



IGNORANTIA NOCET

Skyrizi® (ryzankizumab) w leczeniu chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

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

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

Warszawa, 26.02.2026 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

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

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

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

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

Analiza kliniczna została zaktualizowana 26 lutego 2026 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OTAD.4131.2.2026.2.KK z dnia 11 lutego 2026 r. Pierwotnie analiza została zakończona 2 września 2025 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	- Koncepcja analizy - Kontrola jakości - Kontrola merytoryczna
[Redacted]	- Tworzenie strategii wyszukiwania - Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań - Opis ograniczeń i dyskusji - Opracowywanie wyników i wniosków - Kontrola obliczeń
[Redacted]	- Tworzenie strategii wyszukiwania - Ocena krytyczna badań włączonych do analizy - Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań - Opracowywanie wyników i wniosków
[Redacted]	Opracowywanie wyników i wniosków
[Redacted]	- Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań - Opis dodatkowego bezpieczeństwa

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	10
Streszczenie	13
1. Cel analizy.....	20
2. Metodyka.....	21
3. Przegląd systematyczny	23
3.1. Źródła danych	23
3.2. Selekcja odnalezionych badań	23
3.3. Ocena jakości badań.....	24
3.4. Strategia wyszukiwania	24
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	25
3.6. Proces selekcji publikacji.....	28
3.6.1. Przegląd pierwotny.....	28
3.6.2. Aktualizacja przeglądu	31
3.7. Przegląd systematyczny dla komparatorów.....	33
[REDACTED]	33
3.7.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	34
[REDACTED]	36
3.8. Badania włączone	40
3.8.1. Opracowania wtórne	40
3.8.2. Badania pierwotne dla RYZ.....	41

	45
3.8.4. Dodatkowe publikacje	47
3.9. Punkty końcowe	48
3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	55
3.10.1. Plan analizy statystycznej w badaniach <i>INSPIRE</i> i <i>COMMAND</i>	55
3.10.2. Zasady ogólne.....	59
3.11. Ocena jakości informacji	63
3.12. Zasady ekstrakcji danych	64
4. Ocena skuteczności ryzankizumabu względem placebo – badania RCT	66
4.1. Badanie <i>INSPIRE</i> – faza indukcji	66
4.1.1. Remisja kliniczna	67
4.1.2. Odpowiedź kliniczna	68
4.1.3. Histologiczne i endoskopowe punkty końcowe	69
4.1.4. Ocena objawów WZJG.....	72
4.1.5. Jakość życia według kwestionariusza IBDQ.....	76
4.1.6. Biomarkery stanu zapalnego	77
4.1.7. Hospitalizacja związana z WZJG	78
4.2. Badanie <i>COMMAND</i> – faza podtrzymania	79
4.2.1. Remisja kliniczna	80
4.2.1. Odpowiedź kliniczna	81
4.2.2. Histologiczne i endoskopowe punkty końcowe	82
4.2.3. Ocena objawów WZJG.....	84

4.2.4. Jakość życia według kwestionariusza IBDQ	87
4.2.5. Biomarkery stanu zapalnego	88
4.2.6. Hospitalizacja związana z WZJG	88
4.2.7. Przerwanie stosowania glikokortykosteroidów	89
5. Ocena bezpieczeństwa ryzankizumabu względem placebo – badania RCT	90
5.1. Badanie <i>INSPIRE</i> – faza indukcji	90
5.1.1. Zgony	91
5.1.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane	91
5.1.3. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	93
5.1.4. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania	95
5.1.5. Zdarzenia niepożądane	98
5.2. Badanie <i>COMMAND</i> – faza podtrzymania	101
5.2.1. Zgony	101
5.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane	102
5.2.3. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	102
5.2.4. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania	102
5.2.5. Zdarzenia niepożądane	104
.....	106
.....	106
.....	107
.....	108
.....	109

6.2. Faza podtrzymania.....	110
	112
	113
	115
	116
7. Ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz Plan Zarządzania Ryzykiem na podstawie dokumentu <i>EMA EPAR 2024</i> oraz <i>EMA RMP 2025</i>.....	118
8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	120
8.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	120
8.1.1. Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności	120
8.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.....	122
8.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych.....	123
8.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.....	124
8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC.....	125
9. Ograniczenia.....	127
10. Podsumowanie i wnioski końcowe	129
10.1. Ocena skuteczności	129
10.2. Ocena bezpieczeństwa	134
10.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	136
10.4. Wnioski	137
11. Dyskusja	139
12. Załączniki	145

12.1. Wyniki dodatkowe z badania <i>INSPIRE</i> i <i>COMMAND</i>	145
12.1.1. Wyniki uzupełniające z fazy indukcji	145
12.1.2. Wyniki uzupełniające z badania <i>COMMAND</i>	150
12.1.3. Wyniki łączne dla badań <i>INSPIRE</i> i <i>COMMAND</i>	160
[REDACTED]	160
[REDACTED]	160
[REDACTED]	165
[REDACTED]	167
[REDACTED]	168
[REDACTED]	174
[REDACTED]	174
[REDACTED]	180
12.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – przegląd pierwotny	185
12.4.1. Strategie wyszukiwania – interwencja	185
[REDACTED]	186
[REDACTED]	188
12.5. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – aktualizacja przeglądu	194
12.5.1. Strategie wyszukiwania – interwencja	194
[REDACTED]	195
12.6. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	201
12.7. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	202
12.8. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	207

12.9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	209
12.9.1. Badanie <i>INSPIRE</i> i badanie <i>COMMAND</i>	209
[REDACTED]	216
12.9.3. Ocena jakości informacji	231
12.10. Skale oceny jakości badań	238
12.11. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych	244
12.12. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	245
13. Spis tabel	247
14. Spis rysunków	254
15. Bibliografia.....	256
15.1. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego wg PRISMA 256	
15.1.1. SLR dla ryzankizumabu	256
[REDACTED]	257
15.2. SLR dla interwencji – aktualizacja	257
[REDACTED]	257
15.4. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego wg PRISMA	258
15.4.1. SLR dla ryzankizumabu	258
15.4.2. Aktualizacja SLR dla ryzankizumabu.....	258
[REDACTED]	260
[REDACTED]	261

15.1. Pozostałe referencje bibliograficzne	262
--	-----

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	abstrakt
ADA	adalimumab
ADRsReports	ang. European database of suspected adverse drug reaction reports – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków
AE	ang. adverse event – zdarzenie niepożądane
AMSTAR	ang. Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
ANCOVA	ang. analysis of covariance – analiza kowariancji
AO	ang. as observed – analiza danych wynikających z obserwacji
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ChLC	choroba Leśniowskiego Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. confidence interval – przedział ufności
CrI	ang. credible interval – przedział wiarygodności
CRP	ang. C-reactive protein – białko C-reaktywne
CTCAE	ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events – Wspólne Kryteria Terminologiczne dla Zdarzeń Niepożądanych
DSU	ang. Decision Support Unit – jednostka wsparcia decyzyjności
EMA	ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. European Quality of Life-5 Dimensions – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EudraCT	ang. EU Clinical Trials Register – europejski rejestr badań klinicznych
FACIT-F	ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue – Kwestionariusz Oceny Funkcjonowania w Przewlekłej Chorobie, podskala zmęczenia
FDA	ang. Food and Drug Administration – Agencja Żywności i Leków
FE	ang. fixed effect model – model efektów stałych
FIL	filgotynib
GCP	dobra praktyka kliniczna
GKS	glikokortykosteroidy
GOL	golimumab
HTA	ang. Health Technology Assessment – ocena technologii medycznych
i.v.	ang. intravenous administration – podanie dożylnie
IBDQ	ang. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire – kwestionariusz chorób zapalnych jelit
ICD	ang. International Classification of Diseases – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
INF	infliksymab
IRISCT	ang. International Randomized Standard Clinical Trial Register – międzynarodowy standardowy rejestr randomizowanych badań klinicznych

Skrót	Rozwinięcie
it	typ publikacji
ITT	ang. intent-to-treat – analiza oparta na pierwotnym przydziale do grupy badawczej
JAK	ang. Janus kinase – kinazy Janusowe
kw	słowa
MACE	ang. Major Adverse Cardiovascular Events – poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe
MCID	ang. minimal clinically important difference – minimalna klinicznie istotna różnica
MCMC	ang. Markov Chain Monte Carlo – próbkowanie Monte Carlo łańcuchami Markowa
MD	ang. mean difference – różnica średnich
MeSH	ang. Medical Subject Headings – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MIRI	mirikizumab
MMRM	ang. mixed models for repeater measures – model efektów mieszanych z powtarzanymi pomiarami
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba obserwacji lub zdarzeń
N	całkowita liczba chorych
n/d	nie dotyczy
NChZJ	nieswoiste choroby zapalne jelit
NICE	ang. National Institute of Health and Care Excellence – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NIH	ang. National Institutes of Health – międzynarodowy rejestr badań klinicznych
NMA	ang. network metaanalysis – metaanaliza sieciowa
NNH	ang. numer needed to hurt – 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. number needed to treat – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NRI-MI	ang. nonresponder multiple imputation – wielokrotna imputacja braku odpowiedzi
OR	ang. odds ratio – iloraz szans
OZA	ozanimod
PICOS	ang. population, intervention, comparison, outcome, study design – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PRISMA	ang. Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSRF	ang. Potential Scale Reduction Factor – współczynnik redukcji skali potencjalnej
Q12W	ang. every 12 weeks – co 12 tygodni
Q4W	ang. every 4 weeks – co 4 tygodnie
Q8W	ang. every 8 weeks – co 8 tygodni
RCT	ang. randomized controlled trial – badanie kliniczne randomizowane
RD	ang. risk difference – różnica ryzyka

Skrót	Rozwinięcie
RE	ang. random effect model – model efektów losowych
RYZ	ryzankizumab
s.c.	ang. subcutaneous administration – podanie podskórne
SD	ang. standard deviation – odchylenie standardowe
SE	ang. standard error – błąd standardowy
SF-36	ang. short form 36 – krótki formularz 36-elementowy
SLR	ang. systematic literature review – przegląd systematyczny
SUCRA	ang. Surface Under the Cumulative RAnking curve – powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingową
ti	tytuł
tn	nazwa handlowa
TNF	ang. tumor necrosis factor – czynnik martwicy nowotworów
TOF	tofacytynib
TSD	ang. Technical Support Document – dokument wsparcia technicznego
UPA	upadacytynib
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UST	ustekinumab
WED	wedolizumab
WHO UMC	ang. World Health Organization Uppsala Monitoring Centre – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
WPAI	ang. Work Productivity and Activity Impairment – kwestionariusz produktywności pracy i upośledzenia aktywności
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Skyrizi® (ryzankizumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub biologiczne, wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*.

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.5.

POPULACJA

Dorośli chorzy z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub biologiczne.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami Charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) Skyrizi®.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

INTERWENCJA

Ryzankizumab stosowany zgodnie z zaleceniami *ChPL Skyrizi®*.

Zalecana dawka indukcyjna to 1 200 mg podawana we wlewie dożylnym w tyg. 0., 4. i 8. Począwszy od tygodnia 12., a następnie co 8 tygodni, zalecana dawka podtrzymująca jest ustalana w oparciu o indywidualny stan chorego:

- u chorych, u których po indukcji wystąpiła odpowiednia poprawa aktywności choroby, zaleca się dawkę 180 mg podawaną we wstrzyknięciu podskórnym;
- u chorych z niewystarczającą poprawą aktywności choroby po indukcji zaleca się dawkę 360 mg podawaną we wstrzyknięciu podskórnym.

Należy rozważyć przerwanie leczenia u chorych, u których nie stwierdzono dowodów na korzyści terapeutyczne do tyg. 24.

KOMPARATOR

Jako komparatory dla leku Skyrizi® wskazano leki stosowane w ramach Programu lekowego B.55 Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51), tj.:

- infliksymab¹;
- wedolizumab;
- ustekinumab;
- tofacytynib;
- ozanimod;
- filgotynib;
- mirikizumab;
- upadacytynib.

PUNKTY KOŃCOWE

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

- remisja kliniczna;
- odpowiedź kliniczna;
- remisja endoskopowa;
- odpowiedź endoskopowa;
- wygojenie błony śluzowej;
- ocena aktywności choroby w oparciu o biomarkery (stężenie białka C-reaktywnego czy kalprotektyny w kale);
- ocena objawów WZJG;
- częstość występowania hospitalizacji;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

¹ Zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w najnowszych odnalezionych wytycznych klinicznych podskórna forma INF stosowana w fazie leczenia podtrzymującego jest uznawana za równoważną standardowemu dożylnemu dawkowaniu podtrzymującemu [ACG 2025, BSG 2025].

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).
- badania, w których udział brało powyżej 10 chorych w grupie;
- publikacje pełnotekstowe i abstrakty konferencyjne;
- publikacje w językach: polskim i angielskim.

WYNIKI PRZEGLĄDÓW

W wyniku pierwotnego przeglądu systematycznego oraz aktualizacji przeglądu systematycznego przeprowadzonej w związku uwagami w piśmie OTAD.4131.2.2026.2.KK z dnia 11 lutego 2026 r. do analizy włączono 5 przeglądów systematycznych – *Ananthakrishnan 2024*, *Shehab 2025*, *Medemlis 2025*, *Patel 2026* oraz *Sawaf 2025*, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo ryzankizumabu.

Do analizy włączono także 2 badania pierwotne dla RYZ, raportowane w 1 publikacji (*Louis 2024*):

- badanie *INSPIRE*, dotyczące porównania bezpośredniego RYZ 1 200 mg i.v. Q4W względem placebo w fazie indukcji;
- badanie *COMMAND* dla RYZ 180 mg s.c. Q8W w fazie podtrzymania.

W wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z wybranymi komparatorami. W związku z tym zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego.

² Zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w najnowszych odnalezionych wytycznych klinicznych podskórna forma INF stosowana w fazie leczenia podtrzymującego jest uznawana za równoważną standardowemu dożylnemu dawkowaniu podtrzymującemu [ACG 2025, BSG 2025].

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianego produktu leczniczego odnalezione na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych.

WYNIKI SKUTECZNOŚCI

Porównanie bezpośrednie – RYZ vs PLC

Dostępne dowody z badań *INSPIRE* i *COMMAND* wskazują, że w fazie indukcji ryzankizumab wykazał statystycznie istotną większą korzyść z leczenia w porównaniu do PLC w analizie pierwszorzędowego i wszystkich drugorzędowych punktów końcowych oraz eksploracyjnych punktów końcowych, w tym: remisji klinicznej, odpowiedzi klinicznej, histologiczno-endoskopowych punktów końcowych oraz poprawy jakości życia według kwestionariusza IBDQ względem wartości początkowej. Pozytywny, istotnie statystycznie lepszy wpływ terapii RYZ względem PLC jest obserwowany także w analizie częstości występowania braku objawów WZJG, ocenie zmęczenia oraz zmian stężeń biomarkerów stanu zapalnego. Wyniki z fazy podtrzymania sugerują, że efekty leczenia ryzankizumabem ulegają dalszej poprawie w czasie. Na tej podstawie można stwierdzić, że chorzy stosujący ryzankizumab osiągają korzystne i trwałe efekty terapeutyczne.

Podsumowanie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

Kategoria	Parametr	OBS 12. tydzień		OBS 52. tydzień
		Badanie <i>INSPIRE</i>		Badanie <i>COMMAND</i>
		RYZ 1 200 mg i.v. Q4W	PLC	RYZ 180 mg s.c. Q8W
	N	650	325	179
Remisja kliniczna	%	20,3	6,2	40,2
	Różnica między grupami	14,0%		-
Odpowiedź kliniczna	%	64,3	35,7	68,2
	Różnica między grupami	28,6%		-
Gojenie endoskopowe	%	36,5	12,1	50,8
	Różnica między grupami	24,3%		-
Remisja endoskopowa	%	10,6	3,4	23,2
	Różnica między grupami	7,2%		-
Poprawa jakości życia według IBDQ względem wartości początkowej	Średnia [punkty]	42,6/N=619	24,3/N=310	52,6*/N=168
	Różnica między grupami	18,3 punkty		-

Kolorem zielonym oznaczono punkty końcowe, których analiza wskazała na istotnie statystyczną większą korzyść ze stosowania RYZ względem PLC

*zmiana wyniku względem wartości odnotowanej w momencie rozpoczęcia fazy podtrzymania

[illegible]

Porównanie bezpośrednie – RYZ vs PLC

Częstość występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia, ciężkich zakażeń oraz ciężkiej nadwrażliwości w grupie leczonej ryzankizumabem była bardzo niska w fazie indukcji – zdarzenia z tych kategorii odnotowano u <3% chorych. W fazie podtrzymania wymienione kategorie zdarzeń niepożądanych również były obserwowane z niewielką częstością, tj. u <6% chorych.

[illegible]

Należy jednak zaznaczyć, że analiza profilu bezpieczeństwa RYZ w długim okresie obserwacji w badaniu *COMMAND* była spójna z analizą profilu bezpieczeństwa w fazie indukcji leczenia, a w badaniach nie raportowano nowych zagrożeń w czasie długookresowego stosowania leku.

OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA I DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA, ADRReports oraz WHO UMC.

Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w *ChPL Skyrizi®* i dokumencie FDA dotyczyły przede wszystkim zachowania szczególnej ostrożności związanej z potencjalnym zwiększeniem ryzyka zakażeń oraz reakcji nadwrażliwości. W obu dokumentach zwrócono również uwagę na konieczność wykonania badania w celu wykrycia gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia oraz zawarto zalecenia dotyczące szczepień, w tym przeciwwskazanie do stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje. Dodatkowo, w dokumencie *FDA 2025* zalecono ocenę aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny w związku z możliwą hepatotoksycznością.

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC są spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych w ramach niniejszej analizy i wskazują, iż w przypadku terapii ryzankizumabem najczęściej występującymi kategoriami były: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze, a także urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach oraz procedury medyczne i chirurgiczne.

W dokumencie *EMA RMP 2025* jako zidentyfikowany czynnik ryzyka związany ze stosowaniem produktu leczniczego Skyrizi® wskazano ciężkie reakcje nadwrażliwości.

Stosunek korzyści do ryzyka dla ryzankizumabu w leczeniu dorosłych chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w dokumencie *EMA EPAR 2024* określono jako pozytywny.

WNIOSKI

Analiza skuteczności ryzankizumabu stosowanego w fazie indukcji względem ramienia PLC wykazała znamiennej statystycznie przewagę badanej interwencji w zakresie kluczowych efektów zdrowotnych. W fazie podtrzymania wyniki ulegały dalszej poprawie.

Biorąc pod uwagę korzyści wynikające z zastosowania ryzankizumabu oraz bezpieczeństwo stosowania RYZ można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest korzystny.

Produkt leczniczy Skyrizi® (ryzankizumab) stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę obserwowaną wśród chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego ze względu na:

- **selektywny mechanizm działania** – ryzankizumab jest ukierunkowany na podjednostkę p19 cytokiny IL-23, która pełni kluczową rolę w przebiegu WZJG. W porównaniu do innych leków stosowanych w praktyce klinicznej, takich jak MIRI czy UST, ryzankizumab nie blokuje podjednostki p40 cytokiny IL-23, która jest istotna dla funkcjonowania układu odpornościowego;
- **wysoką skuteczność kliniczną** – stosowanie ryzankizumabu umożliwia osiągnięcie wysokich wskaźników remisji klinicznej, odpowiedzi klinicznej oraz histologiczno-

endoskopowych punktów końcowych w fazie indukcji oraz podtrzymania. Odnotowane odsetki chorych bez objawów WZJG także wskazują na pozytywny efekt leczenia RYZ w fazie indukcji i podtrzymania, co umożliwia także poprawę jakości życia;

- **znany i korzystny profil bezpieczeństwa** – ryzankizumab charakteryzuje się adekwatnym profilem bezpieczeństwa, który jest udowodniony także w przypadku innych wskazań. W czasie kilkuletniego okresu monitorowania bezpieczeństwa RYZ nie pojawiły się nowe sygnały dotyczące zagrożeń.

Uwzględniając przedstawione w niniejszej analizie dowody kliniczne, objęcie refundacją produktu leczniczego Skyrizi® (ryzankizumab) w leczeniu chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub leczenie terapią zaawansowaną uznano za w pełni uzasadnione.

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 Skyrizi® (ryzankizumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub biologiczne jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa ww. produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej interwencji opcjonalnej – z inną interwencją opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna interwencja 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 interwencją;
 - 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 6.5.

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

- porównanie z refundowanymi interwencjami opcjonalnymi, a w przypadku ich braku – z inną interwencją 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 interwencji 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 złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny

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

3.1. Źródła danych

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

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

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ryzankizumabu (RYZ) przeszukano również strony internetowe 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 leków³ (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.

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,

³ 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

a następnie pełnych tekstów. Selekcji każdej z odnalezionych oraz zakwalifikowanych do etapu selekcji pełnych tekstów publikacji dokonało niezależnie dwóch z trzech analityków (AM, AF, JM). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem kolejnego analityka (ANK) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

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

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration: narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2.0) [Higgins 2024, Sterne 2019].

W załączniku 12.10 przedstawiono wzory skal wykorzystanych w niniejszej analizie.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz interwencji badanej (ryzankizumab). 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 uzyskanie wysokiej czułości wyszukiwania, a tym samym ujęcie wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskrytory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor it – typ publikacji. Przeszukiwanie przeprowadzono przez wyszukiwarki Embase i Pubmed, przy czym obydwie bazy przeszukają zasoby bazy Medline. W celu wykluczenia potencjalnych duplikatów w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim

NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza abstrakty z bazy Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to All fields i All text).

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

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

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla ryzankizumabu w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, 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 12.4.1. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.5.

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	Dorośli chorzy z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub biologiczne. Zdefiniowana populacja jest zgodna z zapisami <i>ChPL Skyrizi</i> ®. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.	Nie zgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy poniżej 18 r.ż., chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna
Interwencja	Ryzankizumab w dawce zgodnej z <i>ChPL Skyrizi</i> ®, tj. 1 200 mg podawany we wlewie dożylnym w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8. Począwszy od tygodnia 12., a następnie co 8 tygodni, zalecana dawka podtrzymująca jest ustalana w oparciu o indywidualny stan chorego: • u chorych, u których po indukcji wystąpiła odpowiednia poprawa aktywności choroby, zaleca się dawkę 180 mg podawaną we wstrzyknięciu podskórnym; • u chorych z niewystarczającą poprawą aktywności choroby po indukcji zaleca się dawkę 360 mg podawaną we wstrzyknięciu podskórnym. Należy rozważyć przerwanie leczenia u chorych, u których nie stwierdzono dowodów na korzyści terapeutyczne do tygodnia 24. Dawkowanie zgodne z <i>ChPL Skyrizi</i> ®.	Inna niż wymieniona.
Komparatory ⁴	• infliksymab;	Nie zgodne z założonymi

⁴ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	- wedolizumab; - ustekinumab; - tofacytynib; - ozanimod; - filgotynib; - mirikizumab; - upadacytynib. Dawkowanie zgodne z ChPL odpowiednich produktów leczniczych.	
	W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: - remisja kliniczna; - odpowiedź kliniczna; - remisja endoskopowa; - odpowiedź endoskopowa; - wygojenie błony śluzowej; - ocena aktywności choroby w oparciu o biomarkery (stężenie białka C-reaktywnego czy kalprotektyny w kale); - ocena objawów WZJG; - częstość występowania hospitalizacji; - jakość życia; - profil bezpieczeństwa. Ocena indukacji + leczenia podtrzymującego zostanie przeprowadzona dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ⁵).	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Niezgodne z założonymi, np. materiały konferencyjne
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

⁵ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
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.

