorych w badaniu <i>LUCENT-1</i>	148
Tabela 21. Remisja objawowa u chorych w badaniu <i>LUCENT-1</i>	149
Tabela 22. Odpowiedź kliniczna w badaniu <i>LUCENT-1</i>	150
Tabela 23. Remisja endoskopowa u chorych w badaniu <i>LUCENT-1</i>	151
Tabela 24. HEMI u chorych w badaniu <i>LUCENT-1</i>	152
Tabela 25. HEMR u chorych w badaniu <i>LUCENT-1</i>	153
Tabela 26. Histologiczna ocena błony śluzowej u chorych w badaniu <i>LUCENT-1</i>	154
Tabela 27. Średnia zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec w skali UNRS w badaniu <i>LUCENT-1</i>	156
Tabela 28. Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec w badaniu <i>LUCENT-1</i>	157
Tabela 29. Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu IBDQ (ogółem oraz w domenach) w badaniu <i>LUCENT-1</i>	158
Tabela 30. Częstość występowania remisji na podstawie kwestionariusza IBDQ w badaniu <i>LUCENT-1</i>	158
Tabela 31. Częstość występowania odpowiedzi na podstawie kwestionariusza IBDQ u chorych w badaniu <i>LUCENT-1</i>	159
Tabela 32. Wynik w skali EQ-5D-5L VAS w badaniu <i>LUCENT-1</i>	160
Tabela 33. Wynik w kwestionariuszu SF-36 w badaniu <i>LUCENT-1</i>	161

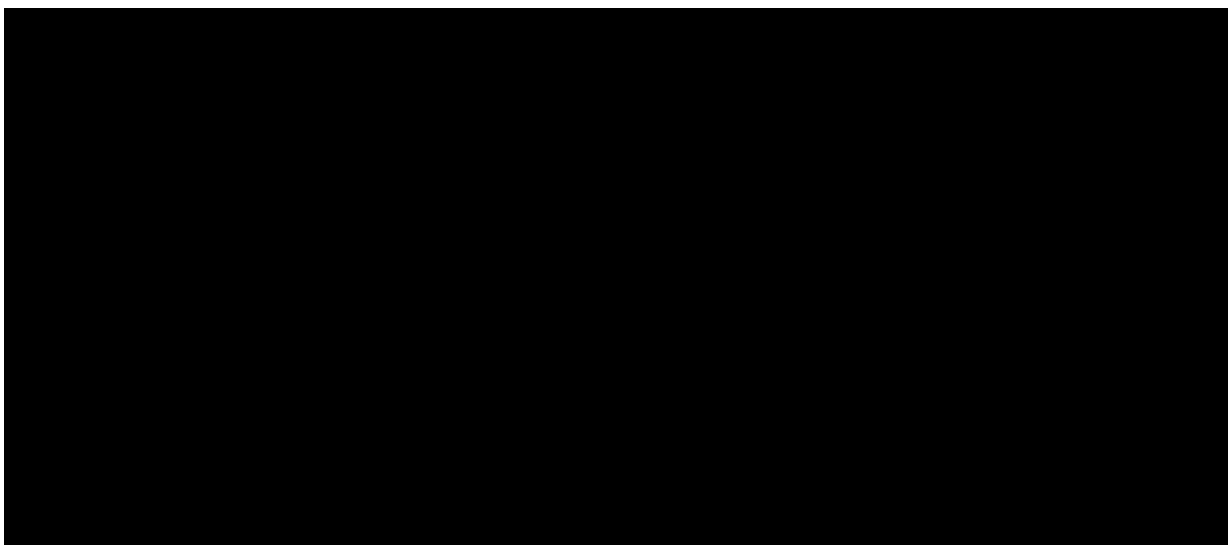
Tabela 34. Częstość występowania odpowiedzi istotnej klinicznie (MCID) na podstawie kwestionariusza SF-36 u chorych w badaniu <i>LUCENT-1</i>	161
Tabela 35. Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu WPAI:UC w badaniu <i>LUCENT-1</i>	162
Tabela 36. Wynik skali PGRS i PGRC w badaniu <i>LUCENT-1</i>	163
Tabela 37. Częstość uzyskiwania wyniku stężenia kalprotektyny w kale ≤ 250 mg/kg u chorych w badaniu <i>LUCENT-1</i>	164
Tabela 38. Średnia zmiana stężenia białka CRP w badaniu <i>LUCENT-1</i>	165
Tabela 39. Częstość uzyskiwania stężenia białka CRP ≤ 6 mg/l w badaniu <i>LUCENT-1</i>	165
Tabela 40. Remisja kliniczna u chorych w badaniu <i>LUCENT-2</i>	167
Tabela 41. Utrzymanie remisji klinicznej u chorych w badaniu <i>LUCENT-2</i>	168
Tabela 42. Zastępcza remisja kliniczna u chorych w badaniu <i>LUCENT-2</i>	169
Tabela 43. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów i operacji chirurgicznej u chorych w badaniu <i>LUCENT-2</i>	170
Tabela 44. Odpowiedź kliniczna w badaniu <i>LUCENT-2</i>	171
Tabela 45. Remisja endoskopowa u chorych w badaniu <i>LUCENT-2</i>	172
Tabela 46. HEMI u chorych w badaniu <i>LUCENT-2</i>	172
Tabela 47. HEMR u chorych w badaniu <i>LUCENT-2</i>	173
Tabela 48. Histologiczna ocena błony śluzowej u chorych w badaniu <i>LUCENT-2</i>	175
Tabela 49. Średnia zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec w skali UNRS w badaniu <i>LUCENT-2</i>	177
Tabela 50. Istotna klinicznie poprawa w skali UNRS w badaniu <i>LUCENT-1</i>	178
Tabela 51. Istotna klinicznie poprawa w skali UNRS w badaniu <i>LUCENT-2</i>	179