Skróty: ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

3.6. Proces selekcji publikacji

3.6.1. Przegląd pierwotny

W pierwotnym przeglądzie systematycznym z dnia 28 maja 2025 r. w wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 377 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

W wyniku przeszukiwania baz dodatkowych (FDA, EMA, URPLW MiPB, ADRReports, WHO UMC) odnaleziono 129 publikacji i rekordów.

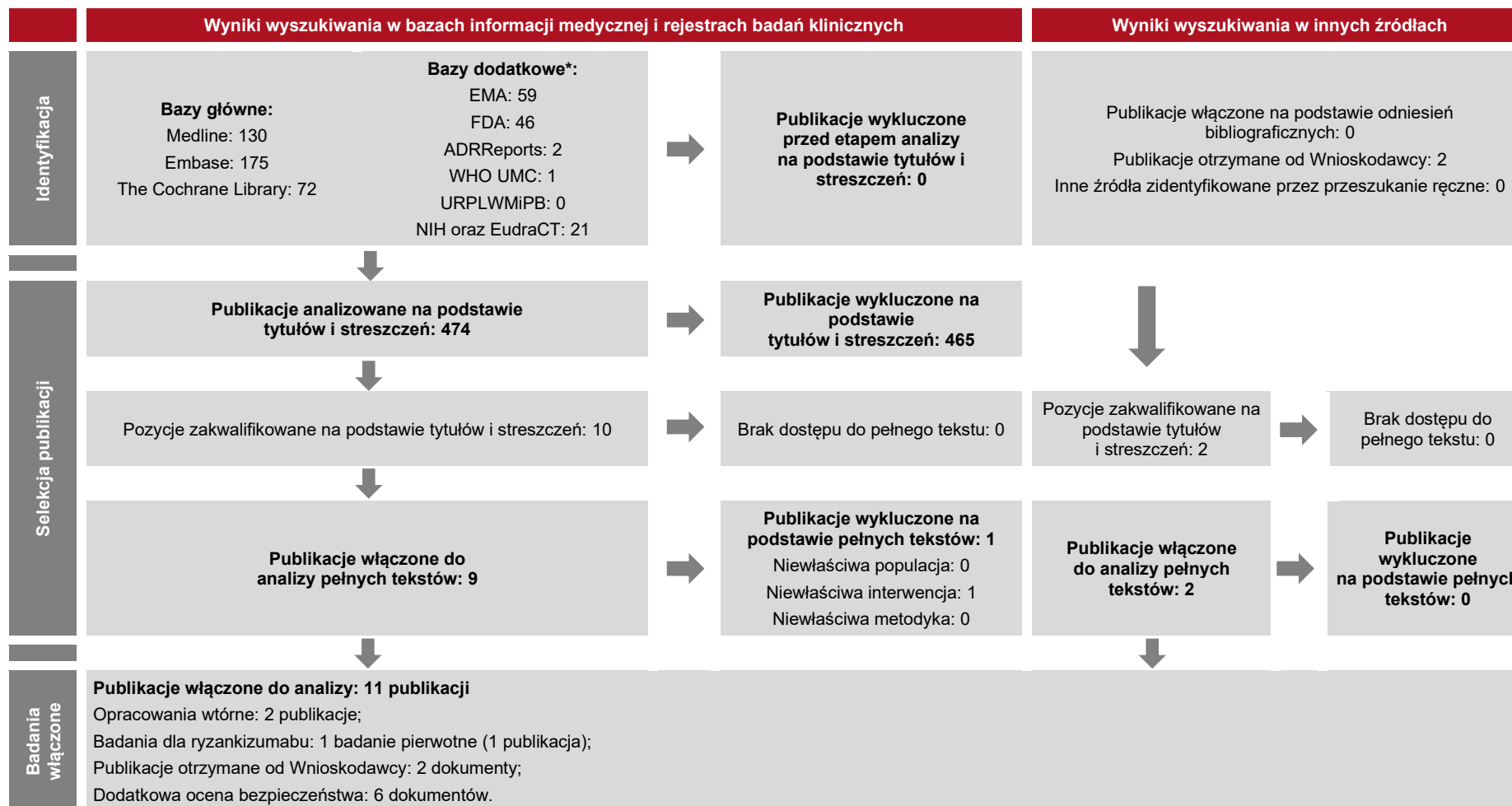
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 11 publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na

diagramie PRISMA⁶ (Rysunek 1) [PRISMA 2020]. 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 15.4.1.

⁶ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



*na diagramie PRISMA przedstawiono wyniki przeszukania baz dodatkowych z dnia 19.02.2026 r. Analiza kliniczna została zaktualizowana 26 lutego 2026 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OTAD.4131.2.2026.2.KK

3.6.2. Aktualizacja przeglądu

Dnia 11 lutego 2026 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OTAD.4131.2.2026.2.KK przeprowadzono aktualizację przeglądu dla interwencji wnioskowanej.

W wyniku aktualizacji przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 212 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

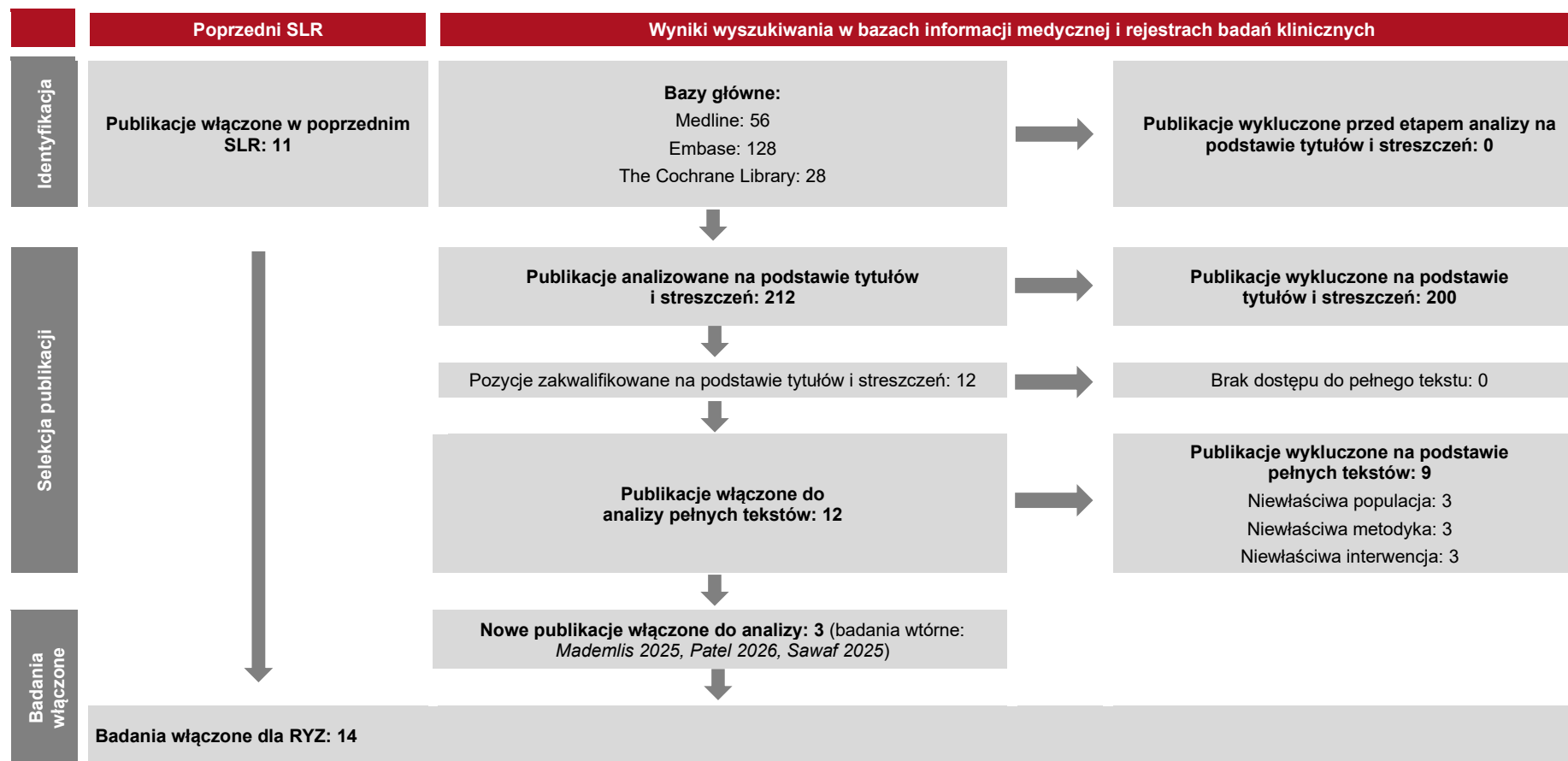
Spośród odnalezionych w aktualizacji publikacji do analizy włączono 3 publikacje opisujące badania wtórne: *Mademlis 2025*, *Patel 2026* oraz *Sawaf 2025*.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁷ (Rysunek 2) [PRISMA 2020]. 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 15.4.2.

⁷ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 2.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – aktualizacja przeglądu dla interwencji (luty 2026 r.)



3.7. Przegląd systematyczny dla komparatorów

W pierwotnym przeglądzie dla RYZ, a także w wyniku przeprowadzenia jego aktualizacji w związku z uwagami zawartymi w piśmie OTAD.4131.2.2026.2.KK dnia 11 lutego 2026 r. nie zidentyfikowano żadnego badania bezpośrednio porównującego skuteczność i bezpieczeństwo ryzankizumabu z komparatorami określonymi w ramach bieżącej analizy, tj. infliksymab (INF), wedolizumab (WED), tofacytynib (TOF), ustekinumab (UST), filgotynib (FIL), ozanimod (OZA), upadacytynib (UPA), mirikizumab (MIRI) w populacji docelowej.

W związku z powyższym konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego. Celem porównania pośredniego jest określenie skuteczności i bezpieczeństwa RYZ względem innych terapii stosowanych w praktyce klinicznej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

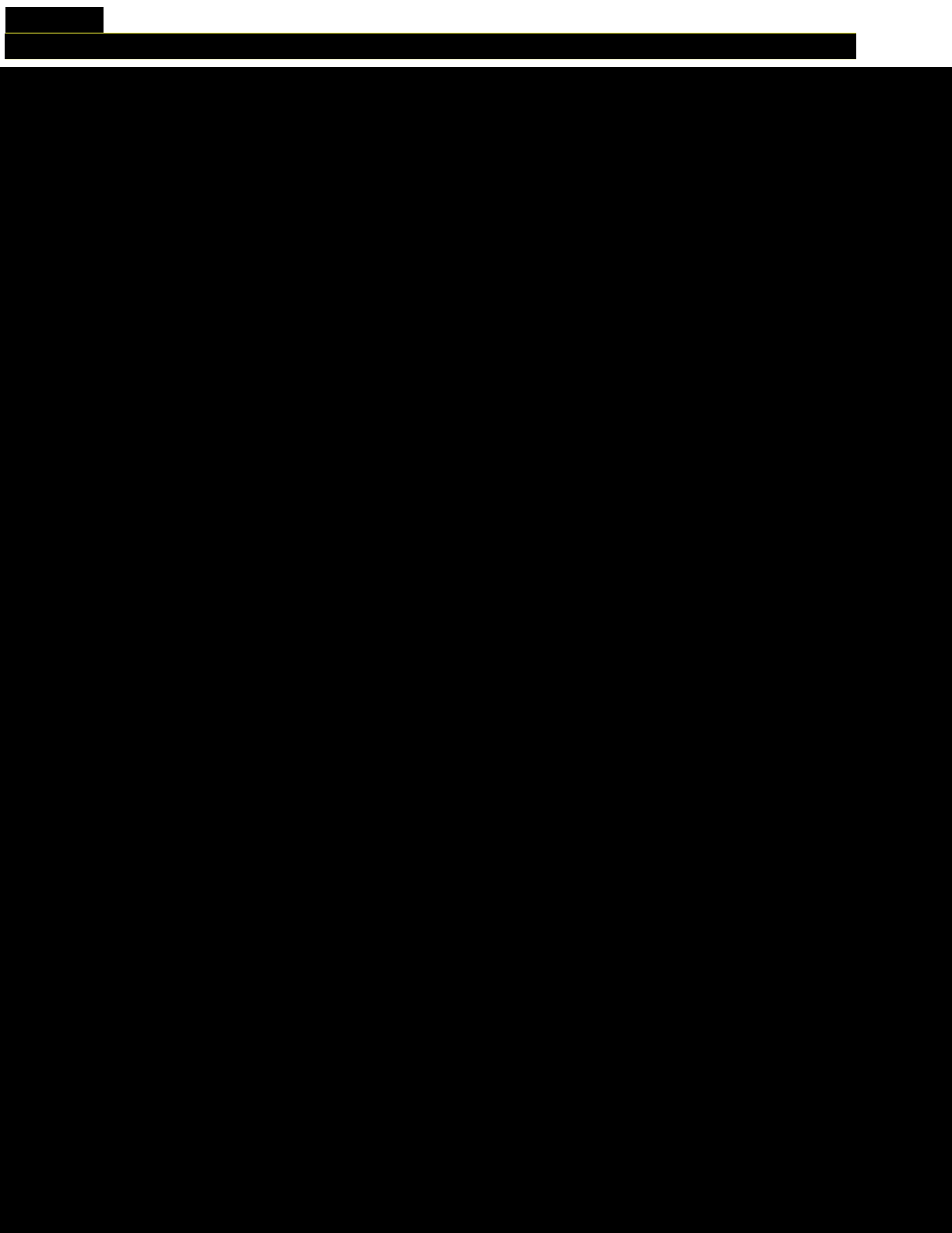
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.8. Badania włączone

3.8.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego pierwotnie przeglądu systematycznego odnaleziono 2 publikacje (*Ananthakrishnan 2024* oraz *Shehab 2025*) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.7.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

W ramach aktualizacji przeglądu systematycznego przeprowadzonej w związku uwagami w piśmie OTAD.4131.2.2026.2.KK z dnia 11 lutego 2026 r. odnaleziono 3 dodatkowe publikacje (*Medemlis 2025*, *Patel 2026* oraz *Sawaf 2025*).

Odnalezione przeglądy zaklasyfikowano do kategorii IA wg klasyfikacji AOTMiT. Wszystkie przeglądy uzyskały 5 punktów z 5 możliwych do uzyskania w ramach kryteriów systematyczności Cook.

Jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2. Trzy opracowania wtórne oceniono jako przeglądy o bardzo niskiej jakości (*Ananthakrishnan 2024*, *Shebab 2025* oraz *Patel 2026*) oraz przeglądy o niskiej jakości (*Mademlis 2025* oraz *Sawaf 2025*).

Celem odnalezionych przeglądów było porównanie skuteczności różnych terapii w leczeniu chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Analizowano również skuteczność w podgrupach chorych zarówno leczonych, jak i nieleczonych biologicznie w wywiadzie.

Zgodnie z wynikami NMA, RYZ wykazywał wysoką skuteczność w leczeniu indukującym zajmując 2. miejsce pod skumulowaną krzywą rankingową (SUCRA) w osiągnięciu większości punktów końcowych, m.in. remisji klinicznej i endoskopowej, gojenia endoskopowego [*Ananthakrishnan 2024*, *Shebab 2025*, *Mademlis 2025*, *Sawaf 2025*], a także parcia na stolec [*Patel 2026*].

Dodatkowo, RYZ wykazywał najwyższą skuteczność w osiągnięciu remisji histologicznej [*Shebab 2025*] oraz istotnie poprawiał remisję parcia na stolec zarówno w fazie indukcji, jak i w leczeniu podtrzymującym, wykazując przewagę nad PLC [*Patel 2026*]. W leczeniu podtrzymującym, zgodnie z wnioskowaniem autorów przeglądów, RYZ cechował się umiarkowaną lub niską skutecznością w porównaniu do innych terapii [*Ananthakrishnan 2024*, *Shebab 2025*, *Mademlis 2025*, *Sawaf 2025*].

Powyższe wyniki wskazują, że RYZ jest jedną z najskuteczniejszych terapii w leczeniu indukcyjnym. Zgodnie z wynikami opracowań wtórnych *Mademlis 2025*, *Sawaf 2025*, *Ananthakrishnan 2024* oraz *Shehab 2025* RYZ w leczeniu podtrzymującym, szczególnie w wyższej dawce ma ograniczoną skuteczność. **Należy jednak podkreślić istotne ograniczenie przeglądów *Sawaf 2025*, *Mademlis 2025*, *Ananthakrishnan 2024* oraz *Shehab 2025*, wynikające z nieuwzględnienia ograniczeń wykonanych NMA w związku z metodyką badania *COMMAND*.** W fazie leczenia podtrzymującego w tym badaniu chorzy, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie RYZ w badaniu fazy indukującej, byli następnie randomizowani do grup otrzymujących RYZ 180 mg co 8 tygodni (Q8W), RYZ 360 mg Q8W lub placebo (PLC). Ze względu na wysoką skuteczność RYZ oraz jego długi okres półtrwania, istnieje ryzyko wystąpienia istotnego przeniesienia efektów terapii indukcyjnej RYZ w grupie PLC.

Również autorzy publikacji *Louis 2024* wskazują możliwy wpływ projektu badania na wyniki skuteczności uzyskiwane przez chorych w grupie PLC. Ryzankizumab był wykrywalny u tych chorych aż do 16. tygodnia fazy podtrzymania w badaniu *COMMAND*, co jest równoznaczne z nieprzerwaną ekspozycją na RYZ od momentu rozpoczęcia leczenia RYZ w fazie indukcji. Zaobserwowano także zredukowane stężenie IL-22 (biomarkera terapii anty-IL-23) w surowicy w grupie PLC utrzymujące się od 4. aż do 52. tygodnia fazy podtrzymania w badaniu *COMMAND* [Louis 2024].

Efekt ten nie został skomentowany przez autorów wymienionych przeglądów, co stanowi znaczące ograniczenie wiarygodności wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych. Zatem prezentowane na ich podstawie wnioski należy interpretować z ostrożnością.

Wnioski ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 12.7 i 12.8.

3.8.2. Badania pierwotne dla RYZ

Do analizy włączono również badania pierwotne. W ramach pierwotnego przeglądu zidentyfikowano 2 badania. W ramach aktualizacji przeglądu systematycznego przeprowadzonej w związku uwagami w piśmie OTAD.4131.2.2026.2.KK z dnia 11 lutego 2026 r. nie odnaleziono dodatkowych badań pierwotnych dla RYZ.

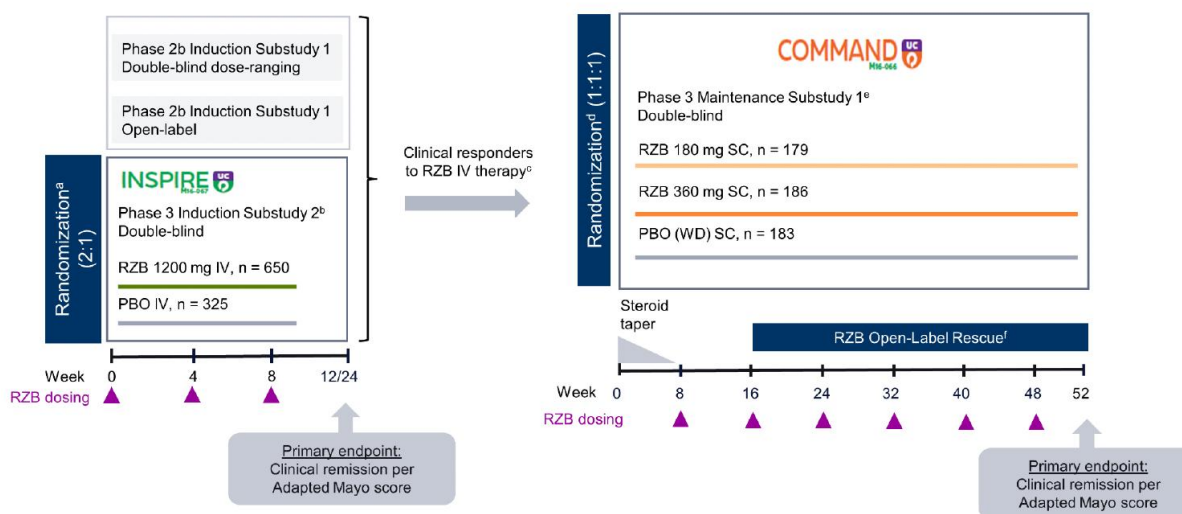
Do analizy włączono następujące badania:

- badanie *INSPIRE*, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo RYZ 1 200 mg dożylnie (i.v.) co 4 tygodnie (Q4W) oraz PLC w fazie indukcji, trwającej 12 tygodni (Louis 2024);
- badanie *COMMAND*, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo RYZ 180 mg s.c. Q8W, RYZ 360 mg s.c. Q8W oraz PLC w fazie podtrzymania, trwającej 52 tygodnie (Louis 2024).

Łączny czas obserwacji dla obu badań wynosił 81 tygodni, z uwzględnieniem okresu przesiewowego (5 tygodni) oraz fazy indukcji i fazy podtrzymania. Łączny czas leczenia RYZ w odpowiednich dawkach w ramach obu badań wynosił 64 tygodnie.

Na poniższym schemacie przedstawiono budowę badania *INSPIRE* oraz *COMMAND*.

Rysunek 5.
Schemat badania *INSPIRE* oraz badania *COMMAND*



Źródło: Louis 2024

W badaniu *INSPIRE* zrandomizowani chorzy otrzymywali ryzankizumab w dawce 1 200 mg i.v. w tyg. 0., 4. i 8., podczas gdy grupa kontrolna otrzymywała PLC i.v. w tym samym schemacie. W badaniu *COMMAND* chorzy, którzy w fazie indukcji uzyskali odpowiedź na podawane leczenie, zostali losowo przydzieleni do grupy: RYZ 180 mg s.c. Q8W, RYZ 360 mg s.c. Q8W lub PLC.

Do niniejszej analizy włączono wszystkich chorych z badania *INSPIRE* oraz chorych stosujących RYZ w dawce 180 mg s.c. z badania *COMMAND*. Grupa RYZ 360 mg s.c. Q8W

została wykluczona z analizy ze względu na brak zgodności z zapisami *ChPL Skyrizi*¹¹, natomiast grupa PLC – z uwagi na możliwość wcześniejszego otrzymywania RYZ w fazie indukcji.

Zgodność populacji z badań klinicznych z populacją wnioskowaną

Do badania *INSPIRE* włączono dorosłych chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z wynikiem w zakresie od 5 do 9 punktów w zmodyfikowanej skali Mayo oraz wynikiem endoskopowym na poziomie 2 lub 3 punktów, potwierdzonym w ocenie centralnej. Uczestnicy wykazywali nietolerancję lub niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie konwencjonalne, co najmniej jedną terapię zaawansowaną lub ich kombinację. Do badania *COMMAND* włączono chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie RYZ w tygodniu 12. lub 24. fazy indukcji w badaniu *INSPIRE* lub badaniu ustalenia dawki.

Biorąc pod uwagę powyższe uznano, że wyniki dla populacji z badań można odnieść do populacji docelowej.

W tabeli poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 12.9.

¹¹ Zgodnie z zapisami *ChPL Skyrizi*® RYZ 360 mg w podtrzymaniu może być podawany wyłącznie w przypadku wystąpienia niewystarczającej odpowiedzi na leczenie. W badaniu *COMMAND* randomizowano wyłącznie chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie RYZ w fazie indukcji.