Tabela 52. Zależność między klinicznie istotną poprawą nasilenia naglącego parcia na stolec a punktami końcowymi ocenianymi w badaniach <i>LUCENT-1</i> oraz <i>LUCENT-2</i>	181
Tabela 53. Zależność między klinicznie istotną poprawą nasilenia naglącego parcia na stolec a wynikami w domenach kwestionariusza IBDQ w badaniu <i>LUCENT-1</i>	183
Tabela 54. Zależność między klinicznie istotną poprawą nasilenia naglącego parcia na stolec a wynikami w domenach kwestionariusza IBDQ w badaniu <i>LUCENT-2</i>	184
Tabela 55. Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec w badaniu <i>LUCENT-2</i>	185
Tabela 56. Zależność między remisją nasilenia naglącego parcia na stolec a punktami końcowymi ocenianymi w badaniach <i>LUCENT-1</i> oraz <i>LUCENT-2</i>	187
Tabela 57. Zależność między remisją nasilenia naglącego parcia na stolec a wynikami w domenach kwestionariusza IBDQ w badaniu <i>LUCENT-1</i>	189
Tabela 58. Zależność między remisją nasilenia naglącego parcia na stolec a wynikami w domenach kwestionariusza IBDQ w badaniu <i>LUCENT-2</i>	190
Tabela 59. Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu IBDQ (ogółem oraz w domenach) w badaniu <i>LUCENT-2</i>	200
Tabela 60. Częstość występowania remisji na podstawie kwestionariusza IBDQ w badaniu <i>LUCENT-2</i>	201
Tabela 61. Częstość występowania odpowiedzi na podstawie kwestionariusza IBDQ u chorych w badaniu <i>LUCENT-2</i>	202
Tabela 62. Wynik w skali EQ-5D-5L VAS w badaniu <i>LUCENT-2</i>	202
Tabela 63. Wynik w kwestionariuszu SF-36 w badaniu <i>LUCENT-2</i>	203
Tabela 64. Częstość występowania odpowiedzi istotnej klinicznie (MCID) na podstawie kwestionariusza SF-36 u chorych w badaniu <i>LUCENT-2</i>	204
Tabela 65. Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu WPAI:UC w badaniu <i>LUCENT-2</i>	204

Tabela 66. Wynik w skali PGRS i PGRC w badaniu <i>LUCENT-2</i>	205
Tabela 67. Częstość uzyskiwania wyniku stężenia kalprotektyny w kale ≤ 250 mg/kg u chorych w badaniu <i>LUCENT-2</i>	206
Tabela 68. Średnia zmiana stężenia białka CRP w badaniu <i>LUCENT-2</i>	206
Tabela 69. Częstość uzyskiwania stężenia białka CRP ≤ 6 mg/l w badaniu <i>LUCENT-2</i>	207
Tabela 70. Odpowiedź kliniczna u chorych w fazie przedłużenia indukcji w badaniu <i>LUCENT-2</i>	208
Tabela 71. Odpowiedź kliniczna – zestawienie wyników zarówno po 12 tyg. fazy indukcji podstawowej, jak i po 24 tyg. fazy przedłużenia indukcji.....	209
Tabela 72. Remisja kliniczna u chorych fazy przedłużenia indukcji w badaniu <i>LUCENT-2</i>	210
Tabela 73. Remisja kliniczna – zestawienie wyników u chorych zarówno po 12 tyg. fazy indukcji, jak i po 24 tyg. fazy przedłużenia indukcji	211
Tabela 74. Odpowiedź objawowa u chorych w fazie przedłużenia indukcji w badaniu <i>LUCENT-2</i>	211
Tabela 75. Remisja objawowa u chorych w fazie przedłużenia indukcji w badaniu <i>LUCENT-2</i>	212
Tabela 76. HEMI, poprawa histologiczna, remisja endoskopowa u chorych w fazie przedłużenia indukcji w badaniu <i>LUCENT-2</i>	212
Tabela 77. Zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec u chorych w fazie przedłużenia indukcji w badaniu <i>LUCENT-2</i>	213
Tabela 78. Klinicznie istotna poprawa nasilenia naglącego parcia na stolec u chorych w fazie przedłużenia indukcji w badaniu <i>LUCENT-2</i>	213
Tabela 79. Zmiana stężenia kalprotektyny w kale oraz białka CRP u chorych w fazie przedłużenia indukcji w badaniu <i>LUCENT-2</i>	214

Tabela 80. Odpowiedź kliniczna u chorych, którzy przystąpili do otwartej fazy leczenia podtrzymującego w 52 tyg. leczenia MIRI (40. tyg. otwartej fazy) w badaniu <i>LUCENT-2</i>	215
Tabela 81. Remisja kliniczna u chorych, którzy przystąpili do otwartej fazy leczenia podtrzymującego w 52 tyg. leczenia MIRI (40. tyg. otwartej fazy) w badaniu <i>LUCENT-2</i>	216
Tabela 82. Odpowiedź objawowa u chorych, którzy przystąpili do otwartej fazy leczenia podtrzymującego w 52 tyg. leczenia MIRI (40. tyg. otwartej fazy) w badaniu <i>LUCENT-2</i>	216
Tabela 83. Remisja objawowa i remisja wolna od stosowania kortykosteroidów u chorych, którzy przystąpili do otwartej fazy leczenia podtrzymującego w 52 tyg. leczenia MIRI (40. tyg. otwartej fazy) w badaniu <i>LUCENT-2</i>	218
Tabela 84. HEMI, poprawa histologiczna, remisja endoskopowa u chorych, którzy przystąpili do otwartej fazy leczenia podtrzymującego w 52 tyg. leczenia MIRI (40. tyg. otwartej fazy) w badaniu <i>LUCENT-2</i>	218
Tabela 85. Zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec u chorych, którzy przystąpili do otwartej fazy leczenia podtrzymującego w 52 tyg. leczenia MIRI (40. tyg. otwartej fazy) w badaniu <i>LUCENT-2</i>	219
Tabela 86. Klinicznie istotna poprawa nasilenia naglącego parcia na stolec u chorych, którzy przystąpili do otwartej fazy leczenia podtrzymującego w 52 tyg. leczenia MIRI (40. tyg. otwartej fazy) w badaniu <i>LUCENT-2</i>	220
Tabela 87. Zmiana stężenia kalprotektyny w kale oraz białka CRP u chorych, którzy przystąpili do otwartej fazy leczenia podtrzymującego w 52 tyg. leczenia MIRI (40. tyg. otwartej fazy) w badaniu <i>LUCENT-2</i>	221
Tabela 88. Remisja kliniczna u chorych z badania <i>LUCENT-3</i> (analiza NRI).....	223
Tabela 89. Zastępcza remisja kliniczna u chorych z badania <i>LUCENT-3</i> (analiza NRI).....	224
Tabela 90. Odpowiedź kliniczna u chorych z badania <i>LUCENT-3</i> (analiza NRI).....	225

Tabela 91. Remisja objawowa i remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów u chorych z badania <i>LUCENT-3</i> (analiza NRI)	227
Tabela 92. Remisja endoskopowa, remisja histologiczno-endoskopowa (HEMR), poprawa histologiczno-endoskopowa (HEMI) u chorych z badania <i>LUCENT-3</i> (analiza NRI).....	229
Tabela 93. Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec i istotna klinicznie poprawa nasilenia naglącego parcia na stolec u chorych z badania <i>LUCENT-3</i> (analiza NRI).....	232
Tabela 94. Zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec względem wartości początkowych u chorych z badania <i>LUCENT-3</i> (analiza NRI).....	234
Tabela 95. Zmiana w ocenie objawów względem wartości początkowych u chorych z badania <i>LUCENT-3</i> (analiza NRI).....	234
Tabela 96. Poprawa (o $\geq 30\%$) w ocenie bólu brzucha w grupie chorych, którzy odpowiedzieli na indukję z badania <i>LUCENT-3</i> (analiza NRI)	235
Tabela 97. Zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ względem wartości początkowych u chorych, którzy odpowiedzieli na indukję z badania <i>LUCENT-3</i> (analiza NRI).....	236
Tabela 98. Remisja na podstawie kwestionariusza IBDQ, odpowiedź na podstawie kwestionariusza IBDQ u chorych z badania <i>LUCENT-3</i> (analiza NRI)	237