Tabela 3.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (RYZ)	Komparator (PLC)
INSPIRE, COMMAND	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepię z grupą kontrolną PLC, wielośrodkowe, fazy 3; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 5/5 RoB 2.0: niskie ryzyko	do 81 tyg., w tym 5 tyg. okres przesiewowy, 12 tyg. okres indukcji (badanie <i>INSPIRE</i>) oraz 52 tyg. okres leczenia podtrzymującego (badanie <i>COMMAND</i>)	Dorośli chorzy z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z rozpoznaniem ≥3 mies. przed rozpoczęciem badania; zmodyfikowany wynik Mayo w zakresie od 5 do 9 punktów; wynik endoskopowy na poziomie 2. lub 3. pkt, potwierdzony w ocenie centralnej oraz nietolerancja lub niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie	<u>Badanie <i>INSPIRE</i>:</u> Grupa badana: N=650 Grupa kontrolna: N=325 <u>Badanie <i>COMMAND</i>:</u> Grupa badana: N=179	<u>Badanie <i>INSPIRE</i>:</u> RYZ 1 200 mg i.v. Q4W w tyg. 0., 4. i 8. w infuzji dożylniej w czasie ok. 2 godz. <u>Badanie <i>COMMAND</i>:</u> RYZ 180 mg s.c. Q8W LUB RYZ 360 mg s.c. Q8W przez 52 tyg.*	<u>Badanie <i>INSPIRE</i>:</u> PLC i.v. w tyg. 0., 4. i 8. w infuzji dożylniej w czasie ok. 2 godz. <u>Badanie <i>COMMAND</i>:</u> PLC s.c. Q8W przez 52 tyg.*
						Uwagi: W przypadku utraty odpowiedzi klinicznej, chorzy z każdej grupy mogli otrzymać niezaślepięone leczenie RYZ, obejmujące terapię ratunkową, tj. pojedynczą dawkę RYZ 1 200 mg i.v. lub 1 800 mg i.v. i kontynuowali terapię RYZ 360 mg s.c. Q8W.	
						W badaniu fazy indukcji chorzy przyjmujący stabilne dawki kortykosteroidów, aminosalicylanów lub immunomodulatorów na początku badania kontynuowali te terapie przez cały czas trwania badania. W badaniu fazy podtrzymania chorzy stosujący terapię kortykosteroidami musieli rozpocząć redukcję dawki i odstawić kortykosteroidy do 8. tygodnia badania. Terapia kortykosteroidami mogła zostać wznowiona przy utracie satysfakcjonującej odpowiedzi na terapię zgodnie z decyzją badacza.	

*w analizie nie uwzględniono grupy RYZ 360 mg s.c. Q8W ze względu na niezgodność z zapisami *ChPL Skyrizi®* (RYZ 360 mg w podtrzymaniu powinien być stosowany wyłącznie w przypadku wystąpienia niewystarczającej odpowiedzi na leczenie; w badaniu *COMMAND* randomizowano tylko chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w fazie indukcji) oraz grupy PLC Q8W ze względu na możliwość stosowania przez tych chorych RYZ w badaniu indukcyjnym

[illegible]

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



3.8.4. Dodatkowe publikacje

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

- 3 publikacje EMA [EMA EPAR 2024, EMA RMP 2025, ChPL Skyrizi®];
- 1 publikacja FDA [FDA 2025];
- 2 wpisy w bazie ADRReports [ADR 2026];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2026].

Ponadto w trakcie przeszukiwania oraz aktualizacji przeszukiwania rejestrów badań klinicznych przeprowadzonej w związku uwagami w piśmie OTAD.4131.2.2026.2.KK z dnia 11 lutego 2026 r. odnaleziono 21 rekordów opisujących badania kliniczne. Nie odnaleziono żadnych badań zakończonych (nieopublikowanych) dla badanej interwencji w rozpatrywanej populacji docelowej, spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.

3.9. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych pierwotnych badaniach klinicznych.

W ramach bieżącej analizy uwzględniono następujące kategorie punktów końcowych:

- remisja kliniczna;
- odpowiedź kliniczna;
- remisja endoskopowa;
- odpowiedź endoskopowa;
- wygojenie błony śluzowej;
- ocena aktywności choroby w oparciu o biomarkery;
- ocena objawów WZJG;
- częstość występowania hospitalizacji;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 12.9.1. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.12.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie definicji, interpretację i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach pierwotnych włączonych do analizy.

Tabela 4.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Skuteczność		
Remisja kliniczna	INSPIRE i COMMAND	Zmodyfikowana skala Mayo składa się z następujących domen: • <u>częstość wypróżnień</u>: zakres od 0 do 3 punktów (gdzie wynik 0 punktów oznacza „normalną” liczbę stolców, a wynik 3 punkty oznacza o ≥ 5 stolców więcej niż „normalnie”); • <u>krwawienie z odbytu</u>: zakres od 0 do 3 punktów (gdzie wynik 0 punktów oznacza brak widocznej krwi, a wynik 3 punkty oznacza oddawanie samej krwi); • <u>wynik endoskopowy</u>: zakres od 0 do 3 punktów (gdzie wynik 0 punktów oznacza „normalny” wygląd błony śluzowej, a wynik 3 punkty oznacza ciężką postać choroby, włącznie z samoistnym krwawieniem oraz owrzodzeniami). Częściowa zmodyfikowana skala Mayo składa się z domen dotyczących <u>częstości wypróżnień oraz krwawienia z odbytu</u>. W badaniu indukcyjnym <i>INSPIRE</i> oraz podtrzymującym <i>COMMAND</i> remisja kliniczna stanowiła <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>. Została określona za pomocą zmodyfikowanej skali Mayo, w której skład wchodziły: • częstość wypróżnień ≤ 1 punkt i nie większa niż na początku badania; • brak krwawienia z odbytu (wynik 0 punktów); • domena endoskopowa ≤ 1 punkt bez cech kruchości błony śluzowej. Remisja kliniczna w badaniu <i>INSPIRE</i> została oceniona po 12 tyg. obserwacji, natomiast w badaniu <i>COMMAND</i> po 52 tyg. obserwacji.
		Kierunek zmian: im niższy wynik w zmodyfikowanej skali Mayo w stosunku do wyniku początkowego tym skuteczniejsze leczenie. Im większa częstość występowania remisji klinicznej tym większa skuteczność leczenia. Istotność kliniczna Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi opracowania nowych terapii dla chorych na WZJG, podstawowym celem leczenia powinno być osiągnięcie oraz utrzymanie remisji. Remisja kliniczna powinna stanowić pierwszorzędowy punkt końcowy [EMA 2018]. Za klinicznie istotną poprawę w skali Mayo przyjmuje się pogorszenie wyniku o ≥ 3 punkty [Lewis 2008]. Pomimo braku jednoznacznie określonej MCID dla zmodyfikowanej skali Mayo, wykazano, że jej wyniki są silnie skorelowane z wynikami pełnej skali [Naegeli 2021]. W związku z tym remisję kliniczną należy traktować jako istotny klinicznie punkt końcowy. Wynik w zmodyfikowanej skali Mayo mieszczący się w zakresie od 5 do 9 punktów wskazuje na umiarkowaną lub ciężką aktywną chorobę, natomiast wynik wynoszący 0 wskazuje na nieaktywną chorobę. Wynik w częściowej zmodyfikowanej skali Mayo wynoszący 6 punktów wskazuje na aktywną chorobę oraz spontaniczne krwawienia, natomiast wynik wynoszący 0 punktów wskazuje na nieaktywną chorobę.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Odpowiedź kliniczna	INSPIRE i COMMAND	Odpowiedź kliniczną w zmodyfikowanej skali Mayo zdefiniowano jako poprawa wyniku (tj. osiągnięcie wyższego wyniku) o $\geq 30\%$ i ≥ 2 punkty względem wartości początkowych oraz poprawa wyniku (tj. osiągnięcie wyższego wyniku) w domenie krwawienia z odbytu o ≥ 1 punkt lub bezwzględny wynik w domenie krwawienia z odbytu wynoszący ≤ 1 punkt. Odpowiedź kliniczną w częściowej zmodyfikowanej skali Mayo zdefiniowano jako redukcję wyniku w skali Mayo o ≥ 1 punkt oraz $\geq 30\%$, z równoczesnym obniżeniem wyniku krwawienia z odbytu o ≥ 1 punkt lub do ≤ 1 punktu. W badaniu <i>INSPIRE</i> oraz <i>COMMAND</i> odpowiedź kliniczna stanowiła <u>drugorzędowy punkt końcowy</u>. W badaniu indukcyjnym ocenę wykonano po 12 tyg. obserwacji, natomiast w badaniu podtrzymującym po 52 tyg. obserwacji.
		Kierunek zmian: Im większa częstość występowania odpowiedzi klinicznej tym większa skuteczność leczenia. Istotność kliniczna: wytyczne EMA dotyczące badań w WZJG wskazują, że w ramach drugorzędowych punktów końcowych należy uwzględniać m.in. ocenę częstości uzyskania odpowiedzi na leczenie. Definicja tej odpowiedzi powinna być spójna z zastosowanymi metodami oceny objawów klinicznych oraz obrazem błony śluzowej podczas badania endoskopowego [EMA 2018]. Wynik w zmodyfikowanej skali Mayo mieszczący się w zakresie od 5 do 9 punktów wskazuje na umiarkowaną lub ciężką aktywną chorobę, natomiast wynik wynoszący 0 wskazuje na nieaktywną chorobę. Wynik w częściowej zmodyfikowanej skali Mayo wynoszący 6 punktów wskazuje na aktywną chorobę oraz spontaniczne krwawienia, natomiast wynik wynoszący 0 punktów wskazuje na nieaktywną chorobę.
Poprawa endoskopowa	INSPIRE i COMMAND	Gojenie endoskopowe oraz remisja endoskopowa stanowiły drugorzędowe punkty końcowe w badaniu <i>INSPIRE</i> oraz <i>COMMAND</i>. Gojenie endoskopowe zdefiniowano jako wynik w domenie endoskopowej ≤ 1 punktu bez cech kruchości błony śluzowej, natomiast remisję endoskopową zdefiniowano jak zdefiniowana jako wynik w domenie endoskopowej równy 0. Powyższe punkty końcowe zostały ocenione po 12 tyg. obserwacji w badaniu indukcyjnym oraz po 52 tyg. obserwacji w badaniu podtrzymującym. Dodatkowo w badaniu <i>COMMAND</i> w 52. tyg. oceniono utrzymanie gojenia endoskopowego.
		Kierunek zmian: im większa częstość występowania poprawy endoskopowej, tym skuteczniejsze leczenie. Poprawa endoskopowa odzwierciedla zmniejszenie zapalenia błony śluzowej jelita. Istotność kliniczna: poprawa widoczna w badaniu endoskopowym stanowi istotny wskaźnik skuteczności terapii, ponieważ odzwierciedla proces gojenie się błony śluzowej jelita. Jest to istotny cel leczenia, który może wiązać się z korzystniejszymi efektami długoterminowymi. Zgodnie z zaleceniami EMA w badaniach klinicznych dotyczących WZJG wśród drugorzędowych punktów końcowych powinno się uwzględnić m.in. częstość występowania wygojenia błony śluzowej [EMA 2018].
Histologiczno-endoskopowa poprawa stanu błony śluzowej	INSPIRE i COMMAND	W badaniach <i>INSPIRE</i> oraz <i>COMMAND</i> <u>drugorzędowe punkty końcowe</u> stanowiły: gojenie histologiczne, endoskopowe i śluzówkowe zdefiniowane jako wynik w domenie endoskopowej równy 0 lub 1 bez kruchości błony śluzowej oraz wynik w skali Geboesa $\leq 3,1$; remisja histologiczna, endoskopowa i śluzówkowa zdefiniowana jako wynik w domenie endoskopowej równy 0 oraz wynik w skali Geboesa $< 2,0$.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
		Powyższe punkty końcowe zostały ocenione po 12 tyg. obserwacji w badaniu <i>INSPIRE</i> oraz po 52 tyg. obserwacji w badaniu <i>COMMAND</i>. Dodatkowo w badaniu <i>COMMAND</i> w 52 tygodniu obserwacji oceniono: • remisję histologiczną zdefiniowaną jako wynik w skali Geboes <2,0.
		Kierunek zmian: im wyższa częstość występowania histologiczno- endoskopowej poprawy stanu śluzówki, tym skuteczniejsze leczenie. Istotność kliniczna: zarówno środowisko naukowe, jak i organy regulacyjne zaproponowały połączenie poprawy histologicznej i endoskopowej w jeden złożony wskaźnik jako najbardziej kompleksową metodę oceny wygojenia błony śluzowej [Turner 2021].
Objawy WZJG	<i>INSPIRE</i> i <i>COMMAND</i>	Drugorzędowe punkty końcowe stanowiła ocena objawów WZJG oceniana w badaniu <i>INSPIRE</i> po 12 tyg. obserwacji oraz w badaniu <i>COMMAND</i> po 52 tyg. obserwacji, takich jak: • brak pilnej potrzeby wypróżnienia; • brak bólu brzucha; • brak nocnych wypróżnień; • brak parcia (ang. <i>tenesmus</i>); • zmiana względem wartości początkowych w zakresie liczby zdarzeń nietrzymania stolca na tydzień; • zmiana względem wartości początkowych w zakresie liczby dni w tygodniu z przerwaniem snu w związku z WZJG. Do oceny częstości i nasilenia objawów w czasie zastosowano 4-punktową skalę. Wyższy wynik oznaczał silniejsze objawy. Obliczono średnią wyników z ostatnich 3 dni i do 10 dni przed każdą wizytą badawczą. Wskazano liczbę chorych, u których nie występowały objawy.
		Kierunek zmiany: im niższa częstość występowania objawów WZJG, tym skuteczniejsze leczenie. Istotność kliniczna: wykazano, że objawy WZJG takie jak pilna potrzeba wypróżnienia i ból brzucha są silnie skorelowane z obniżoną jakością życia i uznawane przez chorych za jedno z bardziej uciążliwych objawów w przebiegu WZJG [Dubinsky 2022]. Dodatkowo objawy, takiej jak parcie, czy nocne wypróżnienia są ważne z punktu widzenia chorych, dlatego uzyskanie poprawy w ich zakresie powinno stanowić cel terapeutyczny [Torres 2025]. Nietrzymanie stolca ma znaczący wpływ na jakość życia chorych z WZJG [Subasinghe 2016], a słaba jakość snu jest związana z niższą jakością życia i większym stopniem niepełnosprawności [Torres 2025].
Wynik kwestionariusza IBDQ	<i>INSPIRE</i> i <i>COMMAND</i>	Kwestionariusz IBDQ jest narzędziem specyficznym dla danej choroby, składającym się z 32 pytań umożliwiających ocenę jakości życia związanej z chorobą w 4 wymiarach: • objawy jelitowe (luźne stolce, ból brzucha); • objawy ogólnoustrojowe (zmęczenie, zmieniony wzorzec snu); • objawy społeczne (obecność w pracy, potrzeba odwołania wydarzeń towarzyskich); • objawy emocjonalne (złość, depresja, drażliwość). W kwestionariuszu IBDQ całkowity wynik zawiera się w przedziale od 32 do 224 pkt.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
		A badaniu <i>INSPIRE</i> oraz <i>COMMAND</i> oceniono zmianę wyniku kwestionariusza IBDQ względem wartości początkowych odpowiednio po 12 i 52 tygodniach obserwacji.
		Kierunek zmian: wyższy wyniki w kwestionariuszu IBDQ wskazuje na lepszą jakość życia chorych, a tym samym skuteczniejsze leczenie. Istotność kliniczna: minimalnie klinicznie istotną różnicę dla kwestionariusza IBDQ stanowi zmiana wyniku o ≥ 15 pkt. [Louis 2024].
Wynik kwestionariusza FACIT-F	<i>INSPIRE</i> i <i>COMMAND</i>	Kwestionariusz FACIT-T umożliwia ocenę powiązania zmęczenia z chorobą oraz jego wpływ na codzienne czynności i funkcjonowanie. Obejmuje zmęczenie, osłabienie, apatię i brak energii. Wyniki raportowane są w zakresie od 0 do 52 punktów. Wszystkie pytania oceniane są na 5-stopniowej skali od 0 do 4. Kwestionariusz jest wypełniany w odniesieniu do ostatnich 7 dni [Loftus 2023]. W badaniach <i>INSPIRE</i> oraz <i>COMMAND</i> poddano ocenę zmianę poziomu zmęczenia za pomocą kwestionariusza FACIT-F względem wartości początkowych odpowiednio po 12 i 52 tygodniach obserwacji.
		Kierunek zmian: wyższe wyniki wskazują na mniejsze zmęczenie, a tym samym lepszą jakość życia Istotność kliniczna: zmiana wyniku w kwestionariuszu o 4 do 9 punktów oznacza istotną klinicznie poprawę dla chorych na WZJG, gdzie zmiana o 4 punkty oznacza minimalną poprawę, a zmiana o 9 punktów - znaczną poprawę [Louis 2024].
Biomarkery stanu zapalnego	<i>INSPIRE</i> i <i>COMMAND</i>	Stężenie CRP oraz stężenie kalprotektyny w kale były <u>eksploracyjnymi punktami końcowymi</u> i zostały uwzględnione w analizie w celu charakteryzacji aktywności choroby. Zmiana stężenia CRP oraz kalprotektyny w kale w stosunku do wartości początkowych została oceniona w tyg. 0., 4. i 12. w badaniu indukcyjnym oraz w tyg. 0., 24. i 52. w badaniu podtrzymującym.
		Kierunek zmian: Im wyższe stężenie kalprotektyny w kale i CRP, tym bardziej nasilony stan zapalny i większa aktywność choroby, a tym samym cięższy jej przebieg. Istotność kliniczna: Nie ustalono MCID dla stężenia kalprotektyny w kale ani dla stężenia CRP. Kalprotektyna w kale została potwierdzona jako czuły i specyficzny marker stanu zapalnego jelit oraz odpowiedzi na leczenie u chorych z NChZJ, szczególnie w przypadku WZJG. Podobnie stężenie CRP wskazuje się jako przydatny marker zapalny u chorych z NChZJ. U chorych z WZJG podwyższone stężenie CRP korelowało z ciężkim przebiegiem klinicznym, zwiększoną szybkością opadania erytrocytów oraz aktywną chorobą stwierdzoną w kolonoskopii [Feagan 2023]. W związku z powyższym, zmiany stężenia kalprotektyny w kale oraz CRP należy uznać za klinicznie istotne punkty końcowe.
Całkowite odstawienie GKS	<i>COMMAND</i>	Całkowite odstawienie GKS definiowano jako odsetek chorych, którzy całkowicie przerwali stosowanie kortykosteroidów w czasie badania. Całkowite odstawienie GKS oceniono w 52. tyg. obserwacji badania <i>COMMAND</i> w porównaniu do wyniku z początku fazy podtrzymania.
		Kierunek zmian: im większa częstość całkowitego odstawienia GKS tym skuteczniejsze leczenie.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
	Istotność kliniczna: głównym celem leczenia WZJG jest uzyskanie, a następnie utrzymanie remisji choroby bez stosowania GKS [EMA EPAR 2024], w związku z czym należy uznać, że jest to istotny klinicznie punkt końcowy.	
Hospitalizacja związana z WZJG	INSPIRE i COMMAND	Hospitalizacja związana z WZJG jest <u>kategorycznym drugorzędowym punktem końcowym</u> definiowana jako każda hospitalizacja chorego, która została spowodowane chorobą WZJG. Hospitalizacja związana z WZJG została oceniona w 12. tyg. w badaniu <i>INSPIRE</i> oraz w 52. tyg. w badaniu <i>COMMAND</i> .
	Kierunek zmian: im mniejsza częstość hospitalizacji z powodu WZJG tym skuteczniejsze leczenie Istotność kliniczna: hospitalizacja jako zdarzenie klinicznie istotne, może być samodzielnie traktowana jako pełnoprawny punkt końcowy, zwłaszcza jeśli jest skorelowana z cięższym przebiegiem choroby i wymaga intensyfikacji interwencji medycznej [FDA 2017]. W przypadku WZJG, ciężkie postaci choroby wymagają bezwzględnej hospitalizacji, podczas gdy łagodniejsze mogą być skutecznie leczone w trybie ambulatoryjnym [Gonciarz 2017]. Taka zależność kliniczna jednoznacznie potwierdza, że hospitalizacja stanowi wyraźny wskaźnik zaostrzenia stanu chorego i pogorszenia jakości życia, a co za tym idzie – powinna być uznawana za istotny klinicznie punkt końcowy.	
Profil bezpieczeństwa		
Bezpieczeństwo	INSPIRE i COMMAND	Według Cochrane Handbook [Higgins 2024] 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. Związek z badanym lekiem: • 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. Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity): • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5. – śmiertelny. Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
		- ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); - umiarkowane; - łagodne.
	Kierunek zmian: wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku. Istotność kliniczna: istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].	

Skróty: CRP – białko C-reaktywne; CTCAE – Wspólne Kryteria Terminologiczne dla Zdarzeń Niepożądanych; FACIT-F – Kwestionariusz Oceny Funkcjonowania w Przewlekłej Chorobie, podskala zmęczenia; GCP – dobra praktyka kliniczna; GKS – glikokortykosteroidy; IBDQ – kwestionariusz chorób zapalnych jelit; MCID – minimalna klinicznie istotna różnica; NChZJ – nieswoiste choroby zapalne jelit

3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

3.10.1. Plan analizy statystycznej w badaniach *INSPIRE* i *COMMAND*

W badaniu *INSPIRE* dla fazy indukcji liczebność próby wynosząca 966 chorych zapewniała moc statystyczną na poziomie 90% lub wyższą (przy założeniu osiągnięcia remisji klinicznej na poziomie 6% w grupie PLC i na poziomie 16% w grupie RYZ po 12. tygodniu) w celu wykrycia różnicy w leczeniu wynoszącej 10% dla głównego wyniku remisji klinicznej. Analizę przeprowadzono za pomocą dwustronnego testu Miettinen-Nurminen przy poziomie istotności wynoszącym 0,05.

W badaniu *COMMAND* dla fazy podtrzymania liczebność próby wynosząca 573 chorych zapewniała moc statystyczną na poziomie 90% lub wyższą (przy założeniu osiągnięcia remisji klinicznej na poziomie 22% w grupie PLC i na poziomie 42% w grupach otrzymujących RYZ w dawkach 180 mg i 360 mg¹² w 52. tygodniu fazy podtrzymania) w celu wykrycia różnicy między grupami wynoszącej 20% dla pierwszorzędnego punktu końcowego remisji klinicznej (dla porównania RYZ w każdej z dawek vs PLC). Analizę przeprowadzono za pomocą dwustronnego testu Miettinen-Nurminen przy poziomie istotności wynoszącym 0,025, dostosowując poziom istotności 0,05 do dwóch porównań.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę analiz statystycznych przeprowadzonych w ramach badań *INSPIRE* oraz *COMMAND*.