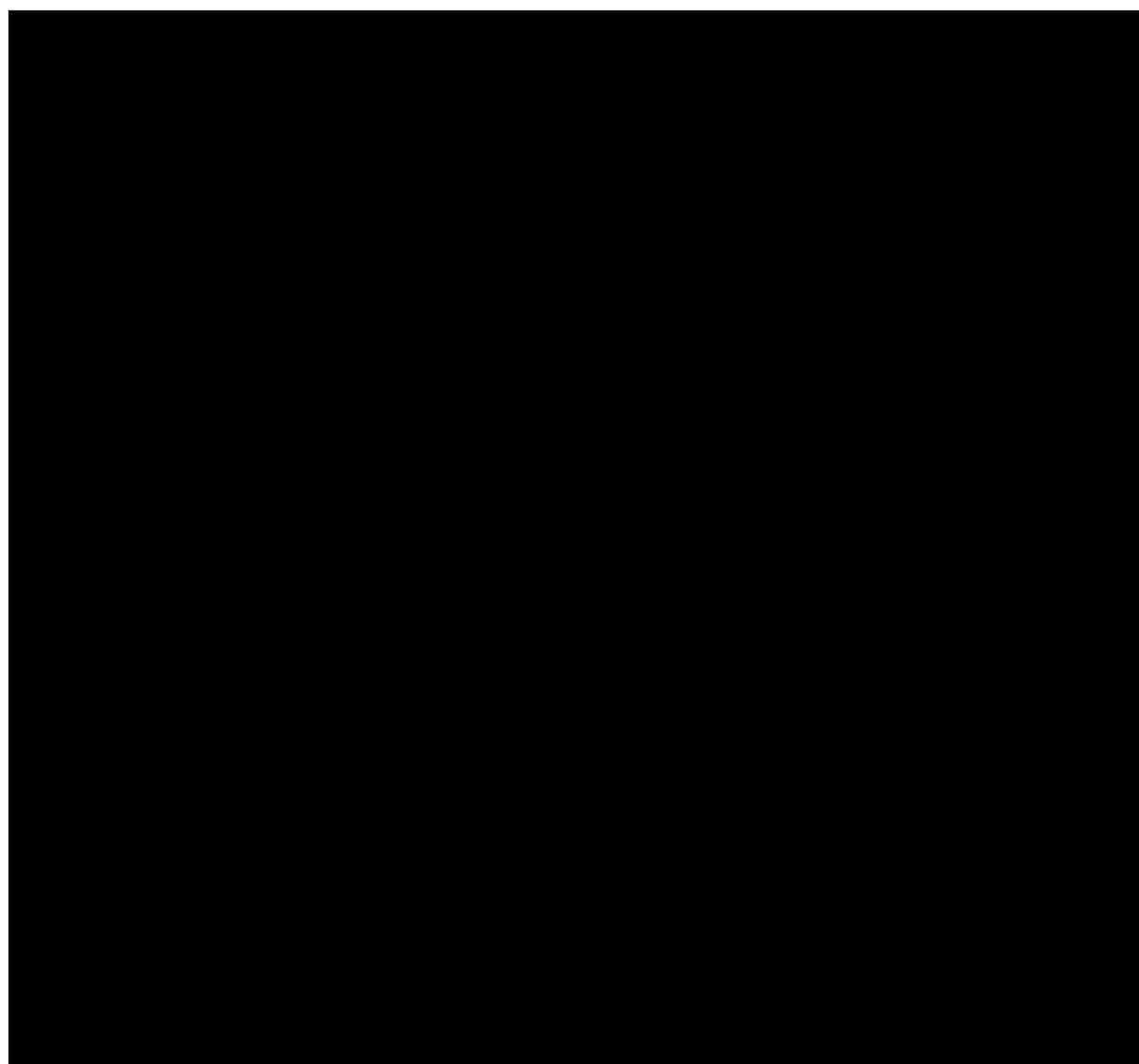


Tabela 117. Profil bezpieczeństwa ogółem w badaniu <i>LUCENT-1</i>	261
Tabela 118. Częstość występowania zgonów w badaniu <i>LUCENT-1</i>	262
Tabela 119. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) w badaniu <i>LUCENT-1</i>	263
Tabela 120. Częstość występowania TEAE oraz stopień nasilenia TEAE u chorych w badaniu <i>LUCENT-1</i>	267
Tabela 121. Częstość występowania TEAE u chorych w badaniu <i>LUCENT-1</i>	269
Tabela 122. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) u chorych w badaniu <i>LUCENT-1</i>	273

Tabela 123. Częstość występowania podwyższonego stężenia enzymów wątrobowych u chorych w badaniu <i>LUCENT-1</i>	276
Tabela 124. Profil bezpieczeństwa ogółem w badaniu <i>LUCENT-2</i>	278
Tabela 125. Częstość występowania zgonów w badaniu <i>LUCENT-2</i>	279
Tabela 126. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) w badaniu <i>LUCENT-2</i>	281
Tabela 127. Częstość występowania TEAE oraz stopień nasilenia TEAE u chorych w badaniu <i>LUCENT-2</i>	285
Tabela 128. Częstość występowania TEAE u chorych w badaniu <i>LUCENT-2</i>	287
Tabela 129. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) u chorych w badaniu <i>LUCENT-2</i>	292
Tabela 130. Częstość występowania podwyższonego stężenia enzymów wątrobowych u chorych w badaniu <i>LUCENT-2</i>	295
Tabela 131. Profil bezpieczeństwa ogółem u chorych w fazie przedłużenia indukcji w badaniu <i>LUCENT-2</i>	296
Tabela 132. Częstość występowania TEAE u chorych w fazie przedłużenia indukcji w badaniu <i>LUCENT-2</i>	297
Tabela 133. Częstość występowania AESI u chorych w fazie przedłużenia indukcji w badaniu <i>LUCENT-2</i>	298
Tabela 134. Profil bezpieczeństwa ogółem u chorych z opóźnioną odpowiedzią na MIRI, którzy przystąpili do otwartej fazy leczenia podtrzymującego w badaniu <i>LUCENT-2</i>	299
Tabela 135. Częstość występowania TEAE u chorych z opóźnioną odpowiedzią na MIRI, którzy przystąpili do otwartej fazy leczenia podtrzymującego w badaniu <i>LUCENT-2</i>	300

Tabela 136. Częstość występowania AESI u chorych z opóźnioną odpowiedzią na MIRI, którzy przystąpili do otwartej fazy leczenia podtrzymującego w badaniu <i>LUCENT-2</i>	301
Tabela 137. Profil bezpieczeństwa ogółem u chorych otrzymujących MIRI w ramach badania <i>LUCENT-3</i>	302
Tabela 138. Częstość występowania TEAE u chorych otrzymujących MIRI w ramach badania <i>LUCENT-3</i> (występujące u $\geq 3\%$ chorych)	303
Tabela 139. Częstość występowania AESI u chorych otrzymujących MIRI w ramach badania <i>LUCENT-3</i>	304
Tabela 142. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych mirikizumabem	313
Tabela 143. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports oraz WHO u chorych leczonych mirikizumabem	316
Tabela 144 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla mirikizumabu w populacji docelowej	336
Tabela 145. Strategia wyszukiwania w bazach Medline, Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – przegląd dla interwencji.....	338
Tabela 146. Strategia wyszukiwania w bazach Medline, Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – aktualizacja przeglądu dla komparatorów.....	338
Tabela 147. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	340
Tabela 148. Poprawa (o $\geq 30\%$) w ocenie bólu brzucha w grupie chorych, którzy odpowiedzieli na indukcję z badania <i>LUCENT-3</i> (analiza OC).....	385

Tabela 149. Remisja na podstawie kwestionariusza IBDQ, odpowiedź na podstawie
kwestionariusza IBDQ u chorych z badania *LUCENT-3* (analiza OC).....386

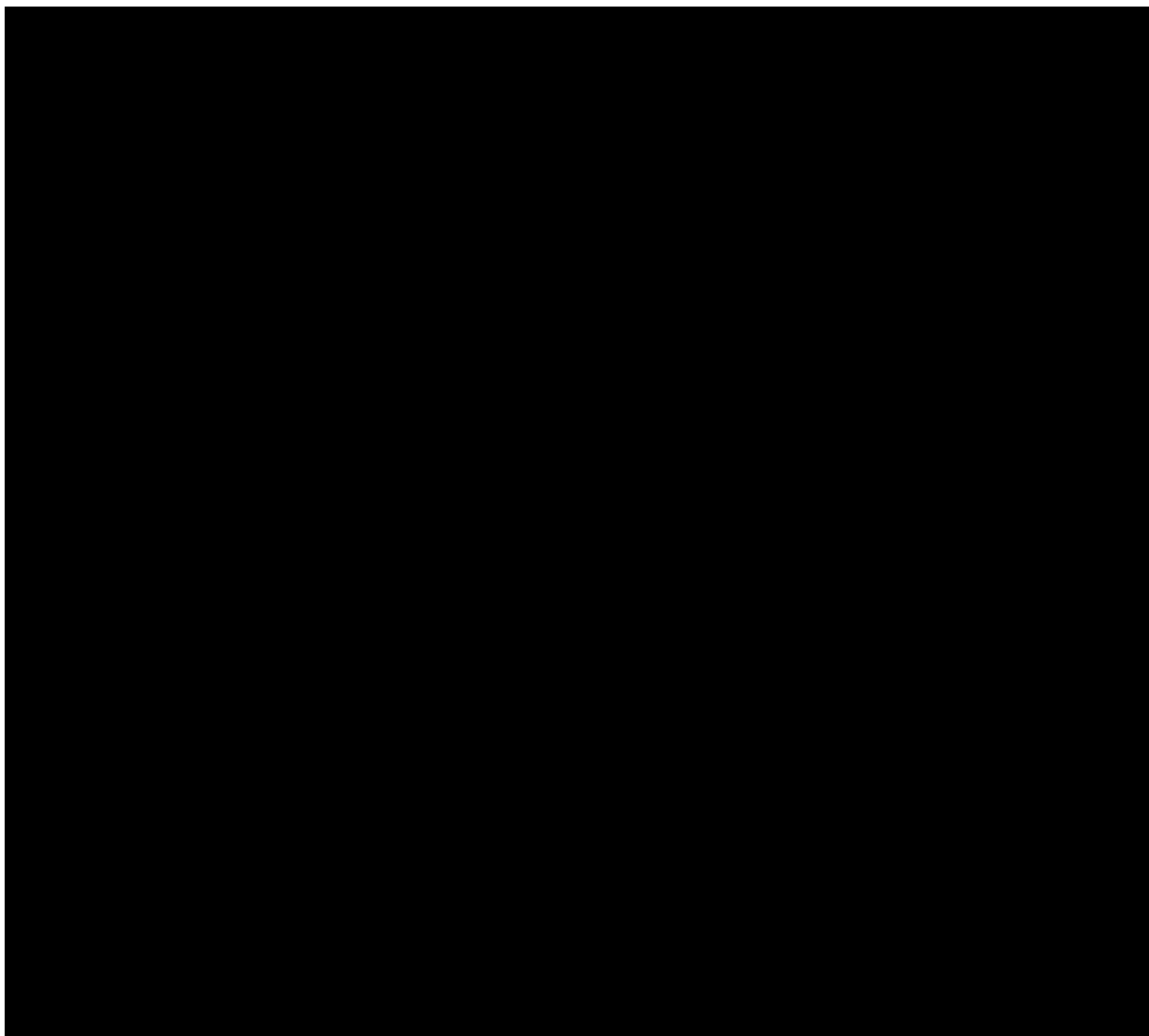


Tabela 155. Kryteria Cook.....395

Tabela 156. Skala AMSTAR 2.....395

Tabela 157. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....397

Tabela 158. Ocena jakości danych wg skali NICE.....397

Tabela 159. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane398

Tabela 160. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹399

Tabela 161. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....400

Tabela 162. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	400
Tabela 163. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	401
Tabela 164. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – porównanie bezpośrednie	402
Tabela 165. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – porównanie pośrednie (aktualizacja przeglądu systematycznego)	404

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	35
Rysunek 2 Schemat metodyki badania <i>LUCENT-1</i> oraz <i>LUCENT-2</i>	37
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji– porównanie pośrednie (NMA) – przegląd systematyczny przedstawiony w dokumencie SLR 2023 oraz NMA 2023	69
Rysunek 5. Kluczowe punkty końcowe testowane hierarchicznie w badaniu <i>LUCENT-1</i>	143
Rysunek 6. Kluczowe punkty końcowe testowane hierarchicznie w badaniu <i>LUCENT-2</i>	144
Rysunek 7. OR (95% CI) dla zależności między klinicznie istotną poprawą nasilenia naglącego parcia na stolec a punktami końcowymi ocenianymi w badaniach <i>LUCENT-1</i> oraz <i>LUCENT-2</i>	182
Rysunek 8. OR (95% CI) dla zależności między remisją nasilenia naglącego parcia na stolec a punktami końcowymi ocenianymi w badaniach <i>LUCENT-1</i> oraz <i>LUCENT-2</i>	188
Rysunek 9. Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą (CMI) lub remisją nasilenia naglącego parcia na stolec oraz wskaźnikiem odpowiedzi w kwestionariuszu IBDQ	191
Rysunek 10. Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą (CMI) lub remisją nasilenia naglącego parcia na stolec oraz wskaźnikiem remisji w kwestionariuszu IBDQ	192
Rysunek 11. Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą nasilenia naglącego parcia na stolec oraz istotną klinicznie różnicą (MCID) w domenach PCS i MCS w kwestionariuszu SF-36	193