Tabela 5.
Szczegółowa charakterystyka analizy statystycznej przeprowadzonej w ramach badań *INSPIRE* oraz *COMMAND*

Punkt końcowy	Opis analizy statystycznej
Kategoryczne punkty końcowe	
Ogółem	Ocena punktów końcowych była kontrolowana o wielokrotność. Stosowano imputację braku odpowiedzi. W celu kontroli utraty danych związanej

¹² jedynie dawka RYZ 180 mg Q8W w fazie podtrzymującej jest dawką zgodną z zapisami *ChPL Skyrizi*®. Zgodnie z *ChPL Skyrizi*® rozpoczęcie terapii RYZ 360 mg Q8W w fazie podtrzymania jest zasadne wyłącznie wśród chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi klinicznej w fazie indukcji. Natomiast do badania *COMMAND* kwalifikowali się chorzy, którzy uzyskali odpowiedź na terapię RYZ w badaniu *INSPIRE*

Punkt końcowy	Opis analizy statystycznej
	z ograniczeniami logistycznymi występującymi wskutek pandemii COVID-19 bądź ograniczeniami geopolitycznymi stosowano imputacje wielokrotnie. Obliczenia dla różnicy między grupami przeprowadzono przy użyciu wspólnej różnicy częstości Mantel-Haenszela. Obliczenia 95% przedziałów ufności dla różnicy między grupami wykonano z użyciem przybliżenia normalnego do rozkładu dwumianowego. W przypadku braku danych w związku z ograniczeniami logistycznymi (COVID-19 lub konflikt geopolityczny na Ukrainie i otaczających regionach), 95% CI dla współczynników odpowiedzi były wynikiem syntetycznym opartym na rozkładzie t-Studenta z procedury PROC MIANALYZE, natomiast jeśli nie brakowało danych w związku z ograniczeniami logistycznymi, 95% CI obliczano przy użyciu przybliżonego normalnego rozkładu dwumianowego. Zastosowano imputację braku odpowiedzi na leczenie, w tym wielokrotną imputację w celu kontroli brakujących danych z powodu ograniczeń logistycznych. Analizy w podgrupach przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leczenia w ramach badania podczas pierwszych 12 tyg. badania. Wyniki dla kategoriycznych punktów końcowych oparto na NRI-MI w celu kontroli brakujących danych spowodowanych ograniczeń logistycznych (pandemia COVID-19 oraz konflikt geopolityczny na Ukrainie i otaczających ją dotkniętych regionach). Estymacja punktowa i 95% CI dla różnic w leczeniu opierały się na przybliżeniu normalnym do rozkładu dwumianowego. W analizie kategoriycznych punktów końcowych zastosowano metodę NRI-MI. W tej analizie nie kontrolowano błędu typu I.
Remisja kliniczna	Przeprowadzono analizy wrażliwości w populacji NRI-MI oraz AO. W tych analizach p-wartości dla porównania grup zgodnych ze stratyfikacją obliczono z zastosowaniem testu Cochrań-Mantela-Haenszela skorygowanego o stratyfikację.
Ciągłe punkty końcowe	
Jakość życia oraz objawy WZJG	Ocena punktów końcowych była kontrolowana o wielokrotność. Ciągłe punkty końcowe analizowano z zastosowaniem wielokrotnej imputacji wartości początkowych. Obliczenia dla różnicy między grupami przeprowadzono przy użyciu wspólnej różnicy częstości Mantel-Haenszela. Zastosowano analizę kowariancji lub metodę MMRM z zastosowaniem wielokrotnej imputacji wartości początkowych. Analizę w podgrupach przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leczenia podczas pierwszych 12 tyg. badania indukcyjnego. Wyniki dla ciągłych punktów końcowych oparto na wielokrotnej imputacji wartości początkowej. Estymacja punktowa i 95% CI dla różnic w leczeniu opierały się na analizie kowariancji oraz MMRM z wielokrotną imputacją wartości początkowej. W tej analizie nie kontrolowano błędu typu I.
Stężenie biomarkerów	Średnie najmniejszych kwadratów (LSM) opierały się na MMRM z uwzględnieniem wyniku w tygodniu 0., leczenia, wizyty, interakcji leczenie-wizyta i czynników stratyfikacji. Wyniki dla kalprotektyny i CRP były uznane jako zaobserwowane przez ocenę oceny. W analizie ujęto chorych z dostępnymi danymi z tygodnia 0. Mediany dla zmiany wyniku względem wartości początkowych oraz 95% CI opierały się na analizie nieparametrycznej. Porównanie dla interwencji vs PLC oparto na p-wartości obliczonej w teście sumy rang Wilcoxona.

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Louis 2024

Testowanie hierarchiczne

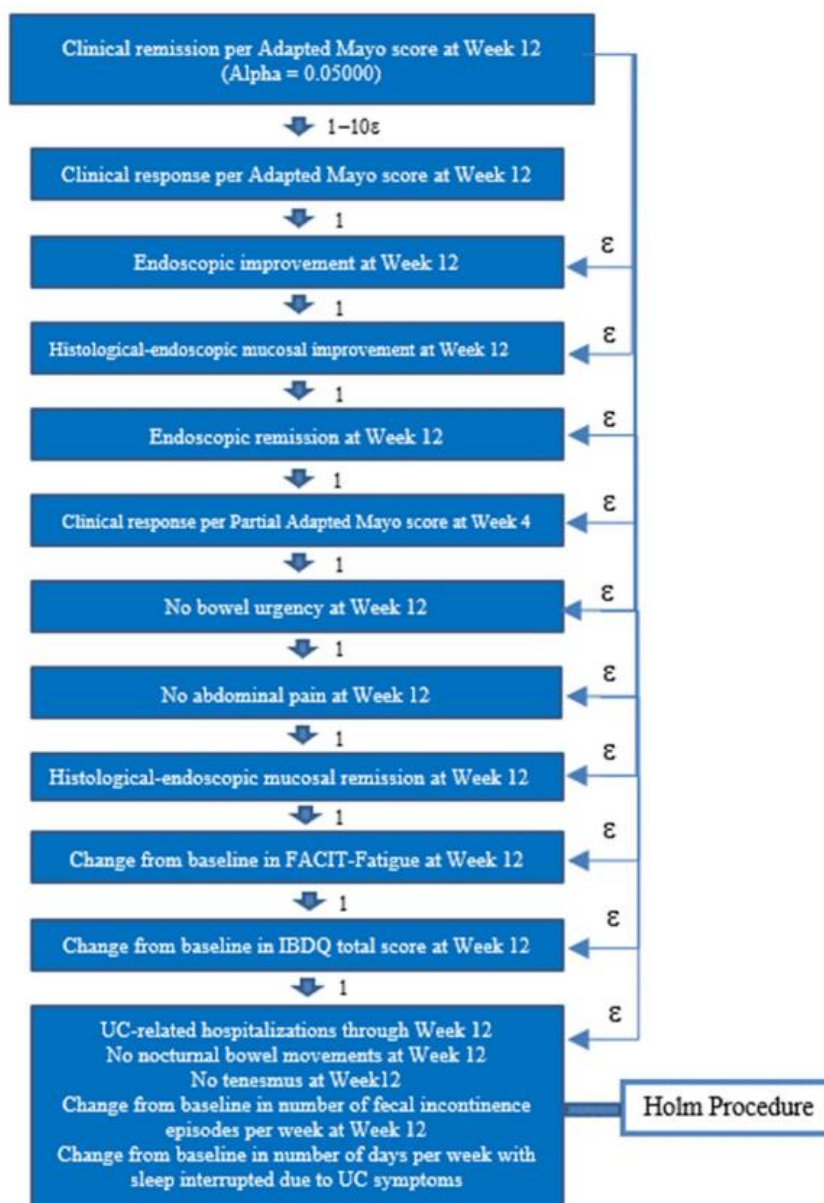
Całkowity wskaźnik błędu typu I dla pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w fazie indukcji (randomizowane badanie fazy 3) kontrolowano za pomocą graficznej procedury wielokrotnego testowania.

W fazie podtrzymującej procedura graficznego testowania była podobna do zastosowanej w fazie indukcji, przy czym pierwszorzędowy punkt końcowy testowano z zastosowaniem poziomu istotności 0,025.

Nie zastosowano kontroli błędu typu I dla dodatkowych, nierangowanych punktów końcowych skuteczności. Analiza dodatkowych punktów końcowych skuteczności została przeprowadzona przy nominalnym poziomie α wynoszącym 0,05 (dwustronnie) dla każdej dawki.

Na poniższych rysunkach przedstawiono procedurę testowania zastosowaną w ramach fazy indukcji oraz fazy podtrzymania.

Rysunek 6.
Procedura testowania wielokrotnego w badaniu *INSPIRE*

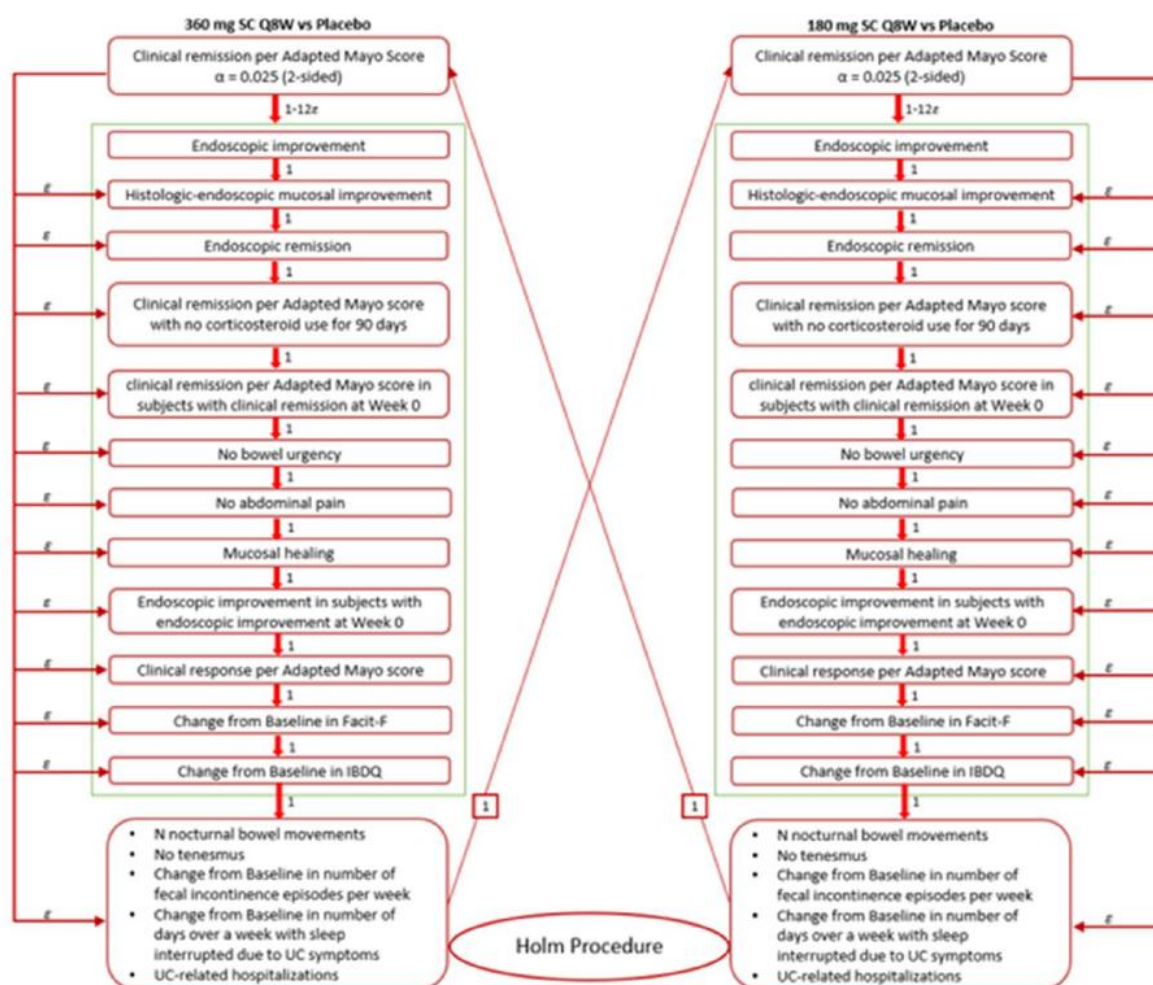


Źródło: badanie *INSPIRE* (Louis 2024)

Pierwszorzędowy punkt końcowy testowano dla wcześniej określonego dwustronnego poziomu istotności wynoszącego 0,05. Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności podzielono na dwie grupy. Pierwsza grupa obejmowała pierwsze 10 drugorzędowych punktów końcowych, podczas gdy druga grupa obejmowała pozostałe 5 punktów, które testowano za pomocą procedury Holma. Strzałki określają wagę rozdziału α pomiędzy węzłami. Jeśli pierwszy punkt końcowy osiągał istotność statystyczną, kontynuowano testowanie zgodnie z wcześniej określonym przydziałem wagi α . Jeśli hipoteza została odrzucona (tj. uznano punkt końcowy za istotny) przy przypisanym poziomie istotności, poziom istotności był przekazywany do kolejnego węzła. Jeśli więcej niż jedna strzałka pochodzi z węzła, poziom istotności został podzielony między wiele kolejnych węzłów zgodnie z wstępnie określoną wagą. Liczby na strzałkach oznaczają wagi.

Przykład: waga 1 oznacza 100% przeniesienie poziomu istotności do następnego węzła. Waga ϵ oznacza 0,02% całkowitego poziomu istotności (odpowiadając α wynoszącemu $0,02\% \times 0,05 = 0,00001$).

Rysunek 7.
Procedura testowania wielokrotnego w badaniu COMMAND



Źródło: badanie COMMAND (Louis 2024)

Testowanie pierwszorzędowego punktu końcowego rozpoczynano od wcześniej określonego dwustronnego poziomu istotności wynoszącego 0,025 dla każdej dawki RYZ w porównaniu z PLC. Jeśli pierwszorzędowy punkt końcowy osiągał istotność statystyczną, testowanie było kontynuowane zgodnie z wcześniej określonym przydziałem wagi α .

Strzałki określają wagę przeniesienia α między węzłami. Po odrzuceniu hipotezy (tj. uznaniu punktu końcowego za istotny) na przypisanym jej poziomie istotności, istotność została przypisana do kolejnego węzła. Jeśli więcej niż jedna strzałka pochodzi z węzła, poziom istotności zostanie podzielony między wiele kolejnych węzłów zgodnie z wstępnie określoną wagą. Liczby na strzałkach oznaczają wagi. Na przykład waga 1 oznacza 100% przeniesienie poziomu istotności do następnego węzła, a waga ϵ oznacza 0,04% ogólnego poziomu istotności, od którego zaczyna się każda dawka (odpowiadając $\alpha 0,04\% \times 0,025 = 0,00001$) do przeniesienia.

3.10.2. Zasady ogólne

Bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 365. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka)

wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR).

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 (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 wystąpienie danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy jednak uwzględnić fakt, że NNT zależy od czasu, więc przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

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

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 6.
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 OR</i>	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

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych, gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

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

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

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

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

3.11. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego za pomocą narzędzia *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 12.10.

W związku z zastosowaniem zaślepienia, przedstawieniem opisu utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, w obu ocenianych badaniach ryzyko błędu związanego z procesem randomizacji odstępstwami od przypisanej interwencji, brakiem wyników jako niskie. Podobna ocena została przyznana w domenach błędu systematycznego związanego z pomiarem wyników oraz stroniczym raportowaniem wyników.

W związku z powyższym, ogólne ryzyko błędu w badaniach *INSPIRE* oraz *COMMAND* określono jako niskie.

Podsumowanie oceny ryzyka błędu dla włączonych badań przedstawiono w poniższej tabeli. W załączniku 12.9.3.1 przedstawiono szczegółową ocenę ryzyka błędu dla omawianych badań.

Tabela 7.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*

Badanie	Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji	Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Błąd systematyczny związany z brakiem wyników	Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników	Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników
<i>INSPIRE</i>					
<i>COMMAND</i>					

Legenda:

kolor zielony – niskie ryzyko błędu

kolor żółty – niejasne ryzyko błędu

kolor czerwony – wysokie ryzyko błędu



3.12. Zasady ekstrakcji danych

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

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Skyrizi®] 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 12.11.);
- w przypadku dostępności różnorodnych miar zmienności wyników dla danego punktu końcowego, przedstawiano wyłącznie jedną z miar, tj. przy raportowanych wynikach n (%; 95% CI) raportowano wyłącznie wyniki n (%);
- w przypadku zastosowania imputacji wielokrotnej odstąpiono od obliczeń liczby chorych z danym zdarzeniem (n), przy podaniu w publikacji wyłącznie wartości odsetkowych (%);
- ze względu na hierarchiczne testowanie punktów końcowych oraz fakt, że autorzy badań raportowali różnice między grupami obliczane metodą Cochran-Mantel-Haenszela, które były korygowane przyjęto następujące zasady określania istotności porównań w zakresie oceny skuteczności:
 - w przypadku podania przez autorów p -wartości oraz wskazania przez autorów różnicy między grupami wraz z 95% CI – istotność statystyczną określano w oparciu o p -wartość;
 - odstąpiono od wnioskowania o istotności statystycznej porównania, jeśli autorzy publikacji nie przedstawili p -wartości dla analizowanego punktu końcowego dot. skuteczności;
- wyniki dot. skuteczności przedstawiano tylko dla 12. tyg. w badaniu *INSPIRE* (indukcja odpowiedzi na leczenie) oraz dla 52. tyg. (podtrzymanie odpowiedzi na leczenie)

w badaniu *COMMAND*. Nie przedstawiono wyników dla krótszych okresów obserwacji, np. 4 tygodnie;

- nie ekstrahowano danych obejmujących „opowieści chorych” (ang. „*patient narratives*”);
- nie ekstrahowano wyników dotyczących farmakokinetyki oraz immunogenności;
- nie ekstrahowano wyników dla analizy dotyczącej ustalenia dawki RYZ w ramach fazy indukcji. Liczba chorych objętych tym badaniem i otrzymujących dawkę rejestracyjną RYZ była stosunkowo niewielka (N=61) i tym samym charakteryzowała się mniejszą siłą efektu w porównaniu do analizy ogólnej populacji chorych przyjmujących RYZ w badaniu *INSPIRE* (N=650). Ponadto, wyniki w obu populacjach chorych prezentowały podobną tendencję;
- w ramach analizy bezpieczeństwa, w celu określenia różnic między terapiami, dokonano samodzielnych obliczeń parametrów względnych i bezwzględnych (parametry OR i RD), a istotność statystyczną określano na podstawie parametru RD;
- nie ekstrahowano wyników analiz *post hoc*;
- nie ekstrahowano danych dla grup stosujących dawkowanie RYZ niezgodne z zapisami *ChPL Skyrizi*®, tj. RYZ 360 mg Q8W w podtrzymaniu stosowanego wyłącznie wśród chorych, u których konieczne było stosowanie RYZ 1 200 mg i.v. jako terapii ratunkowej oraz grupy PLC w fazie podtrzymującej (chorzy po stosowaniu RYZ w fazie indukcji). W analizie nie ujęto także porównań grupy stosującej terapię zgodną z zapisami *ChPL Skyrizi*® vs grupy niezgodne.

4. Ocena skuteczności ryzankizumabu względem placebo – badania RCT

Ocenę skuteczności terapii RYZ względem PLC wykonano w oparciu o badanie *INSPIRE* (faza indukcji) oraz badanie *COMMAND* (faza podtrzymania), przedstawione w publikacji *Louis 2024*.

Populację w ww. badaniach stanowili dorośli chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy wykazywali nietolerancję lub niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie konwencjonalne, co najmniej jedną terapię zaawansowaną lub ich kombinację.

W badaniach skuteczność oceniano w oparciu o następujące punkty końcowe:

- pierwszorzędowy punkt końcowy:
 - remisja kliniczna;
- drugorzędowe punkty końcowe:
 - odpowiedź kliniczna;
 - histologiczne i endoskopowe punkty końcowe;
 - ocena objawów WZJG;
 - częstość występowania hospitalizacji;
- eksploracyjne punkty końcowe – ocena aktywności choroby w oparciu o biomarkery stanu zapalnego (kalprotektyna w kale, CRP);
- dodatkowe punkty końcowe:
 - jakość życia;
 - całkowite odstawienie GKS.

Raportowane punkty końcowe były analizowane zgodnie z procedurą testowania hierarchicznego, którą omówiono w rozdziale 3.10.1. Szczegółowe definicje punktów końcowych wraz z istotnością kliniczną przedstawiono w rozdziale 3.9.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.1. Badanie *INSPIRE* – faza indukcji

Skuteczność terapii RYZ w porównaniu do PLC stosowanych w fazie indukcji oceniano w ramach badania RCT fazy 2 – *INSPIRE*. W badaniu *INSPIRE* RYZ 1 200 mg bądź PLC

podawano we wlewie dożylnym w tygodniu 0., 4. oraz 8. Wyniki dla porównania RYZ 1 200 mg vs PLC raportowano dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni.

Ocenę skuteczności RYZ w fazie indukcji przedstawiono w poniższych rozdziałach.

4.1.1. Remisja kliniczna

Remisja kliniczna stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *INSPIRE* dla RYZ 1 200 mg i.v. Q4W względem PLC w fazie indukcji.

Remisja kliniczna została zdefiniowana jako wynik w zmodyfikowanej skali Mayo wynoszący ≤ 1 w domenie częstości oddawania stolca, przy jednoczesnym braku zwiększenia wyniku względem wartości początkowej, oraz wynik wynoszący 0 w domenie krwawienia z odbytu, a także wynik ≤ 1 w domenie endoskopowej bez cech kruchości podczas endoskopii.

Ryzankizumab wykazał znamiennej statystycznie wyższą skuteczność w indukowaniu remisji klinicznej u chorych na WZJG w 12. tygodniu leczenia w porównaniu do PLC. Odsetek chorych osiągających remisję był ponad trzykrotnie wyższy przy stosowaniu RYZ 1 200 mg i.v. Q4W (20,3% chorych) niż w grupie PLC (6,2% chorych). Wyniki analiz wrażliwości przeprowadzonych z zastosowaniem imputacji braku odpowiedzi (NRI-MI) oraz analizy danych wynikających z obserwacji (AO) były spójne z wynikami analizy podstawowej i również wskazywały na istotną statystycznie przewagę RYZ.

Wyniki w podgrupach w zależności od wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK również wskazywały na większą skuteczność RYZ 1 200 mg i.v. Q4W w porównaniu do PLC w analizie indukcji remisji klinicznej. Szczególnie wyraźna numeryczna przewaga RYZ 1 200 mg i.v. Q4W raportowana była w grupie chorych bez wcześniejszego niepowodzenia ww. terapii. Nie dokonano natomiast analizy istotności statystycznej wyników w podgrupach.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki porównania RYZ vs PLC w podgrupach przedstawiono w załączniku 12.1.1.1.

Tabela 8.
Remisja kliniczna – faza indukcji

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 1 200 mg i.v. Q4W		PLC		Różnica między grupami* (95% CI) [%]	IS^
			n (%)	N	n (%)	N		
Remisja kliniczna w zmodyfikowanej skali Mayo								
INSPIRE (Louis 2024)	12	Ogółem	132 (20,3)	650	20 (6,2)	325	14,0 (10,0; 18,0)	TAK p<0,001
		Ogółem – analiza NRI-MI^^	113 (17,4)		16 (5,0)		12,3 (8,6; 16,0)	TAK p≤0,001
		Ogółem – analiza AO^^	132 (20,8)	635	20 (6,5)	307	14,4 (10,3; 18,6)	TAK p≤0,001
INSPIRE (Louis 2024)		Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (11,4)	333	b/d (4,3)	170	7,2 (2,6; 11,8)	n/o
		Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (29,7)	317	b/d (8,4)	155	21,3 (14,6; 27,9)	n/o

*wskazana przez autorów, skorygowana

^p-wartość wskazana przez autorów.

^^analiza wrażliwości

4.1.2. Odpowiedź kliniczna

Odpowiedź kliniczna stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *INSPIRE*.

Odpowiedź kliniczną określono jako zmniejszenie wyniku o $\geq 30\%$ w zmodyfikowanej skali Mayo oraz redukcję wyniku o ≥ 2 punkty, z równoczesnym obniżeniem wyniku krwawienia z odbytu o ≥ 1 punkt lub do ≤ 1 punktu. Odpowiedź kliniczna w częściowej skali Mayo była określana jako redukcja wyniku w skali Mayo o ≥ 1 punkt oraz $\geq 30\%$, z równoczesnym obniżeniem wyniku krwawienia z odbytu o ≥ 1 punkt lub do ≤ 1 punktu.