Rysunek 12. Odsetek chorych z remisją nasilenia naglącego parcia na stolec oraz istotną klinicznie różnicą (MCID) w domenach PCS i MCS w kwestionariuszu SF-36	194
Rysunek 13. Zmiana wyniku w domenach kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych, u chorych z istotną klinicznie poprawą nasilenia naglącego parcia na stolec lub u chorych z remisją nasilenia naglącego parcia na stolec.....	195
Rysunek 14. Zmiana wyniku w kwestionariuszu EQ-5D-5L względem wartości początkowych, u chorych z istotną klinicznie poprawą nasilenia naglącego parcia na stolec lub u chorych z remisją nasilenia naglącego parcia na stolec.....	196
Rysunek 15. Zmiana wyniku w skali PGRS względem wartości początkowych, u chorych z istotną klinicznie poprawą nasilenia naglącego parcia na stolec lub u chorych z remisją nasilenia naglącego parcia na stolec.....	198
Rysunek 16. Zmiana wyniku w skali PGRC względem wartości początkowych, u chorych z istotną klinicznie poprawą nasilenia naglącego parcia na stolec lub u chorych z remisją nasilenia naglącego parcia na stolec.....	198
Rysunek 17. Zmiana w liczbie stolców nocnych względem wartości początkowych u chorych z istotną klinicznie poprawą nasilenia naglącego parcia na stolec lub u chorych z remisją nasilenia naglącego parcia na stolec	199
Rysunek 18. Remisja kliniczna w podgrupach chorych w zależności od charakterystyki wyjściowej w 12 tyg. leczenia indukcyjnego na podstawie badania LUCENT-1	355
Rysunek 19. Remisja kliniczna w podgrupach chorych w zależności od charakterystyki wyjściowej w 12 tyg. leczenia indukcyjnego na podstawie badania LUCENT-1 – cd.	356
Rysunek 20. Remisja kliniczna w podgrupach chorych w zależności od charakterystyki wyjściowej w 12 tyg. leczenia indukcyjnego na podstawie badania LUCENT-1 – cd.	357

Rysunek 21. Remisja kliniczna w podgrupach chorych w zależności od charakterystyki wyjściowej w 40 tyg. leczenia podtrzymującego na podstawie badania <i>LUCENT-2</i>	357
Rysunek 22. Remisja kliniczna w podgrupach chorych w zależności od charakterystyki wyjściowej w 40 tyg. leczenia podtrzymującego na podstawie badania <i>LUCENT-2</i> – cd.	358
Rysunek 23. Remisja kliniczna w podgrupach chorych w zależności od charakterystyki wyjściowej w 40 tyg. leczenia podtrzymującego na podstawie badania <i>LUCENT-2</i> – cd.	359
Rysunek 24. Histologiczna i endoskopowa ocena błony śluzowej w 12 tyg. leczenia indukcyjnego na podstawie badania <i>LUCENT-1</i>	360
Rysunek 25. Histologiczna i endoskopowa ocena błony śluzowej w 40 tyg. leczenia podtrzymującego na podstawie badania <i>LUCENT-2</i>.....	361
Rysunek 26. Histologiczna i endoskopowa ocena błony śluzowej w 12 tyg. leczenia indukcyjnego u chorych z/bez wcześniejszego niepowodzenia leczeniem biologicznym/TOF na podstawie badania <i>LUCENT-1</i>.....	362
Rysunek 27. Histologiczna i endoskopowa ocena błony śluzowej w 40 tyg. leczenia podtrzymującego u chorych z/bez wcześniejszego niepowodzenia leczeniem biologicznym/TOF na podstawie badania <i>LUCENT-2</i>.....	362
Rysunek 28. Średnia zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec przy użyciu modelu ANCOVA w badaniu <i>LUCENT-1</i>.....	363
Rysunek 29. Średnia zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec przy użyciu modelu ANCOVA w badaniu <i>LUCENT-2</i>.....	364
Rysunek 30. Średnia zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec w skali UNRS w czasie 52 tyg. leczenia w badaniach <i>LUCENT-1</i> oraz <i>LUCENT-2</i>	365
Rysunek 31. Odsetek chorych z istotną klinicznie poprawą w skali UNRS w czasie 52 tyg. leczenia w badaniach <i>LUCENT-1</i> oraz <i>LUCENT-2</i>	366

Rysunek 32. Częstość występowania remisji nasilenia naglącego parcia na stolec w czasie 52 tyg. leczenia w badaniach <i>LUCENT-1</i> oraz <i>LUCENT-2</i>	367
Rysunek 33. Częstość uzyskiwania wyniku stężenia kalprotektyny w kale ≤ 250 mg/kg u chorych w badaniu <i>LUCENT-1</i>	368
Rysunek 34. Częstość uzyskiwania wyniku stężenia kalprotektyny w kale ≤ 250 mg/kg u chorych w badaniu <i>LUCENT-2</i>	369
Rysunek 35. Częstość uzyskiwania stężenia białka CRP ≤ 6 mg/l u chorych w badaniu <i>LUCENT-1</i>	370
Rysunek 36. Częstość uzyskiwania stężenia białka CRP ≤ 6 mg/l u chorych w badaniu <i>LUCENT-2</i>	370
Rysunek 37. Odpowiedź i remisja kliniczna u chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie MIRI w 12 tyg. fazy indukcji badania <i>LUCENT-1</i> i przystąpili do otwartej fazy przedłużenia indukcji.....	371
Rysunek 38. Odpowiedź i remisja kliniczna w 40 tyg. badania <i>LUCENT-2</i> u chorych, którzy mieli opóźnioną odpowiedź na leczenie MIRI w otwartej fazie przedłużenia badania.....	372
Rysunek 39. Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu IBDQ (ogółem oraz w domenach) w badaniu <i>LUCENT-1</i>.....	373
Rysunek 40. Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu IBDQ (ogółem oraz w domenach) w badaniu <i>LUCENT-2</i>.....	373
Rysunek 41. Częstość występowania odpowiedzi na podstawie kwestionariusza IBDQ w badaniu <i>LUCENT-1</i>.....	374
Rysunek 42. Częstość występowania odpowiedzi na podstawie kwestionariusza IBDQ w badaniu <i>LUCENT-2</i>.....	374
Rysunek 43. Częstość występowania remisji na podstawie kwestionariusza IBDQ w badaniu <i>LUCENT-1</i>	375
Rysunek 44. Częstość występowania remisji na podstawie kwestionariusza IBDQ w badaniu <i>LUCENT-2</i>	375