Ryzankizumab wykazał wysoką skuteczność w indukowaniu odpowiedzi klinicznej u chorych n WZJG w 12. tygodniu leczenia. Odsetek odpowiedzi był niemal dwukrotnie wyższy przy stosowaniu RYZ (64,3% chorych) w porównaniu do PLC (35,7% chorych). Różnice między grupami były istotne statystycznie.

Wyniki w podgrupach w zależności od wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK również wskazywały na większą skuteczność RYZ 1 200 mg i.v. Q4W w porównaniu do PLC w zakresie indukcji odpowiedzi klinicznej. Szczególnie wyraźna

numeryczna przewaga RYZ 1 200 mg i.v. Q4W raportowana była w grupie chorych bez wcześniejszego niepowodzenia ww. terapii. Nie dokonano analizy istotności statystycznej wyników w podgrupach.

Częściowa odpowiedź kliniczna również była indukowana istotnie statystycznie częściej wśród chorych stosujących RYZ (69,3% chorych) w porównaniu do grupy PLC (43,7% chorych).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. W załączniku 12.1.1.2. zamieszczono porównanie między grupami w formie graficznej.

Tabela 9.
Odpowiedź kliniczna – faza indukcji

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 1 200 mg i.v. Q4W		PLC		Różnica między grupami* (95% CI) [%]	IS^
			n (%)	N	n (%)	N		
Odpowiedź kliniczna w zmodyfikowanej skali Mayo								
INSPIRE (Louis 2024)	12	Ogółem	418 (64,3)	650	116 (35,7)	325	28,6 (22,3; 34,8)	TAK p<0,001
INSPIRE (Louis 2024)		Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (55,2)	333	b/d (31,2)	170	24,0 (15,2; 32,8)	n/o
		Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (73,8)	317	b/d (40,6)	155	33,2 (24,0; 42,3)	n/o
Odpowiedź kliniczna w częściowej skali Mayo								
INSPIRE (Louis 2024)	12	Ogółem	b/d (69,3)	650	b/d (43,7)	325	b/d	TAK p<0,001

*wskazana przez autorów, skorygowana

[^]p-wartość wskazana przez autorów.

4.1.3. Histologiczne i endoskopowe punkty końcowe

Histologiczne i endoskopowe punkty końcowe oceniane w ramach indukcji stanowiły drugorzędowe punkty końcowe w badaniu *INSPIRE* i obejmowały:

- gojenie endoskopowe zdefiniowane jako wynik w zmodyfikowanej skali Mayo w domenie endoskopowej równy ≤1 bez cech kruchości w endoskopii;

- histologiczno-endoskopowe gojenie błony śluzowej zdefiniowane jako wynik w zmodyfikowanej skali Mayo w domenie endoskopowej równy 0 lub 1 oraz wynik Geboes'a wynoszący $\leq 3,1$ punktów;
- remisję endoskopową, zdefiniowaną jako wynik w zmodyfikowanej skali Mayo w domenie endoskopowej wynoszący 0 punktów;
- remisja w zakresie histologiczno-endoskopowego gojenia błony śluzowej, definiowaną jako wynik w zmodyfikowanej skali Mayo w domenie endoskopowej wynoszący 0 punktów oraz wynik Geboes'a wynoszący $< 2,0$ punkty.

Ryzankizumab wykazał znamienne większą skuteczność w indukowaniu każdego z analizowanych histologicznych i endoskopowych punktów końcowych u chorych z WZJG w 12. tygodniu leczenia w porównaniu do PLC. Odsetek chorych stosujących RYZ, u których obserwowano każdy z raportowanych punktów końcowych był kilkakrotnie większy niż w grupie PLC. Różnice między grupami były istotne statystycznie we wszystkich analizowanych endoskopowych i histologicznych punktach końcowych. Szczególną korzyść obserwuje się w przypadku gojenia endoskopowego, które osiągnęło 36,5% chorych w grupie RYZ 1 200 mg i.v. Q4W i tylko 12,1% chorych w grupie PLC (p-wartość $< 0,001$).

Wyniki w podgrupach w zależności od wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK również wskazywały na większą skuteczność RYZ 1 200 mg i.v. Q4W w porównaniu do PLC w zakresie gojenia endoskopowego, remisji endoskopowej, histologiczno-endoskopowego gojenia błony śluzowej oraz remisji w zakresie histologiczno-endoskopowego gojenia błony śluzowej. Numeryczna korzyść ze stosowania RYZ 1 200 mg i.v. Q4W vs PLC była szczególnie wyraźna w grupie chorych bez wcześniejszego niepowodzenia ww. terapii. Nie dokonano analizy istotności statystycznej wyników w podgrupach.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. Graficzne porównanie wyników dotyczące remisji histologicznej przedstawiono w załączniku 12.1.3.

Tabela 10.
Histologiczne i endoskopowe punkty końcowe – faza indukcji

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 1 200 mg i.v. Q4W		PLC		Różnica między grupami* (95% CI) [%]	IS^
			n (%)	N	n (%)	N		
Gojenie endoskopowe								
INSPIRE (Louis 2024)	12	Ogółem	237 (36,5)	650	39 (12,1)	325	24,3 (19,3; 29,4)	TAK p<0,001
INSPIRE (Louis 2024)		Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (25,9)	333	b/d (10,1)	170	15,8 (9,2; 22,3)	n/o
		Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (47,6)	317	b/d (14,2)	155	33,4 (25,7; 41,2)	n/o
Remisja endoskopowa								
INSPIRE (Louis 2024)	12	Ogółem	69 (10,6)	650	11 (3,4)	325	7,2 (4,2; 10,2)	TAK p<0,001
		Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (4,8)	333	b/d (3,0)	170	1,8 (-1,6; 5,3)	n/o
		Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (16,7)	317	b/d (3,9)	155	12,8 (7,7; 18,0)	n/o
Histologiczno-endoskopowe gojenie błony śluzowej								
INSPIRE (Louis 2024)	12	Ogółem	159 (24,5)	650	25 (7,7)	325	16,6 (12,3; 21,0)	TAK p<0,001
		Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (16,0)	333	b/d (7,1)	170	8,9 (3,3; 14,4)	n/o
		Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (33,4)	317	b/d (8,4)	155	25,1 (18,3; 31,8)	n/o

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 1 200 mg i.v. Q4W		PLC		Różnica między grupami* (95% CI) [%]	IS^
			n (%)	N	n (%)	N		
Remisja w zakresie histologiczno-endoskopowego gojenia błony śluzowej								
INSPIRE (Louis 2024)	12	Ogółem	41 (6,3)	650	2 (0,6)	325	5,6 (3,5; 7,7)	TAK p<0,001
		Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (2,1)	333	b/d (1,2)	170	0,9 (-1,3; 3,2)	n/o
		Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (10,7)	317	b/d (0,0)	155	10,7 (7,3; 14,1)	n/o
Remisja histologiczna								
INSPIRE (Louis 2024)	12	Ogółem	b/d (16,5)	650	b/d (3,7)	325	12,8 (9,3; 16,5)	TAK p<0,001

*wskazana przez autorów, skorygowana.

^p-wartość wskazana przez autorów.

4.1.4. Ocena objawów WZJG

Ocena objawów WZJG, w tym brak pilnej potrzeby wypróżniania się, bólu brzucha, nocnych wypróżnień oraz parcia na stolec, to drugorzędowe punkty końcowe w badaniu *INSPIRE*. Jako drugorzędowe punkty końcowe analizowano także redukcję zmęczenia według kwestionariusza FACIT, redukcję liczby dni z przerwaniem snu w związku z objawami WZJG oraz redukcję liczby zdarzeń nietrzymania stolca.

Odsetki chorych, u których stwierdzono brak pilnej potrzeby wypróżniania się, bólu brzucha, nocnych wypróżnień oraz parcia na stolec były istotnie statystycznie większe w grupie RYZ 1 200 mg i.v. Q4W w porównaniu do PLC w tygodniu 12. badania *INSPIRE*. Szczególna korzyść była obserwowana w przypadku braku nocnych wypróżnień, który był odnotowany u ok. 67% chorych stosujących RYZ i tylko ok. 43% chorych stosujących PLC.

Wyniki w podgrupach w zależności od wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK były spójne z populacją ogólną i również wskazywały na większą skuteczność RYZ 1 200 mg i.v. Q4W w porównaniu do PLC w zakresie częstości wystąpienia braku pilnej potrzeby wypróżniania się, bólu brzucha, nocnych wypróżnień oraz parcia na stolec. Nie dokonano oceny istotności statystycznej porównań.

W poniższej tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące objawów WZJG. Dane przedstawione w formie graficznej zaprezentowano w załączniku 12.1.1.3.

Tabela 11.
Objawy WZJG – faza indukcji

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 1 200 mg i.v. Q4W		PLC		Różnica między grupami* (95% CI) [%]	IS^
			n (%)	N	n (%)	N		
Brak pilnej potrzeby wypróżniania								
INSPIRE (Louis 2024)	12	Ogółem	287 (44,1)	650	90 (27,7)	325	16,3 (10,3; 22,4)	TAK p<0,001
		Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (35,6)	333	b/d (25,9)	170	9,7 (1,4; 18,1)	n/o
		Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (53,0)	317	b/d (29,7)	155	23,3 (14,3; 32,4)	n/o
Brak bólu brzucha								
INSPIRE (Louis 2024)	12	Ogółem	232 (35,8)	650	86 (26,5)	325	9,3 (3,4; 15,3)	TAK p=0,002
		Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (32,3)	333	b/d (27,6)	170	4,6 (-3,8; 13,0)	n/o
		Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (39,4)	317	b/d (25,2)	155	14,3 (5,6; 23,0)	n/o
Brak nocnych wypróżnień								
INSPIRE (Louis 2024)	12	Ogółem	437 (67,3)	650	140 (43,1)	325	24,2 (17,9; 30,5)	TAK p<0,001
		Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (61,4)	333	b/d (37,6)	170	23,7 (14,7; 32,7)	n/o
		Brak wcześniejszego	b/d (73,5)	317	b/d (49,0)	155	24,5 (15,2; 33,7)	n/o

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 1 200 mg i.v. Q4W		PLC		Różnica między grupami* (95% CI) [%]	IS [^]
			n (%)	N	n (%)	N		
		niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK						
Brak parcia								
INSPIRE (Louis 2024)	12	Ogółem	317 (48,7)	650	98 (30,2)	325	18,6 (12,4; 24,8)	TAK p<0,001
		Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (42,0)	333	b/d (32,9)	170	9,0 (0,2; 17,9)	n/o
		Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (55,8)	317	b/d (27,1)	155	28,7 (19,9; 37,6)	n/o

[^]p-wartość wskazana przez autorów.

Wyższe wyniki w kwestionariuszu FACIT wskazują na mniejsze zmęczenie, przy czym zwiększenie wyniku w zakresie od 4 do 9 punktów oznacza istotną klinicznie poprawę.

Do tygodnia 12. w badaniu *INSPIRE* zgłoszono istotną klinicznie poprawę w zakresie oceny zmęczenia według kwestionariusza FACIT, tj. wynik większy o niemal 8 punktów w grupie RYZ 1 200 mg i.v. Q4W. Natomiast w grupie PLC istotnie kliniczna poprawa nie została osiągnięta. Porównanie między grupami wskazuje na istotną statystycznie różnicę na korzyść RYZ.

Porównanie redukcji liczby zdarzeń związanych z nietrzymaniem stolca oraz redukcji liczby dni z przerwaniem snu w związku z objawami WZJG względem wartości początkowych w 12. tygodniu leczenia również wskazywały na zmienną korzyść ze stosowania RYZ 1 200 mg i.v. Q4W w porównaniu do PLC.

Wyniki w podgrupach w zależności od wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK również wskazywały na większą redukcję bólu, częstości występowania nietrzymania stolca oraz częstości przerywania snu w związku z WZJG przy stosowaniu RYZ 1 200 mg i.v. Q4W w porównaniu do PLC. Wyniki były podobne w obu ocenianych podgrupach. Nie dokonano oceny istotności statystycznej porównań.

W poniższej tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje.

Tabela 12.
Zmiana częstości/nasilenia objawów – faza indukcji

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 1 200 mg i.v. Q4W		PLC		Różnica między grupami* (95% CI) [%]	IS^
			Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
Ocena zmęczenia według kwestionariusza FACIT# – zmiana względem wartości początkowej								
INSPIRE (Louis 2024)	12	Ogółem	7,9 (7,0; 8,7)	614	3,3 (2,1; 4,5)	308	4,5 (3,1; 6,0)	TAK p<0,001
INSPIRE (Louis 2024)		Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	6,9 (5,8; 8,1)	312	2,4 (0,7; 4,1)	161	4,6 (2,5; 6,6)	n/o
		Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	8,7 (7,5; 9,9)	302	4,1 (2,4; 5,8)	147	4,6 (2,6; 6,5)	n/o
Nietrzymanie stolca## – zmiana względem wartości początkowej [liczba zdarzeń/tydzień]								
INSPIRE (Louis 2024)	12	Ogółem	-3,8 (-4,3; -3,4)	602	-2,2 (-2,9; -1,6)	288	-1,6 (-2,4; -0,9)	TAK p<0,001
INSPIRE (Louis 2024)		Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	-3,7 (-4,3; -3,1)	299	-2,1 (-3,1; -1,2)	152	-1,5 (-2,7; -0,4)	n/o
		Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	-3,9 (-4,5; -3,4)	303	-2,2 (-3,1; -1,3)	136	-1,7 (-2,8; -0,7)	n/o
Przerwanie snu w związku z objawami WZJG### – zmiana względem wartości początkowej [dni/tydzień]								
INSPIRE (Louis 2024)	12	Ogółem	-2,5 (-2,7; -2,3)	602	-1,5 (-1,8; -1,2)	288	-1,0 (-1,3; -0,6)	TAK p<0,001
		Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	-2,4 (-2,7; -2,1)	299	-1,4 (-1,8; -0,9)	152	-1,1 (-1,6; -0,6)	n/o

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 1 200 mg i.v. Q4W		PLC		Różnica między grupami* (95% CI) [%]	IS^
			Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
		Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	-2,5 (-2,8; -2,2)	303	-1,6 (-2,0; -1,2)	136	-0,9 (-1,4; -0,4)	n/o

*wskazana przez autorów, skorygowana

#umożliwia ocenę powiązania zmęczenia z chorobą oraz jego wpływ na codzienne czynności i funkcjonowanie, obejmuje zmęczenie, osłabienie, apatię i brak energii. Wyniki raportowane są w zakresie od 0 do 52 punktów. Wyższy wynik odzwierciedla mniejsze zmęczenie (wyrażone jako zmiana średniej najmniejszych kwadratów względem wartości początkowej). Zwiększenie wyniku względem wartości początkowej odzwierciedla poprawę w zakresie zmęczenia.

##liczba epizodów nietrzymania stolca oszacowana przed każdą wizytą w ramach badania. Redukcja wyniku względem wartości początkowej wskazuje na poprawę.

###liczba nocy z odnotowanym przerwaniem snu w związku z objawami WZJG przeliczona w czasie ostatnich 7 dni przed każdą wizytą w ramach badania. Redukcja wyniku względem wartości początkowej wskazuje na poprawę

4.1.5. Jakość życia według kwestionariusza IBDQ

Ocena jakości życia według kwestionariusza IBDQ stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *INSPIRE*. Osiągnięcie wyższego wyniku w kwestionariuszu IBDQ wskazuje na poprawę jakości życia. Minimalnie klinicznie istotna różnica to zmiana wyniku o ≥ 15 punktów.

Ryzankizumab wpłynął na uzyskanie znamienne statystycznie wyższej korzyści w ocenie poprawy jakości życia wśród chorych na WZJG w 12. tygodniu leczenia w porównaniu do PLC. Chorzy stosujący RYZ osiągnęli istotnie statystycznie większą średnią zmianę wyniku IBDQ w porównaniu do grupy PLC. Poprawa wyniku według IBDQ osiągnięta przy stosowaniu RYZ 1 200 mg Q4W była również istotna klinicznie.

Wyniki w podgrupach w zależności od wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK również wskazywały na większą skuteczność RYZ 1 200 mg i.v. Q4W w porównaniu do PLC w zakresie oceny jakości życia według kwestionariusza IBDQ. Nie dokonano analizy istotności statystycznej wyników w podgrupach.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13.

Ocena jakości życia według kwestionariusza IBDQ – faza indukcji

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 1 200 mg i.v. Q4W		PLC		Różnica między grupami* (95% CI) [%]	IS^
			Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
Ocena jakości życia według kwestionariusza IBDQ^^ – zmiana względem wartości początkowej								
INSPIRE (Louis 2024)	12	Ogółem	42,6 (39,7; 45,6)	619	24,3 (20,2; 28,5)	310	18,3 (13,4; 23,3)	TAK p<0,001
		Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	36,8 (32,6; 41,0)	314	19,9 (14,0; 25,8)	162	16,9 (9,7; 24,1)	n/o
		Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	48,5 (44,3; 52,6)	305	28,3 (22,5; 34,2)	148	20,1 (13,3; 27,0)	n/o

*wskazana przez autorów, skorygowana.

^p-wartość wskazana przez autorów.

^^obejmuje objawy jelitowe, ogólnoustrojowe, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne. Całkowity wynik zawiera się w zakresie od 32 do 244 punktów. Wyższy wynik wskazuje na poprawę w zakresie jakości życia.

4.1.6. Biomarkery stanu zapalnego

Ocena zmiany stężenia biomarkerów stanu zapalnego (kalprotektyny w kale oraz CRP) stanowiły eksploracyjne punkty końcowe w badaniu *INSPIRE*.

Stężenie kalprotektyny w kale

Zgodnie z aktualną wiedzą, spośród parametrów laboratoryjnych ocena stężenia kalprotektyny w kale umożliwia najlepszą ocenę intensywności procesu zapalnego w przewodzie pokarmowym [Eder 2018]. Redukcja wyniku wskazuje na poprawę.

Po 12 tygodniach badania *INSPIRE* w grupie RYZ 1 200 mg i.v. Q4W stwierdzono niemal dwukrotnie większą redukcję stężenia kalprotektyny w kale względem zmiany osiągniętej w grupie PLC, a porównanie wskazuje na istotną statystycznie większą korzyść ze stosowania RYZ vs PLC (p-wartość <0,001).

Stężenie CRP

Dane z badania *INSPIRE* wskazują, że w grupie RYZ 1 200 mg i.v. Q4W odnotowano znamienne statystycznie większą redukcję, a tym samym poprawę w zakresie stężenia CRP po 12 tygodniach leczenia w porównaniu do PLC (p-wartość <0,001).

Można więc wnioskować o przewadze RYZ 1 200 mg i.v. Q4W względem PLC w zakresie redukcji ogólnego stanu zapalnego u chorych na WZJG.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki uzupełniające przedstawiono w załączniku 12.1.1.4.

Tabela 14.
Zmiana stężenia biomarkerów – faza indukcji

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 1 200 mg i.v. Q4W		PLC		Różnica między grupami (95% CI)*	IS^
			LSM	N	LSM	N		
Zmiana stężenia kalprotektyny w kale względem wartości początkowej [mg/kg]**								
INSPIRE (Louis 2024)	12	Ogółem	-1 803,7	549	-927,6	265	-876 (-1 300; -453)	TAK p<0,001
Zmiana stężenia CRP względem wartości początkowej [mg/l]**								
INSPIRE (Louis 2024)	12	Ogółem	-4,4	611	-0,3	293	-4,1 (-5,5; -2,7)	TAK p<0,001

*wskazana przez autorów

**redukcja wyników oznacza korzyść z leczenia

^p-wartość wskazana przez autorów.

4.1.7. Hospitalizacja związana z WZJG

Hospitalizacja związana z WZJG jest niekorzystnym zdarzeniem, wynikającym najczęściej z zaostrzenia choroby. Mniejsza częstość hospitalizacji wskazuje na osiągnięcie korzyści z leczenia.

Do 12. tygodnia badania *INSPIRE* istotnie statystycznie większy odsetek chorych doświadczył ≥1 hospitalizacji związanej z WZGJ przy stosowaniu PLC w porównaniu z RYZ 1 200 mg i.v. Q4W (odpowiednio 5,5% oraz 0,8% chorych, p<0,001).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15.
Hospitalizacje związane z WZJG – faza indukcji

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 1 200 mg i.v. Q4W		PLC		Różnica między grupami* (95% CI) [%]	IS^
			n (%)	N	n (%)	N		
≥1 hospitalizacja związana z WZJG								
INSPIRE (Louis 2024)	12	Ogółem	5 (0,8)	650	18 (5,5)	325	-4,8 (-7,3; -2,2)	TAK p<0,001*

*wskazana przez autorów

^p-wartość wskazana przez autorów.

4.2. Badanie *COMMAND* – faza podtrzymania

Skuteczność RYZ w fazie podtrzymania oceniano w ramach badania 2 fazy – *COMMAND*. W badaniu *COMMAND* stosowano RYZ w dawce 180 mg lub 360 mg, bądź PLC podawane podskórnie co 8 tygodni aż do tygodnia 52. fazy podtrzymania.

Zgodnie z zapisami *ChPL Skyrizi*®, po zakończeniu schematu indukcji zalecana dawka podtrzymująca RYZ, począwszy od 12. tygodnia, wynosi 180 mg i podawana jest we wstrzyknięciu podskórnym co 8 tygodni (Q8W). Alternatywnie, u chorych, u których leczenie indukcyjne nie przyniosło odpowiednich korzyści terapeutycznych zgodnie z oceną kliniczną, można rozważyć zastosowanie dawki podtrzymującej 360 mg, podawanej we wstrzyknięciu podskórnym (s.c.) Q4W, począwszy od 12. tygodnia.

Ponownej randomizacji w ramach fazy podtrzymania w badaniu *COMMAND* zostali poddani wyłącznie chorzy z odpowiedzią kliniczną otrzymanej po RYZ 1 200 mg i.v. Q8W stosowanej w fazie indukcji. Chorych randomizowano do jednej z 3 grup: RYZ 180 mg s.c. Q8W, RYZ 360 mg s.c. Q4W oraz PLC. Zgodnie z zapisami *ChPL Skyrizi*® RYZ 360 mg s.c. Q8W może być stosowany wyłącznie u chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie. Z kolei grupę PLC stanowili chorzy, którzy uprzednio stosowali RYZ. W związku z powyższym w niniejszej analizie w przypadku populacji randomizowanej uwzględniono wyłącznie dane dla RYZ 180 mg s.c. Q8W.

W rozdziale poniżej zaprezentowano wyniki dla RYZ 180 mg s.c. Q8W, natomiast w załączniku 12.1.2.1. poglądowo przedstawiono wyniki dla grupy chorych, którzy uzyskali odpowiedź na RYZ 1 200 mg i.v. Q4W w badaniu *INSPIRE* i w ramach fazy podtrzymania stosowali RYZ 180 mg s.c. Q8W (grupa RYZ 180 mg s.c. Q8W) w zestawieniu z wynikami dla grupy

chorych, którzy uzyskali odpowiedź na PLC i.v. w badaniu *INSPIRE* i w ramach fazy podtrzymania stosowali PLC s.c. (grupa PLC i.v. → PLC s.c.¹³).

4.2.1. Remisja kliniczna

Remisja kliniczna stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *COMMAND* dla RYZ 180 mg s.c. Q8W w fazie podtrzymania.

Remisję kliniczną oraz remisję kliniczną bez konieczności stosowania GKS raportowano u ok. 40% chorych w 52. tygodniu fazy podtrzymania. Wyniki świadczące o skuteczności leczenia dot. remisji klinicznej zostały potwierdzone w analizach wrażliwości NRI-MI oraz AO.

Około 70% chorych utrzymało remisję kliniczną osiągniętą w 12. tygodniu do 52. tygodnia fazy podtrzymania. Wyniki wskazują zatem na utrzymanie skuteczności RYZ w leczeniu WZJG przy stosowaniu terapii podtrzymującej.