Rysunek 45. Średnia zmiana wyniku w skali EQ-5D-5L VAS w badaniu <i>LUCENT-1</i>	376
Rysunek 46. Średnia zmiana wyniku w skali EQ-5D-5L VAS w badaniu <i>LUCENT-2</i>	376
Rysunek 47. Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu SF-36 (PCS oraz MCS) w badaniu <i>LUCENT-1</i>	377
Rysunek 48. Średnia zmiana wyniku w 8 domenach kwestionariusza SF-36 w badaniu <i>LUCENT-1</i>	377
Rysunek 49. Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu SF-36 w badaniu <i>LUCENT-2</i>	378
Rysunek 50. Średnia zmiana wyniku w 8 domenach kwestionariusza SF-36 w badaniu <i>LUCENT-2</i>	378
Rysunek 51. Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu WPAI:UC w badaniu <i>LUCENT-1</i> .	379
Rysunek 52. Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu WPAI:UC w badaniu <i>LUCENT-2</i> .	379
Rysunek 53. Zmiana względem wartości początkowych w skali PGRS w badaniu <i>LUCENT-1</i>	380
Rysunek 54. Zmiana względem wartości początkowych w skali PGRS w badaniu <i>LUCENT-2</i>	380
Rysunek 55. Rzeczywista zmiana wyniku w skali PGRC w badaniu <i>LUCENT-1</i>	381
Rysunek 56. Rzeczywista zmiana wyniku w skali PGRC w badaniu <i>LUCENT-2</i>	381
Rysunek 57 Wyniki skuteczności w 104 tyg. dla chorych z odpowiedzią i chorych z remisją w 52 tyg. z badania <i>LUCENT-3</i> (analiza mNRI)	382
Rysunek 58 Remisja kliniczna, odpowiedź kliniczna i remisja objawowa w 104. tygodniu u chorych z odpowiedzią w 52. tygodniu w badaniu <i>LUCENT-3</i> – chorzy, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję (analiza NRI, mNRI, OC).....	383
Rysunek 59 Zastępcza remisja kliniczna oraz endoskopowa remisja kliniczna w 104. tyg. badania <i>LUCENT-3</i> u chorych z odpowiedzią lub remisją kliniczną w 52. tyg. w badaniu <i>LUCENT-2</i> , w zależności od użytej analizy statystycznej danych utraconych (analiza NRI, mNRI, OC).....	384

Rysunek 60 Utrzymująca się remisja objawowa, HEMR oraz remisja nasilenia naglącego parcia na stolec w 104 tyg. (badanie <i>LUCENT-3</i>) u chorych, u których raportowano dany punkt końcowy w 52. tyg. w badaniu <i>LUCENT-2</i> (analiza NRI, mNRI, OC).....	385
Rysunek 61 Zmiana w częstotliwości wypróżniania, krwawienia z odbytu, bólu brzucha w skali NRS oraz nasilenia naglącego parcia na stolec w skali UNRS względem wartości początkowych w okresie obserwacji od 52. do 104. tyg. – badanie <i>LUCENT-3</i>	387
Rysunek 62 Zmiana wyniku w kwestionariuszu WPAI:UC i skali UNRS względem wartości początkowych u chorych z/bez istotnej klinicznie poprawy nasilenia naglącego parcia na stolec w badaniu <i>LUCENT-1</i> i <i>LUCENT-2</i>	388
Rysunek 63 Zmiana wyniku w kwestionariuszu WPAI:UC i skali UNRS względem wartości początkowych u chorych z/bez remisji nasilenia naglącego parcia na stolec w badaniu <i>LUCENT-1</i> i <i>LUCENT-2</i>	388

18. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
APD OmvoH®	Analiza problemu decyzyjnego, OmvoH® (mirikizumab) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2023.
Braun 2007	Braun J., McHugh N., Singh A. i in., Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once weekly and 25 mg twice-weekly, <i>Rheumatology</i> 2007, 46: 999–1004
ChPL Entyvio®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 27.11.2023 r.)
ChPL Stelara®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 29.11.2023 r.)
ChPL Xeljanz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 27.11.2023 r.)
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 Mar 1;126(5):376-80.
Coretti 2014	Coretti S., Ruggeri M., McNamee P., The minimum clinically important difference for EQ-5D index: a critical review. <i>Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research</i> 2014, 14(2), 221-233.
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017.
Dubinsky 2022	Dubinsky M. C., Clemow D. B., Hunter Gible T. i in., Clinical effect of mirikizumab treatment on bowel urgency in patients with moderately to severely active ulcerative colitis and the clinical relevance of bowel urgency improvement for disease remission, <i>Crohn's & Colitis</i> 360 2023, 5(1), otac044.
ECCO 2022	Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T. i in., <i>ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment</i> , <i>J Crohns Colitis</i> 2022, 16(1): 2-17.
EMA 2018	European Medicines Agency, <i>CHMP/EWP/18463/2006 Rev.1, Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis</i> , 2018.
EMA EPAR 2023	European Medicines Agency, Assessment report, OmvoH, International non-proprietary name: mirikizumab, Procedure No. EMEA/H/C/005122/0000, 2023, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/omvoH-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 24.07.2023 r.)
Emery 2015	Emery P., Kavanaugh A., Bao Y. i in., Comprehensive disease control (CDC): what does achieving CDC mean for patients with rheumatoid arthritis, <i>Ann Rheum Dis.</i> 2015 Dec;74(12):2165-74
Exarchos 2018	Exarchos G., Gklavas A., Metaxa L. i in., Quality of life of ulcerative colitis patients treated surgically with proctocolectomy and J-pouch formation: a comparative study before surgery and after closure of the defunctioning ileostomy, <i>Annals of Gastroenterology</i> 2018, 31(3), 350.