Wyniki w podgrupach chorych, u których odnotowano wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK oraz bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych dot. remisji klinicznej były spójne z populacją ogółem. Szczególnie wysoką skuteczność odnotowano w podgrupie chorych bez niepowodzenia terapii biologicznej i (lub) inhibitorami JAK.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. W załączniku 12.1.2.1. zamieszczono poglądowe zestawienie wyników dla fazy podtrzymania w grupie RYZ 180 mg s.c. Q8W oraz PLC i.v. → PLC s.c.

¹³ Zgodnie z diagramem przepływu chorych w badaniu, chorzy, którzy uzyskali odpowiedź na PLC w badaniu fazy indukcji (N=70) nie zostali włączeni do fazy podtrzymania. Natomiast w publikacji *Louis 2024* przedstawiono wyniki dla grupy PLC i.v. → PLC s.c. (N=70). W związku z brakiem komentarza autorów odnośnie populacji chorych uwzględnionych w ww. grupie założono, że chorzy nie byli włączeni do badania w ramach fazy podtrzymania, a wyniki dla tej grupy przedstawiono poglądowo i należy je traktować z ostrożnością.

Tabela 16.
Remisja kliniczna – faza podtrzymania

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 180 mg s.c. Q8W	
			n (%)	N
Remisja kliniczna				
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	72 (40,2)	179
		Ogółem – analiza NRI-MI^	61 (34,1)	179
		Ogółem – analiza AO^	78 (48,4)	161
		Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (36,6)	134
		Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (50,9)	45
Trwała remisja kliniczna				
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	31 (70,2)	44
		Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (65,4)	26
		Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (77,2)	18
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania GKS				
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	71 (39,6)	179
		Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (35,8)	134
		Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (50,9)	45

[^]analiza wrażliwości.

4.2.1. Odpowiedź kliniczna

Odpowiedź kliniczna stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *COMMAND*.

Odpowiedź kliniczna do 52. tygodnia fazy podtrzymania została osiągnięta przez niemal 70% chorych na WZJG w badaniu *COMMAND*. Świadczy to o wysokiej długoterminowej skuteczności RYZ 180 mg s.c. Q8W.

Wyniki w podgrupach w zależności od wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK był spójny z wynikami dla chorych ogółem. Odpowiedź kliniczna została osiągnięta przez szczególnie wysoki odsetek chorych w podgrupie bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. W załączniku 12.1.2.1. zamieszczono poglądowe zestawienie wyników dla fazy podtrzymania w grupie RYZ 180 mg s.c. Q8W oraz PLC i.v. → PLC s.c.

Tabela 17.
Odpowiedź kliniczna – faza podtrzymania

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 180 mg s.c. Q8W	
			n (%)	N
Odpowiedź kliniczna				
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	122 (68,2)	179
COMMAND (Louis 2024)		Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (63,4)	134
		Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (82,2)	45

4.2.2. Histologiczne i endoskopowe punkty końcowe

Histologiczne i endoskopowe punkty końcowe oceniane w ramach indukcji stanowiły drugorzędowe punkty końcowe w badaniu COMMAND.

W badaniu COMMAND w 52. tygodniu leczenia RYZ 180 mg s.c. Q8W w ramach fazy podtrzymania zgłoszono:

- gojenie endoskopowe u ok. 51% chorych, w tym trwałe gojenie dotyczyło ok 74% chorych, u których wystąpił ten punkt końcowy po zakończeniu fazy indukcji;
- histologiczno-endoskopowe gojenie błony śluzowej u ok. 43% chorych;
- remisję endoskopową u ok. 23% chorych;
- remisję w zakresie gojenia histologicznego, endoskopowego i śluzówkowego u ok. 13% chorych;
- remisję histologiczną u 27% chorych.

Wyniki w analizie podgrupy z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK dla wszystkich histologicznych i endoskopowych punktów końcowych były spójne z wynikami dla populacji ogółem. Natomiast w podgrupie chorych bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia korzyść była bardziej znacząca.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. W załączniku 12.1.2.1. zamieszczono poglądowe zestawienie wyników dla fazy podtrzymania w grupie RYZ 180 mg s.c. Q8W oraz PLC i.v. → PLC s.c.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. Graficzne porównanie wyników dotyczących remisji histologicznej przedstawiono w załączniku 12.1.3.

Tabela 18.
Histologiczne i endoskopowe punkty końcowe – faza podtrzymania

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 180 mg s.c. Q8W	
			n (%)	N
Gojenie endoskopowe				
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	91 (50,8)	179
		Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (47,8)	134
		Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (59,8)	45
Trwałe gojenie endoskopowe*				
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	45 (73,6)	61
		Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (67,5)	40
		Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (85,2)	21
Histologiczno-endoskopowe gojenie błony śluzowej				
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	77 (42,8)	179
		Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (38,8)	134
		Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (54,8)	45
Remisja endoskopowa				
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	41 (23,2)	179
		Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (18,7)	134
		Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia	b/d (36,6)	45

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 180 mg s.c. Q8W	
			n (%)	N
		biologicznego i (lub) inhibitorami JAK		
Remisja w zakresie histologiczno-endoskopowego gojenia błony śluzowej				
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	23 (12,9)	179
		Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (8,2)	134
		Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (27,0)	45
Remisja histologiczna				
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	48 (27,0)	179

*gojenie endoskopowe w 52. tygodniu u chorych, którzy byli osiągnęli gojenie endoskopowe w tygodniu 0. leczenia podtrzymującego.

4.2.3. Ocena objawów WZJG

Ocena objawów WZJG, w tym brak pilnej potrzeby wypróżniania się, bólu brzucha, nocnych wypróżnień i parcia na stolec to drugorzędowe punkty końcowe w badaniu COMMAND. Jako drugorzędowe punkty końcowe analizowano także redukcję zmęczenia wg kwestionariusza FACIT, redukcję liczby dni z przerwaniem snu w związku z objawami WZJG oraz redukcję liczby zdarzeń nietrzymania stolca.

W badaniu COMMAND w 52. tygodniu leczenia RYZ 180 mg s.c. Q8W w ramach fazy podtrzymania zgłoszono brak pilnej potrzeby wypróżniania oraz brak bólu brzucha odpowiednio u ok. 54% i ok. 47% chorych oraz brak nocnych wypróżnień i brak parcia na stolec odpowiednio u ok. 42% i 37% chorych.

Wyniki w podgrupie chorych bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK wskazywały na szczególnie znaczącą korzyść w zakresie obserwowanego braku pilnej potrzeby wypróżniania (ok. 67% chorych), bólu brzucha (ok. 56% chorych) nocnych wypróżnień (ok. 78% chorych) oraz parcia na stolec (ok. 69% chorych). W podgrupie chorych z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK częstość osiągania braku omawianych punktów końcowych była nieco mniejsza w porównaniu do populacji ogólnej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. W załączniku 12.1.2.3 uzupełniający przedstawiono wyniki w formie graficznej.

Tabela 19.
Objawy WZJG – faza podtrzymania

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 180 mg s.c. Q8W	
			n (%)	N
Brak pilnej potrzeby wypróżniania				
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	96 (53,6)	179
		Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (49,3)	134
		Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (66,7)	45
Brak bólu brzucha				
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	84 (46,9)	179
		Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (44,0)	134
		Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (55,6)	45
Brak nocnych wypróżnień				
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	75 (41,9)	179
		Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (29,9)	134
		Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (77,8)	45
Brak parcia na stolec				
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	66 (36,9)	179
		Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (26,1)	134
		Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	b/d (68,9)	45

Wyższe wyniki w kwestionariuszu FACIT wskazują na mniejsze zmęczenie, przy czym zwiększenie wyniku w zakresie od 4 do 9 punktów oznacza istotną klinicznie poprawę. W badaniu COMMAND do tygodnia 52. Leczenia w ramach fazy podtrzymania zgłoszono

istotną klinicznie poprawę w zakresie oceny zmęczenia według kwestionariusza FACIT, tj. wynik większy o niemal 11 punktów przy stosowaniu RYZ 180 mg s.c. Q8W.

Liczba zdarzeń nietrzymania stolca oraz liczba dni, w których nastąpiło przerwanie snu w związku z objawami WZJG uległy redukcji względem wartości początkowych średnio o 3,4 zdarzenia oraz 2,6 dni.

Wyniki analizy w podgrupach w zależności od wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK są spójne z wynikami w populacji ogólnej w zakresie tych punktów końcowych.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20.
Zmiana częstości/nasilenia objawów – faza podtrzymania

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 180 mg s.c. Q8W	
			Średnia (97,5% CI)	N
Ocena zmęczenia według kwestionariusza FACIT [#] – zmiana względem wartości początkowej				
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	10,9 (8,5; 13,4)	166
		Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	10,4 (7,8; 13,0 [^])	123
		Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	8,7 (4,0; 13,4 [^])	43
Nietrzymanie stolca ^{##} – zmiana względem wartości początkowej [liczba zdarzeń/tydzień]				
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	-3,4 (-4,9; -2,0)	66
		Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	-2,9 (-5,5; -0,4 [^])	29
		Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	-3,9 (-5,0; -2,9 [^])	37
Przerwanie snu w związku z objawami WZJG ^{###} – zmiana względem wartości początkowej [dni/tydzień]				
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	-2,6 (-3,2; -1,9)	66
		Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	-2,3 (-3,4; -1,2 [^])	29
		Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia	-2,9 (-3,4; -2,4 [^])	37

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 180 mg s.c. Q8W	
			Średnia (97,5% CI)	N
		biologicznego i (lub) inhibitorami JAK		

[^]95% CI

#umożliwia ocenę powiązania zmęczenia z chorobą oraz jego wpływ na codzienne czynności i funkcjonowanie, obejmuje zmęczenie, osłabienie, apatię i brak energii. Wyniki raportowane są w zakresie od 0 do 52 punktów. Wyższy wynik odzwierciedla mniejsze zmęczenie (wyrażone jako zmiana średniej najmniejszych kwadratów względem wartości początkowej). Zwiększenie wyniku względem wartości początkowej odzwierciedla poprawę w zakresie zmęczenia.

##liczba epizodów nietrzymania stolca oszacowana przed każdą wizytą w ramach badania. Redukcja wyniku względem wartości początkowej wskazuje na poprawę.

###liczba nocy z odnotowanym przerwaniem snu w związku z objawami WZJG przeliczona w czasie ostatnich 7 dni przed każdą wizytą w ramach badania.

4.2.4. Jakość życia według kwestionariusza IBDQ

Ocena jakości życia według kwestionariusza IBDQ stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *COMMAND*. Osiągnięcie wyższego wyniku w kwestionariuszu IBDQ wskazuje na poprawę jakości życia. Minimalnie klinicznie istotna różnica to zmiana wyniku o ≥ 15 punktów.

W 52. tygodniu badania *COMMAND* (faza podtrzymania) obserwowano dalsze zwiększanie wyniku w kwestionariuszu IBDQ, a tym samym poprawę jakości życia wśród chorych stosujących RYZ 180 mg s.c. Q8W. Wynik dotyczący jakości życia chorych poprawił się o ponad 50 punktów, co znacznie przekracza minimalnie klinicznie istotną różnicę. Wskazuje to na nieprzerwaną poprawę jakości życia wśród chorych stosujących RYZ w fazie podtrzymania. Podobne wyniki zaobserwowano w podgrupach według obecności bądź braku wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. W załączniku 12.1.2.1. zamieszczono poglądowe zestawienie wyników dla fazy podtrzymania w grupie RYZ 180 mg s.c. Q8W oraz PLC i.v. → PLC s.c.

Tabela 21.

Ocena jakości życia w kwestionariuszu IBDQ – faza podtrzymania

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 180 mg s.c. Q8W	
			Średnia (97,5% CI)	N
Ocena jakości życia w kwestionariuszu IBDQ* – zmiana względem wartości początkowej				
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	52,6 (43,8; 61,3)	168
		Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	47,9 (38,8; 57,0^)	125

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 180 mg s.c. Q8W	
			Średnia (97,5% CI)	N
		Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	54,9 (37,8; 72,1 [^])	43

*wyższy wynik wskazuje na poprawę w zakresie jakości życia.

[^]95% CI

4.2.5. Biomarkery stanu zapalnego

Ocena zmiany stężenia biomarkerów stanu zapalnego (kalprotektyny w kale oraz CRP) stanowiły drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *COMMAND*.

W badaniu *COMMAND* po 52. tygodniach fazy podtrzymania stężenia kalprotektyny w kale ulegały redukcji względem wartości obserwowanych na początku fazy podtrzymania w grupie RYZ 180 mg s.c. Q8W. Wskazuje to na nieustającą poprawę przy długoterminowym stosowaniu leczenia.

Stężenie CRP pozostało na podobnym poziomie do 52. tygodnia fazy podtrzymania w ramach badania *COMMAND* wśród chorych stosujących RYZ 180 mg s.c. Q8W.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki uzupełniające przedstawiono w załączniku 12.1.2.4.

Tabela 22.
Zmiana stężenia biomarkerów – faza podtrzymania.

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 180 mg s.c. Q8W	
			LSM	N
Zmiana stężenia kalprotektyny w kale względem wartości w momencie rozpoczęcia fazy podtrzymania [mg/kg]				
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	-358,3	172
Zmiana stężenia CRP względem wartości w momencie rozpoczęcia fazy podtrzymania [mg/l]				
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	0,2	153

4.2.6. Hospitalizacja związana z WZJG

Hospitalizacja związana z WZJG jest niekorzystnym zdarzeniem, wynikającym najczęściej z zaostrzenia choroby. Mniejsza częstość hospitalizacji wskazuje na osiągnięcie korzyści z leczenia.

Wyniki badania *COMMAND* wskazują na niskie ryzyko hospitalizacji związanej z WZJG przy stosowaniu RYZ 180 mg s.c. Q8W do 52. tygodnia fazy podtrzymania. Analiza w podgrupach wskazuje na spójne wyniki, niezależnie od wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK, bądź jego braku.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Hospitalizacje związane z WZJG – faza podtrzymania

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 180 mg s.c. Q8W	
			n / 100 pacjentolat (97,5% CI)	N
Hospitalizacje związane z WZJG				
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	0,6 (0; 1,9)	179
		Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	0,8 (b/d)	134
		Brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK	0,0 (b/d)	45

4.2.7. Przerwanie stosowania glikokortykosteroidów

Jednym z głównych celów leczenia WZJG jest redukcja stosowania glikokortykosteroidów (GKS).

W badaniu *COMMAND* przerwanie stosowania GKS podczas 52 tygodni fazy podtrzymania było odnotowane u aż 64,9% z 74 chorych, którzy stosowali je na początku fazy podtrzymania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki przedstawione w formie graficznej zamieszczono w załączniku 12.1.2.5.

Tabela 24.
Przerwanie stosowania GKS – faza podtrzymania

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 180 mg s.c. Q8W	
			n (%)	N
Przerwanie stosowania GKS				
COMMAND (Louis 2024)	52	Chorzy stosujący GKS na początku fazy podtrzymania*	b/d (64,9)	74

*autorzy przedstawili sprzeczne dane dotyczące ocenianej populacji. Biorąc pod uwagę całkowitą liczbę chorych objętych analizą oraz początkową charakterystykę chorych przyjęto, że ten punkt końcowy oceniano w populacji stosującej GKS na początku fazy podtrzymania

5. Ocena bezpieczeństwa ryzankizumabu względem placebo – badania RCT

Ocenę skuteczności terapii RYZ względem PLC wykonano w oparciu badanie *INSPIRE* (faza indukcji) oraz badanie *COMMAND* (faza podtrzymania),, przedstawione w publikacji *Louis 2024*.

Populację w ww. badaniach stanowili dorośli chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy wykazywali nietolerancję lub niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie konwencjonalne, co najmniej jedną terapię zaawansowaną lub ich kombinację.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia (TEAE) szczególnego zainteresowania;
- zdarzenia niepożądane.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.1. Badanie *INSPIRE* – faza indukcji

W badaniu *INSPIRE* okres obserwacji w analizie bezpieczeństwa wynosił 12 tygodni. W analizie bezpieczeństwa ujęto:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia (TEAE) szczególnego zainteresowania;
- zdarzenia niepożądane.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegółowe wyniki.

5.1.1. Zgony

W badaniu *INSPIRE* do 12 tygodnia obserwacji odnotowano tylko jeden zgon w grupie RYZ 1 200 mg i.v. Q4W, jednak nie był on związany z leczeniem stosowanym w ramach badania. W grupie PLC nie odnotowano zgonów. Różnica między RYZ a PLC nie była istotna statystycznie.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

Tabela 25.
Zgony – faza indukcji

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	RYZ 1 200 mg i.v. Q4W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Zgon								
INSPIRE (Louis 2024)	12	1 (0,2)*	651	0 (0,0)	324	4,47 (0,07; 286,75)	0,002 (-0,004; 0,01)	NIE

*związany z niewydolnością oddechową spowodowaną zapalenie płuc w przebiegu zakażenia COVID-19

5.1.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie fazy indukcji obserwowano z mniejszą częstością w grupie RYZ 1 200 mg i.v. Q4W niż w grupie PLC (2,3% vs 10,2%). Różnica między grupami była istotna statystycznie, co wskazuje na korzystny profil bezpieczeństwa RYZ. Spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania, ciężkie zakażenia obserwowano w obu grupach u pojedynczych chorych (0,6% chorych w grupie RYZ oraz 1,2% w grupie PLC). Nie odnotowano przypadków ciężkiej nadwrażliwości.

Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 26.
Ciężkie zdarzenia niepożądane – faza indukcji

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RYZ 1 200 mg i.v. Q4W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
INSPIRE (Louis 2024)	12	Ciężkie (ang. <i>serious</i>) zdarzenia niepożądane ogółem	15 (2,3)	651	33 (10,2)	324	0,21 (0,11; 0,39)	-0,08 (-0,11; -0,04)	13 (10; 25)	TAK
Ciężkie zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania										
INSPIRE (Louis 2024)	12	Ciężkie zakażenie	4 (0,6)	651	4 (1,2)	324	0,49 (0,12; 1,99)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Ciężka nadwrażliwość	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,005; 0,005)	n/d	NIE

5.1.3. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w czasie indukcji występowały u mniejszego odsetka chorych stosujących RYZ 1 200 mg i.v. Q4W (0,6% chorych) w porównaniu do PLC (3,6% chorych). Wynik wskazywał na istotną statystycznie różnicę między grupami.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 27.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – faza indukcji

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RYZ 1 200 mg i.v. Q4W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia										
<i>INSPIRE</i> (Louis 2024)	12	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	4 (0,6)	651	12 (3,7)	324	0,16 (0,05; 0,50)	-0,03 (-0,05; -0,01)	34 (20; 100)	TAK

5.1.4. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

W badaniu *INSPIRE* spośród zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania u niewielkiego odsetka chorych (<4%) stosujących terapię indukcyjną RYZ 1 200 mg i.v. Q4W odnotowano półpasiec, nadwrażliwość, zdarzenia związane z wątrobą oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Częstość występowania większości zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania ocenianych w ramach fazy indukcji w badaniu *INSPIRE* wskazywało na brak statystycznie istotnych różnic między grupą RYZ 1 200 mg i.v. Q4W oraz PLC. Znamienne statystycznie różnice wskazujące na korzystny profil bezpieczeństwa RYZ w porównaniu do PLC zostały zaobserwowane w ocenie częstości występowania zdarzeń związanych z wątrobą (1,5% vs 4,3%).

Co ważne, w fazie indukcji RYZ 1 200 mg i.v. Q4W nie odnotowano wystąpienia: zakażeń oportunistycznych, aktywnej gruźlicy, nowotworów, orzeczonej reakcji anafilaktycznej oraz orzeczonych poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania – faza indukcji*

Badanie	OBS (średnia) [tyg.]	Punkt końcowy	RYZ 1 200 mg i.v. Q4W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
INSPIRE (Louis 2024)	12	Półpasiec	2 (0,3)	651	0 (0,0)	324	4,48 (0,24; 85,03)	0,003 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenie oportunistyczne^	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,005; 0,005)	n/d	NIE
		Aktywna gruźlica	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,005; 0,005)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
INSPIRE (Louis 2024)	12	Nowotwory (wszystkie rodzaje)	0 (0,0)	651	2 (0,6)	324	0,05 (0,003; 0,93)	-0,01 (-0,02; 0,004)	n/d	NIE
		Nieczerniakowy rak skóry	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,005; 0,005)	n/d	NIE
Zaburzenia układu immunologicznego										
INSPIRE (Louis 2024)	12	Nadwrażliwość^^	24 (3,7)	651	6 (1,9)	324	2,03 (0,82; 5,01)	0,02 (-0,002; 0,04)	n/d	NIE
		Reakcja anafilaktyczna (orzeczona)	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,005; 0,005)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
INSPIRE (Louis 2024)	12	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (orzeczona)	0 (0,0)	651	0 (0,0)	324	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,005; 0,005)	n/d	NIE

Badanie	OBS (średnia) [tyg.]	Punkt końcowy	RYZ 1 200 mg i.v. Q4W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
INSPIRE (Louis 2024)	12	Zdarzenia związane z wątrobą**	10 (1,5)	651	14 (4,3)	324	0,35 (0,15; 0,79)	-0,03 (-0,05; -0,004)	34 (20; 250)	TAK
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
INSPIRE (Louis 2024)	12	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	4 (0,6)	651	4 (1,2)	324	0,49 (0,12; 1,99)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE

*zdarzenia występujące w czasie leczenia, które wystąpiły w czasie przyjmowania bądź po przyjęciu 1. dawki leku badanego, podczas leczenia indukcyjnego lub przed przyjęciem pierwszej dawki leku podczas przedłużonego okresu leczenia.

**zidentyfikowano za pomocą kryteriów wyszukiwania obejmujących standardowe zapytania MedDRA dotyczące niewydolności wątroby, włóknienia i marskości wątroby oraz innych stanów związanych z uszkodzeniem wątroby, zapalenia wątroby, zdarzeń niezakaźnych, cholestazy i żółtaczkę pochodzenia wątrobowego, badań związanych z wątrobą, objawów oraz zaburzeń krzepnięcia i krwawienia związanych z wątrobą

^z wyłączeniem półpaśca i gruźlicy

^^w tym ciężkie i inne niż ciężkie reakcje nadwrażliwości, zgodnie ze standardowymi zapytaniami MedDRA. Szersze pojęcia medyczne związane z miejscem wstrzyknięcia i wlewu (tj. wysypka w miejscu wstrzyknięcia) pokrywają się zapytaniami dotyczącymi reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

5.1.5. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u istotnie statystycznie niższego odsetka chorych w grupie RYZ 1 200 mg i.v. Q4W w porównaniu do PLC w fazie indukcji (42,1% vs 49,7%). Zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia nasilenia również odnotowano ze znamioną statystycznie mniejszą częstością w grupie RYZ 1 200 mg i.v. Q4W względem grupy PLC (2,5% vs 10,2% chorych).

Zdarzenia niepożądane, które mogły być związane z leczeniem wystąpiły u ok. 8-9% chorych w obu grupach, bez istotnych statystycznie różnic między grupami.

W grupie RYZ 1 200 mg i.v. Q4W spośród zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 5\%$ chorych należy wskazać wyłącznie zdarzenia niepożądane związane z zakażeniem COVID-19. Z kolei WZJG, zdefiniowane m.in. jako zaostrzenie choroby, raportowano znamienne częściej w grupie PLC w porównaniu do RYZ 1 200 mg i.v. Q4W (10,2% vs 1,7%). Istotną statystycznie różnicę świadczącą o korzystnym profilu bezpieczeństwa RYZ w porównaniu do PLC stwierdzono również w ocenie niedokrwistości (3,4% dla RYZ vs 6,5% dla PLC).