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Faegan 2017	Feagan B. G., Patel H., Colombel J. F. i in., Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomised GEMINI 1 trial, <i>Alimentary pharmacology & therapeutics</i> 2017, 45(2), 264-275.
FDA 2022	Food and Drug Administration Ulcerative Colitis: Developing Drugs for Treatment, Guidance for Industry, U.S. Department of Health and Human Services, April 2022
Feng 2020	Feng Y. S., Kohlmann T., Janssen M. F. i in., Psychometric properties of the EQ-5D-5L: a systematic review of the literature, <i>Quality of Life Research</i> 2020, 30, 647-673.
Higgins 2023	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.4. Cochrane, 2023. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 024.07.2024 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.
Lewis 2008	Lewis J., Chuai S., Nessel L., i in., <i>Use of the Non-invasive Components of the Mayo Score to Assess Clinical Response in Ulcerative Colitis</i> , <i>Inflammatory Bowel Diseases</i> 2008, 14(12):1660-1666.
Mak 2018	Mak W. Y., Buisson A., Andersen M. J. i in., Fecal calprotectin in assessing endoscopic and histological remission in patients with ulcerative colitis. <i>Digestive diseases and sciences</i> 2018, 63, 1294-1301.
Naegeli 2021	Naegeli A. N., Hunter T., Dong Y. i in., Full, partial, and modified permutations of the Mayo score: characterizing clinical and patient-reported outcomes in ulcerative colitis patients. <i>Crohn's & Colitis</i> 2021, 360, 3(1), otab007.
Pai 2024	Pai R. K., D'Haens G., Kobayashi T. i in., Histologic assessments in ulcerative colitis: The evidence behind a new endpoint in clinical trials, <i>Expert Review of Gastroenterology & Hepatology</i> 2024, 18(1-3), 73-87.
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. <i>Ann Intern Med.</i> 2009;; 151: 264–269.
Ricciuto 2019	Ricciuto A., Griffiths A. M., Clinical value of fecal calprotectin. <i>Critical reviews in clinical laboratory sciences</i> 2019, 56(5), 307-320.
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
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, <i>BMJ</i> 2017;358:j4008.
Stasik 2008	Stasik Z., Skotnicki P., Nowak-Sadzikowska J. i in., Białko C-reaktywne u chorych na nowotwory złośliwe, <i>Nowotwory. Journal of Oncology</i> 2018, 58(5), 441-441.
Turner 2021	Turner D., Ricciuto A., Lewis A. i in., 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.

Odwołanie	Opis bibliograficzny
VISIBLE 1 (Sandborn 2020)	Sandborn W. J., Baert F., Danese S. i in., Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneous formulation in a randomized trial of patients with ulcerative colitis, <i>Gastroenterology</i> 2020, 158(3), 562-572.
Wytuczne AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016.
Zilberman 2006	Zilberman L., Maharshak N., Arbel Y. i in., Correlated expression of high-sensitivity C-reactive protein in relation to disease activity in inflammatory bowel disease: lack of differences between Crohn's disease and ulcerative colitis, <i>Digestion</i> 2006, 73(4), 205-209.
Badania włączone do analizy – porównanie bezpośrednie	
LUCENT-1, LUCENT-2 (D'Haens 2023)	D'Haens G., Dubinsky M., Kobayashi T. i in., Mirikizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis, <i>New England Journal of Medicine</i> 2023, 388(26), 2444-2455.
LUCENT-1, LUCENT-2 (Dubinsky 2022)	Dubinsky M. C., Clemow D. B., Hunter Gibble T. i in., Clinical effect of mirikizumab treatment on bowel urgency in patients with moderately to severely active ulcerative colitis and the clinical relevance of bowel urgency improvement for disease remission, <i>Crohn's & Colitis 360</i> 2023, 5(1), otac044.
LUCENT-1, LUCENT-2 (Magro 2023)	Magro F., Pai R. K., Kobayashi T. i in., Resolving Histological Inflammation in Ulcerative Colitis With Mirikizumab in the LUCENT Induction and Maintenance Trial Programmes, <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2023, jjad050.
LUCENT-1, LUCENT-2 (Sands 2023)	Sands B. E., Feagan B. G., Hunter Gibble T. i in., Mirikizumab Improves Quality of Life in Patients With Moderately-to-Severely Active Ulcerative Colitis: Results From the Phase 3 LUCENT-1 Induction and LUCENT-2 Maintenance Studies. <i>Crohn's & Colitis 360</i> 2023, 5(4), otad070
LUCENT-2 (D'Haens 2024)	D'Haens G., Higgins P. D., Peyrin-Biroulet L. i in., Extended Induction and Prognostic Indicators of Response in Patients Treated with Mirikizumab with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis in the LUCENT Trials, <i>Inflammatory Bowel Diseases</i> 2024, iza004
LUCENT-3 (Sands 2024)	Sands B. E., D'Haens G., Clemow D. B. i in., Two-year efficacy and safety of mirikizumab following 104 weeks of continuous treatment for ulcerative colitis: results from the LUCENT-3 open-label extension study, <i>Inflammatory Bowel Diseases</i> 2024, iza024
Long 2024	Long M. D., Schreiber S., Hibi T. i in., Association of bowel urgency with quality-of-life measures in patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis: Results from phase 3 LUCENT-1 (induction) and LUCENT-2 (maintenance) studies, <i>Crohn's & Colitis 360</i> 2024, 6(1), otae001.
Badania pierwotne włączone do analizy – metaanaliza sieciowa	

Odwołanie	Opis bibliograficzny
[Redacted content]	
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports 2024	European database of suspected adverse drug reaction reports, Omvoh [®] , http://www.adrreports.eu/ (data dostępu 30.06.2024 r.)
ChPL Omvoh [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Omvoh [®] , https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/omvoh-epar-product-information_en.pdf (data dostępu: 02.07.2024 r.)
FDA 2024	The U.S. Food and Drug Administration, Highlights of prescribing information, OMVOH (mirikizumab-mrkz) injection, for intravenous or subcutaneous use, 2024
WHO 2024	World Health Organization Uppsala Monitoring Centre, Omvoh [®] , 2024, https://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 30.06.2024 r.)