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych dot. nieprawidłowego zwiększenia stężenia ALT, AST oraz całkowitej bilirubiny występowały z niewielką częstością w obu grupach i najczęściej bez znamionnych różnic między grupami. Jedynie w przypadku stężenia ALT $\geq 3 \times$ GGN zaobserwowano istotną statystycznie różnicę, przy czym nieprawidłowy wynik występował częściej w grupie PLC.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 29.
Zdarzenia niepożądane – faza indukcji

Badanie	OBS (średnia) [tyg.]	Punkt końcowy	RYZ 1 200 mg i.v. Q4W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane										
INSPIRE (Louis 2024)	12	Zdarzenia niepożądane ogółem	274 (42,1)	651	161 (49,7)	324	0,74 (0,56; 0,96)	-0,08 (-0,14; -0,01)	13 (8; 100)	TAK
		Zdarzenia możliwe związane z badanym lekiem*	61 (9,4)		26 (8,0)		1,19 (0,73; 1,91)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		Zdarzenia niepożądane ≥3. stopnia nasilenia	16 (2,5)		33 (10,2)		0,22 (0,12; 0,41)	-0,08 (-0,11; -0,04)	13 (10; 25)	TAK
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
INSPIRE (Louis 2024)	12	Zakażenie COVID-19^	31 (4,8)	651	19 (5,9)	324	0,80 (0,45; 1,44)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
		Zdarzenia niepożądane związane z zakażeniem COVID-19	35 (5,4)		19 (5,9)		0,91 (0,51; 1,62)	-0,005 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
		Zakażenie nosogardła^	18 (2,8)		8 (2,5)		1,12 (0,48; 2,61)	0,003 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
INSPIRE (Louis 2024)	12	Niedokrwistość^	22 (3,4)	651	21 (6,5)	324	0,50 (0,27; 0,93)	-0,03 (-0,06; -0,001)	34 (17; 1 000)	TAK
Zaburzenia układu nerwowego										
INSPIRE (Louis 2024)	12	Ból głowy^	19 (2,9)	651	7 (2,2)	324	1,36 (0,57; 3,27)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE

Badanie	OBS (średnia) [tyg.]	Punkt końcowy	RYZ 1 200 mg i.v. Q4W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia żołądka i jelit										
INSPIRE (Louis 2024)	12	WZJG**,^	11 (1,7)	651	33 (10,2)	324	0,15 (0,08; 0,30)	-0,08 (-0,12; -0,05)	13 (9; 20)	TAK
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
INSPIRE (Louis 2024)	12	Ból stawów^	20 (3,1)	651	5 (1,5)	324	2,02 (0,75; 5,44)	0,02 (-0,003; 0,03)	n/d	NIE
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych										
INSPIRE (Louis 2024)	12	ALT ≥3 × GGN	3 (0,5)	646	7 (2,2)	319	0,21 (0,05; 0,81)	-0,02 (-0,03; -0,0004)	50 (34; 2 500)	TAK
		ALT ≥5 × GGN	1 (0,2)		0 (0,0)		4,45 (0,07; 287,22)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
		ALT ≥10 × GGN	1 (0,2)		0 (0,0)		4,45 (0,07; 287,22)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
		AST ≥3 × GGN	4 (0,6)	648	3 (0,9)		0,65 (0,15; 2,94)	-0,003 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		AST ≥5 × GGN	1 (0,2)		3 (0,9)		0,16 (0,02; 1,57)	-0,01 (-0,02; 0,003)	n/d	NIE
		AST ≥10 × GGN	1 (0,2)		3 (0,9)		0,16 (0,02; 1,57)	-0,01 (-0,02; 0,003)	n/d	NIE
		AST ≥20 × GGN	0 (0,0)		3 (0,9)		0,05 (0,004; 0,53)	-0,01 (-0,02; 0,002)	n/d	NIE
		Całkowita bilirubina ≥2× GGN	6 (0,9)		1 (0,3)	320	2,98 (0,36; 24,87)	0,01 (-0,003; 0,02)	n/d	NIE

*w ocenie badacza.

**zgodnie z MedDRA. Obejmuje, ale nie jest ograniczone do zaostrzenia choroby. Zdefiniowane zgodnie z opinią badacza.

[^]zdarzenia niepożądane zareportowane dla ≥5% chorych w dowolnej grupie badawczej, w tym w grupie nieobjętej analizą

5.2. Badanie **COMMAND** – faza podtrzymania

W badaniu **COMMAND** okres obserwacji w analizie bezpieczeństwa wynosił 52 tygodnie.

W analizie bezpieczeństwa ujęto:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- TEAE szczególnego zainteresowania;
- zdarzenia niepożądane.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegółowe wyniki. Dodatkowo, uzupełniając w załączniku 12.1.2.2 przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla grupy chorych, którzy uzyskali odpowiedź na RYZ 1 200 mg i.v. Q4W w badaniu **INSPIRE** i w ramach fazy podtrzymania stosowali RYZ 180 mg s.c. Q8W (grupa RYZ 180 mg s.c. Q8W) w zestawieniu z wynikami uzyskanymi dla grupy chorych, którzy uzyskali odpowiedź na PLC i.v. w badaniu **INSPIRE** i w ramach fazy podtrzymania stosowali PLC s.c. (grupa PLC i.v. → PLC s.c.¹⁴).

5.2.1. Zgony

W fazie podtrzymania w badaniu **COMMAND** nie wystąpił żaden zgon u chorych leczonych RYZ 180 mg s.c. Q8W.

Szczegółowe wyniki znajdują się poniżej.

Tabela 30.
Zgony – faza podtrzymania

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RYZ 180 mg s.c. Q8W	
			n (%)	N
Zgon				
COMMAND (Louis 2024)	52	Zgon	0 (0,0)	193

¹⁴ Zgodnie z diagramem przepływu chorych w badaniu, chorzy, którzy uzyskali odpowiedź na PLC w badaniu fazy indukcji (N=70) nie zostali włączeni do fazy podtrzymania. Natomiast w publikacji *Louis 2024* przedstawiono wyniki dla grupy PLC i.v. → PLC s.c. (N=70). W związku z brakiem komentarza autorów odnośnie populacji chorych uwzględnionych w ww. grupie założono, że chorzy nie byli włączeni do fazy podtrzymania, a wyniki dla tej grupy przedstawiono poglądowo.

5.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *COMMAND* w fazie podtrzymania ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano jedynie u ok. 5% chorych.

Spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania, zakażenie wystąpiło u 2 chorych. Nie zaobserwowano przypadków ciężkiej nadwrażliwości.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 31.
Ciężkie zdarzenia niepożądane – faza podtrzymania

Badanie	OBS (średnia) [tyg.]	Punkt końcowy	RYZ 180 mg s.c. Q8W	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
COMMAND (Louis 2024)	52	Ciężkie (ang. <i>serious</i>) zdarzenia niepożądane ogółem	10 (5,2)	193
Ciężkie zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania				
COMMAND (Louis 2024)	52	Ciężkie zakażenie	2 (1,0)	193
		Ciężka nadwrażliwość	0 (0,0)	

5.2.3. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

W fazie podtrzymania w badaniu *COMMAND* zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały tylko u 3 chorych.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

Tabela 32.
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – faza podtrzymania

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RYZ 180 mg s.c. Q8W	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia				
COMMAND (Louis 2024)	52	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	3 (1,6)	193

5.2.4. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

W badaniu fazy podtrzymania *COMMAND* w grupie RYZ 180 mg s.c. odnotowano wystąpienie następujących zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania: nadwrażliwość

(10,4% chorych), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (3,6% chorych), zdarzenia związane z wątrobą (1,6% chorych) oraz półpasiec (1% chorych).

Pozostałe TEAE szczególnego zainteresowania nie wystąpiły podczas leczenia podtrzymującego RYZ u chorych, w tym zakażenia oportunistyczne, aktywna gruźlica, nowotwory, orzeczona reakcja anafilaktyczna oraz orzeczone poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

Tabela 33.

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania – faza podtrzymania*

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RYZ 180 mg s.c. Q8W	
			n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
COMMAND (Louis 2024)	52	Półpasiec	2 (1,0)	193
		Zakażenie oportunistyczne	0 (0,0)	
		Aktywna gruźlica	0 (0,0)	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
COMMAND (Louis 2024)	52	Nowotwory (wszystkie rodzaje)	0 (0,0)	193
		Nieczerniakowy rak skóry	0 (0,0)	
Zaburzenia układu immunologicznego				
COMMAND (Louis 2024)	52	Nadwrażliwość	20 (10,4)	193
		Reakcja anafilaktyczna (orzeczona)	0 (0,0)	
Zaburzenia naczyniowe				
COMMAND (Louis 2024)	52	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (orzeczone)	0 (0,0)	193
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
COMMAND (Louis 2024)	52	Zdarzenia związane z wątrobą**	3 (1,6)	193
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
COMMAND (Louis 2024)	52	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	7 (3,6)	193

*zdarzenia występujące w czasie leczenia, które wystąpiły w czasie przyjmowania bądź po przyjęciu 1. dawki leku badanego, lub w czasie 140 dni po otrzymaniu ostatniej dawki w ramach razy podtrzymującej.

**zidentyfikowano za pomocą kryteriów wyszukiwania obejmujących standardowe zapytania MedDRA dotyczące niewydolności wątroby, włóknienia i marskości wątroby oraz innych stanów związanych z uszkodzeniem wątroby, zapalenia wątroby, zdarzeń niezakaźnych, cholestazy i żółtaczkę pochodzenia wątrobowego, badań związanych z wątrobą, objawów oraz zaburzeń krzepnięcia i krwawienia związanych z wątrobą

5.2.5. Zdarzenia niepożądane

W badaniu COMMAND zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 72,5% chorych stosujących RYZ 180 mg s.c. Q8W, a zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z badanym lekiem obserwowano u 18,7% chorych. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia nasilenia zgłoszono tylko u 3 chorych.

Najczęściej (u ok. 9-13% chorych) występowały zakażenia COVID-19, AE związane z zakażeniem COVID-19, zakażenie nosogardła oraz WZJG (obejmujące m.in. zaostrzenie choroby).

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych występowały u niewielkiego odsetka chorych, podobnie jak w fazie indukcji.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

Tabela 34.
Zdarzenia niepożądane – faza podtrzymania

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RYZ 180 mg s.c. Q8W	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane				
COMMAND (Louis 2024)	52	Zdarzenia niepożądane ogółem	140 (72,5)	193
		Zdarzenia możliwe związane z badanym lekiem*	36 (18,7)	
		Zdarzenia niepożądane ≥3. stopnia nasilenia	3 (1,6)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
COMMAND (Louis 2024)	52	Zakażenie COVID-19^	17 (8,8)	193
		Zdarzenia niepożądane związane z zakażeniem COVID-19	20 (10,4)	
		Zakażenie nosogardła^	18 (9,3)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
COMMAND (Louis 2024)	52	Niedokrwistość^	1 (0,5)	193
Zaburzenia układu nerwowego				
COMMAND (Louis 2024)	52	Ból głowy^	9 (4,7)	193
Zaburzenia żołądka i jelit				
COMMAND (Louis 2024)	52	WZJG**,^	25 (13,0)	193

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RYZ 180 mg s.c. Q8W	
			n (%)	N
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
COMMAND (Louis 2024)	52	Ból stawów^	11 (5,7)	193
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych				
COMMAND (Louis 2024)	52	ALT ≥3 × GGN	1 (0,6)	174
		ALT ≥5 × GGN	0 (0,0)	
		ALT ≥10 × GGN	0 (0,0)	
		ALT ≥20 × GGN	0 (0,0)	
		GGN < AST < 3 × GGN^^	12 (6,9)	175
		AST ≥3 × GGN	2 (1,1)	
		AST ≥5 × GGN	0 (0,0)	
		AST ≥10 × GGN	0 (0,0)	
		AST ≥20 × GGN	0 (0,0)	

*w ocenie badacza.

**zgodnie z MedDRA. Obejmuje, ale nie jest ograniczone do zaostrzenia choroby. Zdefiniowane zgodnie z opinią badacza.

^zdarzenia niepożądane zareportowane dla $\geq 5\%$ chorych w dowolnej grupie badawczej, w tym w grupie nieobjętej analizą

^^stężenie AST przekraczające GGN, jednak nieprzekraczające trzykrotności wartości GGN

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]



7. Ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz Plan Zarządzania Ryzykiem na podstawie dokumentu EMA EPAR 2024 oraz EMA RMP 2025

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowania RYZ u chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego przedstawiono na podstawie dokumentu *EMA EPAR 2024*, natomiast czynniki ryzyka związane ze stosowaniem RYZ na podstawie dokumentu *EMA RMP 2025*.

Wykazano klinicznie istotną skuteczność RYZ w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub biologiczne [EMA EPAR 2024].

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania RYZ w porównaniu do PLC we wnioskowanej populacji oceniono w badaniach *INSPIRE* (terapia indukcyjna) oraz *COMMAND* (terapia podtrzymująca). W zakresie analizy pierwszorzędnego punktu końcowego w fazie indukcji RYZ 1 200 mg i.v. Q4W wykazał statystycznie istotną przewagę nad PLC (20,3% vs 6,2% chorych). Wyniki dla kluczowych drugorzędowych punktów końcowych również wskazywały na istotną statystycznie korzyść ze stosowania RYZ w porównaniu do PLC [EMA EPAR 2024].

W 52-tygodniowym badaniu fazy podtrzymania *COMMAND*, odsetek remisji klinicznej był istotnie wyższy w grupach chorych otrzymujących RYZ w dawce zgodnej z zapisami *ChPL Skyrizi®* RYZ 180 mg s.c. Q8W w porównaniu do PLC (odpowiednio 40,2% vs 25,1%). Wykazano również wyższą skuteczność w analizie wszystkich drugorzędowych punktach końcowych, m.in. w zakresie remisji endoskopowej oraz remisji klinicznej bez stosowania kortykosteroidów w tygodniu 52., a dla dawki RYZ 180 mg s.c. odnotowano istotne statystycznie różnice względem PLC zarówno w zakresie remisji klinicznej w tyg. 0, jak i braku parcia i bólu brzucha w tyg. 52 [EMA EPAR 2024].

Profil bezpieczeństwa RYZ u chorych z WZJG był zgodny z dotychczasowym profilem znanym z badań w populacji chorych na chorobę Leśniowskiego Crohna (ChLC). Najczęstsze działania niepożądane obejmowały zakażenia, zaburzenia czynności wątroby oraz reakcji nadwrażliwości.

Zgodnie z Planem Zarządzania Ryzykiem przedstawionym w dokumencie *EMA RMP 2025* wśród zidentyfikowanych czynników ryzyka związanego ze stosowaniem RYZ wskazano:

- ciężkie reakcje nadwrażliwości.

Wśród potencjalnych zagrożeń związanych ze stosowaniem leku Skyrizi® wskazano:

- poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE);
- ciężkie zakażenia;
- występowanie nowotworów.

Dodatkowo aktualnie brak jest informacji na temat stosowania RYZ w czasie ciąży i laktacji oraz w stosowaniu długoterminowym [EMA RMP 2025].

Ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Skyrizi® w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których dotychczasowe leczenie konwencjonalne lub biologiczne okazało się nieskuteczne bądź nietolerowane jest pozytywny¹⁶ [EMA EPAR 2024].

¹⁶ Nie stwierdzono korzystnego stosunku korzyści do ryzyka u chorych wcześniej leczonych inhibitorami kinazy janusowej (JAK).

8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Skyrizi®;
- dokument FDA 2025;
- dane ze strony internetowej ADRReports [ADR 2026];
- dane ze strony internetowej WHO UMC [WHO UMC 2026].

8.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

8.1.1. Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Ryzankizumab może zwiększać ryzyko zakażenia. U chorych z przewlekłym zakażeniem, nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub znanymi czynnikami ryzyka zakażenia należy zachować ostrożność podczas stosowania RYZ. Nie należy rozpoczynać leczenia RYZ u chorych z jakimkolwiek istotnym klinicznie czynnym zakażeniem do czasu jego wyleczenia lub do czasu wdrożenia odpowiedniego leczenia. Chorych leczonych RYZ należy poinformować o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych istotnego klinicznie przewlekłego lub ostrego zakażenia. Jeśli u chorego wystąpi takie zakażenie lub nie ma odpowiedzi na standardowe leczenie zakażenia, chory powinien być ściśle monitorowany, a RYZ nie należy podawać aż do momentu ustąpienia objawów zakażenia.

Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia RYZ chorych należy poddać badaniom w celu wykluczenia zakażenia gruźlicą. Chorych otrzymujących RYZ należy monitorować, aby ustalić, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe czynnej gruźlicy. Przed rozpoczęciem

podawania RYZ należy rozważyć zastosowanie terapii przeciwegzologicznej u chorych z utajoną lub czynną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić właściwie przeprowadzonego leczenia.

Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia RYZ należy rozważyć przeprowadzenie wszystkich właściwych szczepień zgodnie z obowiązującymi zaleceniami. Jeśli chory otrzymał żywą szczepionkę (wirusową lub bakteryjną) zaleca się, aby poczekać co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia RYZ. Chorzy leczeni RYZ nie powinni otrzymywać żywych szczepionek w czasie leczenia i przez co najmniej 21 tygodni po jego zakończeniu.

Reakcje nadwrażliwości

Podczas stosowania RYZ zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać podawanie RYZ i rozpocząć właściwe leczenie.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie oczekuje się, aby RYZ był metabolizowany przez enzymy wątrobowe lub wydalany przez nerki. Nie oczekuje się interakcji pomiędzy RYZ a inhibitorami, induktorami lub substratami enzymów metabolizujących produkty lecznicze i nie ma konieczności dostosowania dawki.

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności RYZ w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym z produktami biologicznymi.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez co najmniej 21 tygodni po jego zakończeniu.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania RYZ u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania RYZ w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy RYZ przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że ludzkie immunoglobuliny typu G przenikają do mleka matki w czasie pierwszych kilku dni po porodzie, a wkrótce potem ich stężenie się obniża. W konsekwencji w tym krótkim okresie nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego piersią niemowlęcia. Należy podjąć decyzję, czy przerwać leczenie RYZ lub go nie stosować, biorąc pod uwagę korzyści karmienia piersią dla dziecka i korzyści leczenia RYZ dla kobiety.

Płodność

Nie badano wpływu RYZ na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

8.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych (15,6% w ChLC i 26,2% w WZJG). Ogólnie profil bezpieczeństwa stosowania obserwowany u chorych z WZJG leczonych RYZ był zgodny z profilem bezpieczeństwa stosowania obserwowanym u chorych we wszystkich wskazaniach.

W tabeli poniżej przedstawiono wykaz działań niepożądanych RYZ ustalono na podstawie danych z badań klinicznych i przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania: 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 RYZ. Poniższe dane zawierają zdarzenia niepożądane występujące we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, do których zalicza się WZJG, ChLC, łuszczyce plackowatą oraz łuszczykowe zapalenie stawów.

Tabela 41.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych ryzankizumabem

	Ryzankizumab	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych*	Bardzo często
	Grzybica dermatofitowa**	Często
	Zapalenie mieszków włosowych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Anafilaksja	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy***	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często
	Wysypka	
	Wyprysk	
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia^	Często
	Odczyny w miejscu wstrzyknięcia^^	

*w tym: zakażenia dróg oddechowych (wirusowe, bakteryjne lub nieokreślone), zapalenie zatok (w tym ostre), nieżyt nosa, zapalenie nosogardła, zapalenie gardła (w tym wirusowe), zapalenie migdałków podniebiennych, zapalenie krtani, zapalenie tchawicy

**w tym: grzybica stóp, grzybica pachwin, grzybica skóry gładkiej, łupież pstry, grzybica dłoni, grzybica paznokci, zakażenie grzybicze skóry

***w tym: ból głowy, napięciowy ból głowy, zatokowy ból głowy

^w tym: uczucie zmęczenia, astenia, złe samopoczucie

^^w tym: zasinienie, rumień, krwihak, krwotok, podrażnienie, ból, świąd, odczyn, obrzęk, stwardnienie, nadwrażliwość, guzek, wysypka, pokrzywka, pęcherze, zwiększenie ciepłoty w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, wynaczynienie, reakcja, obrzęk

8.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

Częstość występowania zakażeń w połączonych danych z trwającego 12 tygodni badania oceniającego leczenie indukujące wyniosła 78,3 zdarzenia/100 pacjentolat u uczestników leczonych RYZ w dawce 1 200 mg dożylnie w porównaniu z 74,2 zdarzenia/100 pacjentolat u chorych przyjmujących PLC. Częstość występowania ciężkich zakażeń wyniosła 3,0 zdarzenia/100 pacjentolat u uczestników leczonych RYZ w dawce 1 200 mg dożylnie w porównaniu z 5,4 zdarzenia/100 pacjentolat u chorych przyjmujących PLC.

Częstość występowania zakażeń w trwającym 52 tygodnie badaniu leczenia podtrzymującego wyniosła 67,4 zdarzenia/100 pacjentolat u uczestników leczonych RYZ w dawce 180 mg podskórnie i 56,5 zdarzenia/100 pacjentolat u chorych leczonych RYZ w dawce 360 mg podskórnie po leczeniu indukującym RYZ w porównaniu z 64,6 zdarzenia/100 pacjentolat u chorych przyjmujących PLC po leczeniu indukującym RYZ. Częstość występowania ciężkich

zakażeń wyniosła 1,1 zdarzenia/100 pacjentolat u uczestników leczonych RYZ w dawce 180 mg podskórnie i 0,6 zdarzenia/100 pacjentolat u chorych leczonych RYZ w dawce 360 mg podskórnie po leczeniu indukującym RYZ w porównaniu z 2,3 zdarzenia/100 pacjentolat u chorych przyjmujących PLC po leczeniu indukującym RYZ.

Immunogenność

U chorych z WZJG leczonych RYZ w zalecanych dawkach podawanych dożylnie i podskórnie odpowiednio w ramach leczenia indukującego i podtrzymującego (180 mg lub 360 mg) przez okres maksymalnie 64 tygodni w badaniach klinicznych dotyczących WZJG, występujące w czasie leczenia przeciwciała przeciwko lekowi i przeciwciała neutralizujące wykryto u odpowiednio 8,9% (8/90) i 6,7% (6/90) ocenionych chorych dla dawki 180 mg podskórnie i u 4,4% (4/91) i 2,2% (2/91) dla dawki 360 mg podskórnie. Obecność przeciwciał przeciw RYZ, w tym przeciwciał neutralizujących, nie wiązała się ze zmianami w odpowiedzi klinicznej czy bezpieczeństwie stosowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane o stosowaniu u osób w wieku ≥ 65 lat są ograniczone.

8.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA

Analiza dokumentu *FDA 2025* wykazała, że ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem produktu leczniczego Skyrizi® są zgodne z opisanymi szczegółowo w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* i obejmują:

- reakcje nadwrażliwości;
- zakażenia;
- gruźlicę;
- szczepienia.

W dokumencie FDA przedstawiono również ryzyko hepatotoksyczności w leczeniu chorób zapalnych jelit, co nie zostało uwzględnione w ChPL.

Hepatotoksyczność

W leczeniu WZJG zaleca się ocenę aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny przed rozpoczęciem terapii, a także w czasie fazy indukcji – co najmniej do 12. tyg. leczenia. Dalsze monitorowanie powinno odbywać się zgodnie z rutynową opieką nad chorym.

U chorych z cechami marskości wątroby należy rozważyć alternatywne opcje terapeutyczne. W przypadku podwyższonych wartości enzymów wątrobowych wskazane jest szybkie rozpoznanie w celu wykluczenia uszkodzenia wątroby wywołanego lekiem. Jeśli istnieje podejrzenie takiego działania niepożądanego, leczenie należy przerwać do czasu potwierdzenia lub wykluczenia rozpoznania. Chorzy powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów sugerujących zaburzenia czynności wątroby.

Dodatkowo zwrócono uwagę na występowanie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych u co najmniej 3% chorych na WZJG leczonych RYZ. Zarówno w fazie indukcji jak i podtrzymania najczęściej zgłaszanym objawem był ból stawów. Ponadto, w fazie podtrzymania obserwowano również gorączkę, reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz wysypkę.

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

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania ryzankizumabu. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazach ADRReport oraz WHO należały zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze. Dodatkowo w bazie ADRReport bardzo często występowały również zaburzenia żołądka i jelit oraz zaburzenia układu nerwowego, natomiast w bazie WHO UMC urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach oraz procedury medyczne i chirurgiczne.

Poniżej zaprezentowano najczęściej występujące zdarzenia niepożądane.

Tabela 42.
Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych ryzankizumabem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReport (data zbierania danych w bazie: 15.02.2026 r.)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 278
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 124
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	734
Zaburzenia żołądka i jelit	680
Zaburzenia układu nerwowego	570
Baza WHO (data zbierania danych w bazie: 15.02.2026 r.)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	27 353
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	18 731
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	13 912
Procedury medyczne i chirurgiczne	10 663
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	10 613

Data przeszukania: 19.02.2026 r.

Opracowanie własne na podstawie ADRReports 2026 i WHO UMC 2026

- [REDACTED]

Należy jednak zaznaczyć, że analiza profilu bezpieczeństwa RYZ w długim okresie obserwacji w badaniu *COMMAND* była spójna z analizą profilu bezpieczeństwa w fazie indukcji leczenia, a w badaniach nie raportowano nowych zagrożeń w czasie długookresowego stosowania leku.

Zidentyfikowano następujące ograniczenia badań włączonych do analizy:

- metodyka *re-randomized* badania *COMMAND*:
 - w badaniu *COMMAND* randomizowano chorych, którzy w badaniu *INSPIRE* uzyskali odpowiedź na leczenie RYZ. W związku z tym w grupie otrzymującej PLC w ramach badania *COMMAND* ryzankizumab był wykrywalny u chorych aż do 16. tygodnia fazy podtrzymania. Jest to równoznaczne z nieprzerwaną ekspozycją na RYZ od momentu rozpoczęcia fazy indukcji. Zastosowanie tego schematu badania może skutkować zawyżeniem wskaźników odpowiedzi na leczenie w grupie PLC w fazie podtrzymania. Potwierdza to fakt, iż utrzymujące się zredukowane stężenie IL-22 (biomarkera terapii anty-IL-23) w surowicy w grupie PLC obserwowano od 4. aż do 52. tygodnia fazy podtrzymania;
- do badań *INSPIRE* oraz *COMMAND* nie włączano chorych, którzy przyjmowali uprzednio UST. W kontekście dynamicznych zmian zaleceń dotyczących terapii stosowanych w leczeniu NChZJ, potwierdzenie skuteczności RYZ w leczeniu chorych na WZJG, którzy uprzednio stosowali nowe terapie wymaga dalszych badań;
- obecnie nie są dostępne wyniki dla okresu obserwacji dłuższego niż 52 tygodnie dla schematów dawkowania RYZ zgodnych z zapisami *ChPL Skyrizi®*. W obliczu relatywnie niedawnej rejestracji ryzankizumabu dostępność niepełnych danych długoterminowych jest jednak uzasadniona.

10. Podsumowanie i wnioski końcowe

Niniejsza analiza porównuje skuteczność kliniczną ryzankizumabu z obecnie finansowanymi terapiami w populacji dorosłych chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w Polsce.

W ramach analizy przeprowadzono przeglądy pierwotne oraz aktualizację przeglądów w związku z uwagami zawartymi w piśmie OTAD.4131.2.2026.2.KK z dnia 11 lutego 2026 r.

Skuteczność i bezpieczeństwo ryzankizumabu względem PLC oceniono na podstawie badań *INSPIRE* i *COMMAND*. Porównanie wnioskowanej interwencji z komparatorami określonymi zgodnie z *APD Skyrizi®* przeprowadzono na podstawie wyników porównania pośredniego – NMA.

Wyniki podsumowano w kolejnych rozdziałach.

10.1. Ocena skuteczności

Analiza skuteczności ryzankizumabu na podstawie badań klinicznych

Analizę skuteczności interwencji badanej względem grupy PLC dla okresu indukcji przedstawiono na podstawie badania *INSPIRE*. Ponadto, w oparciu o wyniki badania *COMMAND* przeanalizowano skuteczność ryzankizumabu w fazie podtrzymania.

Dostępne dowody wskazują, że w fazie indukcji ryzankizumab wykazał statystycznie istotną większą korzyść z leczenia w porównaniu do PLC w analizie pierwszorzędowego i wszystkich drugorzędowych punktów końcowych oraz eksploracyjnych punktów końcowych, w tym: remisji klinicznej, odpowiedzi klinicznej, histologiczno-endoskopowych punktów końcowych oraz poprawy jakości życia według kwestionariusza IBDQ względem wartości początkowej. Pozytywny, istotnie statystycznie lepszy wpływ terapii RYZ względem PLC jest obserwowany także w analizie częstości występowania braku objawów WZJG, ocenie zmęczenia oraz zmian stężeń biomarkerów stanu zapalnego. Wyniki z fazy podtrzymania sugerują, że efekty leczenia ryzankizumabem ulegają dalszej poprawie. Na tej podstawie można stwierdzić, że chorzy stosujący ryzankizumab osiągają korzystne i trwałe efekty terapeutyczne.

Co istotne, wyniki dostępne dla podgrup chorych z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK, bądź bez wcześniejszego niepowodzenia ww. terapii spójnie z wynikami dla populacji ogółem wskazują na przewagę RYZ nad PLC. Warto również podkreślić, że dla części punktów końcowych wyniki wskazują na szczególną korzyść pozyskiwaną w podgrupie chorych bez wcześniejszego niepowodzenia terapii biologicznej i (lub) inhibitorami JAK (wyniki zaprezentowano w poszczególnych rozdziałach dotyczących oceny skuteczności).

Podsumowanie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności RYZ przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43.

Podsumowanie pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności ryzankizumabu (faza indukcji i faza podtrzymania)

Kategoria	Parametr	OBS 12. tydzień		OBS 52. tydzień
		Badanie <i>INSPIRE</i>		Badanie <i>COMMAND</i>
		RYZ 1 200 mg i.v. Q4W	PLC	RYZ 180 mg s.c. Q8W
		N		
Remisja kliniczna	%	20,3	6,2	40,2
	Różnica między grupami	14,0%		-
Trwała remisja kliniczna	%	-		70,2/N=44
Odpowiedź kliniczna	%	64,3	35,7	68,2
	Różnica między grupami	28,6%		-
Gojenie endoskopowe	%	36,5	12,1	50,8
	Różnica między grupami	24,3%		-
Remisja endoskopowa	%	10,6	3,4	23,2
	Różnica między grupami	7,2%		-
Histologiczno-endoskopowe gojenie błony śluzowej	%	24,5	7,7	42,8
	Różnica między grupami	16,6%		-
Remisja w zakresie histologiczno-endoskopowego gojenia błony śluzowej	%	6,4	0,6	12,9
	Różnica między grupami	5,6%		-
Remisja histologiczna	%	16,5	3,7	27,0
	Różnica między grupami	12,8%		-

Kategoria	Parametr	OBS 12. tydzień		OBS 52. tydzień
		Badanie <i>INSPIRE</i>		Badanie <i>COMMAND</i>
		RYZ 1 200 mg i.v. Q4W	PLC	RYZ 180 mg s.c. Q8W
	N	650	325	179
Poprawa jakości życia według IBDQ względem wartości początkowej	Średnia [punkty]	42,6/N=619	24,3/N=310	52,6*/N=168
	Różnica między grupami	18,3 punkty		-

*zmiana wyniku względem wartości odnotowanej w momencie rozpoczęcia fazy podtrzymania
Kolorem zielonym oznaczono punkty końcowe, których analiza wskazała na istotnie statystyczną większą korzyść ze stosowania RYZ względem PLC

[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

10.2. Ocena bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa ryzankizumabu na podstawie badań klinicznych

Profil bezpieczeństwa ryzankizumabu oceniono na podstawie wyników badań *INSPIRE* oraz *COMMAND*.

Analogicznie do analizy skuteczności, analizę bezpieczeństwa interwencji badanej względem ramienia kontrolnego przedstawiono dla fazy indukcji. Dodatkowo bezpieczeństwo ryzankizumabu w dłuższym okresie obserwacji oceniono na podstawie wyników z fazy podtrzymania.

Analiza danych ze zidentyfikowanych badań klinicznych wykazała, że w populacji dorosłych chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, ryzankizumab cechuje się porównywalnym bądź korzystniejszym w porównaniu do placebo profilem bezpieczeństwa. Częstość występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia, ciężkich zakażeń oraz ciężkiej nadwrażliwości w grupie leczonej ryzankizumabem była bardzo niska w fazie indukcji – zdarzenia z tych kategorii odnotowano u <3% chorych. W fazie podtrzymania wymienione kategorie zdarzeń niepożądanych również były obserwowane z niewielką częstością, tj. u <6% chorych.

Wyniki wskazują, że ryzankizumab charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa i jest dobrze tolerowany.

Wyniki dotyczące częstości występowania najważniejszych kategorii raportowanych zdarzeń w badaniach dla RYZ podsumowano tabeli poniżej.

Tabela 46.
Podsumowanie profilu bezpieczeństwa ryzankizumabu (faza indukcji i faza podtrzymania)

Kategoria	Parametr	OBS 12. tydzień		OBS 52. tydzień
		Badanie <i>INSPIRE</i>		Badanie <i>COMMAND</i>
		RYZ 1 200 mg i.v. Q4W	PLC	RYZ 180 mg s.c. Q8W
		N		
Zgony	%	0,2	0,0	0,0
	RD (95% CI)	0,002 (-0,004; 0,01)		-
	%	2,3	10,2	5,2

Kategoria	Parametr	OBS 12. tydzień		OBS 52. tydzień
		Badanie <i>INSPIRE</i>		Badanie <i>COMMAND</i>
		RYZ 1 200 mg i.v. Q4W	PLC	RYZ 180 mg s.c. Q8W
	N	651	324	193
Ciężkie zdarzenia niepożądane	RD (95% CI)	-0,08 (-0,11; -0,04)		-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	%	0,6	3,7	1,6
	RD (95% CI)	-0,03 (-0,05; -0,01)		-
Zdarzenia niepożądane ogółem	%	42,1	49,7	72,5
	RD (95% CI)	-0,08 (-0,14; -0,01)		-
Ciężkie zakażenia	%	0,6	1,2	1,0
	RD (95% CI)	-0,01 (-0,02; 0,01)		-
Ciężka nadwrażliwość	%	0,0	0,0	0,0
	RD (95% CI)	0,00 (-0,005; 0,005)		-

Kolorem zielonym oznaczono wartości RD (95% CI) wskazujące na korzystniejszy profil bezpieczeństwa RYZ w porównaniu do ramienia komparatora. Pogrubieniem oznaczono wartości wskazujące na istotne statystycznie różnice.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

10.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA, ADRReports oraz WHO UMC. Uwzględniono także aktualizację danych w związku z uwagami zawartymi w piśmie OTAD.4131.2.2026.2.KK z dnia 11 lutego 2026 r.

Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w *ChPL Skyrizi®* i dokumencie FDA dotyczyły przede wszystkim zachowania szczególnej ostrożności związanej z potencjalnym zwiększeniem ryzyka zakażeń oraz reakcji nadwrażliwości. W obu dokumentach zwrócono również uwagę na konieczność wykonania badania w celu wykrycia gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia oraz zawarto zalecenia dotyczące szczepień, w tym przeciwwskazanie do stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje. Dodatkowo w dokumencie *FDA 2025* zalecono ocenę aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny w związku z możliwą hepatotoksycznością.

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC są spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych w ramach niniejszej analizy i wskazują, iż w przypadku terapii ryzankizumabem najczęściej występującymi kategoriami były: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej oraz

zakażenia i zarażenia pasożytnicze, a także urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach oraz procedury medyczne i chirurgiczne.

Stosunek korzyści do ryzyka dla ryzankizumabu w leczeniu dorosłych chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w dokumencie EMA EPAR 2024 określono jako pozytywny.

10.4. Wnioski

Analiza skuteczności ryzankizumabu stosowanego w fazie indukcji względem ramienia PLC wykazała znamioną statystycznie przewagę badanej interwencji w zakresie kluczowych efektów zdrowotnych, tj. remisji klinicznej, odpowiedzi klinicznej, gojenia endoskopowego, remisji endoskopowej, histologiczno-endoskopowego gojenia błony śluzowej, remisji w zakresie histologiczno-endoskopowego gojenia błony śluzowej, remisji histologicznej, a także poprawy jakości życia według IBDQ względem wartości początkowej i zmiany markerów stanu zapalnego względem wartości początkowej. W fazie podtrzymania wyniki ulegały dalszej poprawie.

[REDACTED]

Na uwagę zasługuje fakt, że częstość występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zakażeń oraz zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia była bardzo niska w grupie chorych otrzymujących ryzankizumab, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Biorąc pod uwagę korzyści wynikające z zastosowania ryzankizumabu oraz analizę bezpieczeństwa stosowania można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest korzystny.

Na podstawie przedstawionych wyników oraz biorąc pod uwagę mechanizm działania leku, uznano, iż zasadnym jest stosowanie ryzankizumabu w praktyce klinicznej. W związku z tym należy go uznać za cenne uzupełnienie obecnie finansowanych opcji terapeutycznych w leczeniu dorosłych chorych na WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego. Uwzględniając zgromadzone danych, można jednoznacznie stwierdzić, że objęcie RYZ

refundacją w populacji wnioskowanej będzie adekwatną odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę medyczną zidentyfikowaną w populacji chorych na WZJG w Polsce.

11. Dyskusja

Celem wniosku refundacyjnego jest objęcie refundacją produktu leczniczego Skyrizi® (ryzankizumab) w ramach Programu lekowego B.55. *Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)*. Zgodnie z zapisami proponowanego Programu lekowego do leczenia ryzankizumabem kwalifikowani będą dorośli chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub leczenie terapią zaawansowaną.

Obecnie w ramach środków publicznych, zgodnie z aktualnym na dzień składania wniosku *Obwieszczeniem MZ*, w populacji docelowej finansowane są terapie objęte Programem lekowym B.55. Biorąc pod uwagę powyższe jako komparatory dla ryzankizumabu we wnioskowanej populacji wskazano: infliksymab¹⁷, wedolizumab, tofacytynib, ustekinumab, filgotynib, ozanimod, upadacytynib oraz mirikizumab, stosowane w schematach dawkowania zgodnych z odpowiednimi ChPL [Obwieszczenie MZ].

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz jego aktualizacji dla ocenianej interwencji odnaleziono 2 badania randomizowane – *INSPIRE* oraz *COMMAND*, które obejmowały analizę skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii ryzankizumabem względem placebo.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących RYZ ze wskazanymi komparatorami,

[Redacted text block]

¹⁷ Zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w najnowszych odnalezionych wytycznych klinicznych podskórna forma INF stosowana w fazie leczenia podtrzymującego jest uznawana za równoważną standardowemu dożylnemu dawkowaniu podtrzymującemu [ACG 2025, BSG 2025].

[REDACTED]

Do analizy włączono również 5 opublikowanych opracowań wtórnych (SLR z metaanalizami). Na podstawie oceny AMSTAR 2, stwierdzono, że opublikowane opracowania wtórne cechują się niską lub bardzo niską jakością. [REDACTED]

[REDACTED] Odnotowano wysoką skuteczność RYZ w fazie indukcji w analizie większości istotnych klinicznie punktów końcowych, natomiast skuteczność RYZ w fazie podtrzymania była umiarkowana bądź niska. Należy natomiast podkreślić, że autorzy zidentyfikowanych opracowań wtórnych nie uwzględnili wpływu metodyki badania *COMMAND* oraz relatywnie długiego okresu półtrwania RYZ na wyniki porównania. W związku z powyższym możliwe jest wystąpienie fałszywie wysokich wyników skuteczności przy stosowaniu placebo, a wnioski dotyczące skuteczności leczenia RYZ w fazie podtrzymania charakteryzują się ograniczoną wiarygodnością.

Autorzy publikacji *Louis 2024* także wskazują na obserwowany długotrwały efekt RYZ w badaniu *COMMAND* – ryzankizumab był wykrywalny u chorych aż do 16. tygodnia fazy podtrzymania. Jest to równoznaczne z nieprzerwaną ekspozycją na RYZ od momentu rozpoczęcia fazy indukcji. Zatem zastosowanie schematu badania *re-randomized* może skutkować zawyżeniem wskaźników odpowiedzi na leczenie w grupie PLC w fazie podtrzymania. Potwierdza to fakt, iż utrzymujące się zredukowane stężenie IL-22 (biomarkera terapii anti-IL-23) w surowicy w grupie PLC obserwowano od 4. aż do 52. tygodnia fazy podtrzymania.

Przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych oraz jego aktualizacja nie wykazały istnienia zakończonych badań klinicznych dla ryzankizumabu w populacji docelowej, które mogłyby w najbliższym czasie zostać opublikowane, wpływając tym samym na zmianę wnioskowania. W związku z tym zasadnym jest określenie ryzyka *publication bias* na poziomie bardzo niskim.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono jako wysoką. Wiarygodność wewnętrzną, oznaczającą stopień w jakim wyniki badania są wolne od błędu systematycznego, oceniono na podstawie jakości badań, poprawności przeprowadzonego porównania (odpowiednia metodyka analizy zapewniająca wiarygodne i niezaburzone wnioskowanie oraz prawidłowa analiza statystyczna) oraz na podstawie spójności wewnętrznej wniosków w zakresie poszczególnych punktów końcowych. Ryzyko błędu systematycznego w przypadku badań klinicznych dla ryzankizumabu określono jako niskie. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wiarygodność zewnętrzną analizy została oceniona jako relatywnie wysoka. W raporcie dla interwencji badanej uwzględniono wyłącznie wyniki pochodzące z randomizowanych badań klinicznych. Należy zwrócić uwagę, iż populacja z badań klinicznych *INSPIRE* oraz *COMMAND* jest w pełni zgodna oraz reprezentatywna dla populacji wnioskowanej, co umożliwia przeniesienie wniosków z badania klinicznego na populację docelową. Odniesienie skuteczności eksperymentalnej do skuteczności praktycznej nie jest obecnie możliwe, gdyż nie istnieją odpowiednie badania obserwacyjne. Wynika to z faktu, że rejestracja ryzankizumabu we wskazaniu WZJG miała miejsce stosunkowo niedawno (30 maja 2024 r.). Równocześnie warto zauważyć, że uzupełniająca ocena bezpieczeństwa uwzględniała dodatkowe dane umożliwiające szczegółową analizę profilu bezpieczeństwa tego leku, w tym dokumenty odnalezione na stronach FDA i EMA oraz zgłoszenia z baz ADRReports i WHO UMC. Informacje tam zawarte w pewnym stopniu mogą odzwierciedlać profil bezpieczeństwa terapii w warunkach praktyki klinicznej. Jest to szczególnie znaczące, jeśli uwzględni się fakt, że ryzankizumab jest stosowany także w innych wskazaniach, tj. łuszczycy plackowatej i łuszczycowym zapaleniu stawów. Na podstawie dostępnych dowodów nie odnotowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa ryzankizumabu. Ze względu na dużą liczebność i zróżnicowanie populacji badanej uwzględnionej w ramach opublikowanych dowodów, wyniki niniejszej analizy można uznać za reprezentatywne i przydatne w kontekście polskiej praktyki klinicznej.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego negatywnie wpływa na chorych, ochronę zdrowia i społeczeństwo. Choroba ta obniża jakość życia, zwłaszcza młodych dorosłych, poprzez występowanie takich uporczywych objawów jak krwawienia, bóle brzucha, zmęczenie i częste wypróżnienia. Objawy prowadzą do powstania licznych ograniczeń w codziennym funkcjonowaniu, zmniejszają wydajność pracy, a także

zwiększają codzienny stres. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego generuje również znaczące koszty związane z leczeniem, hospitalizacją i stratami produktywności [APD Skyrizi®].

W populacji docelowej, znacząco obciążonej chorobą, nadal istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna, która wynika z nieoptymalnej skuteczności refundowanych obecnie terapii. Nadal istnieje potrzeba wprowadzania skutecznych oraz bezpiecznych terapii, które zapewniają trwałe efekty kliniczne. Mimo dostępności zaawansowanych terapii, aż połowa chorych nie uzyskuje zadowalającej odpowiedzi na leczenie w pierwszym roku. Badania z USA pokazują, że 30-40% chorych nie odpowiada na leczenie inhibitorami TNF już na początku terapii, a u 50-75% chorych dochodzi do zmniejszenia skuteczności w czasie 12 miesięcy, co często wymaga zmiany leku lub zwiększenia dawki. Może to skutkować koniecznością wykonania kolektomii, która nie prowadzi do wyleczenia [APD Skyrizi®].

W Polsce tylko niewielki odsetek chorych na NChZJ otrzymuje nowoczesne terapie, co wskazuje na niewystarczającą dostępność leczenia, a brak alternatywnych metod leczenia dla chorych, którzy nie odpowiedzieli wystarczająco na terapię zaawansowaną prowadzi do większego obciążenia systemu opieki zdrowotnej, generując tym samym znaczne koszty [APD Skyrizi®].

Co szczególnie istotne, w najnowszych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia WZJG wskazuje się konieczność zapewnienia chorym dostępu do wszystkich opcji leczenia zalecanych przez lekarzy, a decyzje płatników oraz ich wymagania dotyczące stosowania terapii stopniowanej nie powinny stanowić przeszkody w podejmowaniu decyzji dotyczącej leczenia przez chorego oraz zespół medyczny [ACG 2025].

Biorąc pod uwagę powyższe aspekty, obserwowane opóźnienia we wdrażaniu kolejnych skutecznych opcji leczenia prowadzi wprost do pogorszenia jakości życia i zwiększenia ryzyka powikłań. Skutkuje to poważnymi konsekwencjami ekonomicznymi, a eksperci kliniczni podkreślają konieczność zwiększenia dostępności nowoczesnych terapii [APD Skyrizi®].

Odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną w leczeniu WZJG stanowi produkt leczniczy Skyrizi® (ryzankizumab). Jest to lek biologiczny o selektywnym mechanizmie działania ukierunkowanym na podjednostkę p19 cytokiny IL-23, która odgrywa kluczową rolę w przebiegu WZJG. W porównaniu do innych leków stosowanych w praktyce klinicznej, takich jak MIRI czy UST, ryzankizumab nie blokuje podjednostki p40 cytokiny IL-23, która jest istotna dla funkcjonowania układu odpornościowego. Co więcej, ryzankizumab ma ugruntowaną

pozycję w praktyce klinicznej, gdyż jest stosowany z powodzeniem w leczeniu chorych na łuszczycę plackową oraz łuszczycowe zapalenie stawów, w których również cytokina IL-23 jest jednym z kluczowych elementów szlaku zapalnego, w związku z czym ma znany i korzystny profil bezpieczeństwa.

W zidentyfikowanych badaniach wykazano, że stosowanie ryzankizumabu skutkuje osiągnięciem korzystnych efektów zdrowotnych wśród chorych z populacji docelowej. Znamienne statystycznie wyższą skuteczność RYZ w porównaniu do PLC w fazie indukcji wykazano w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego oraz kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, obejmujących remisję kliniczną, odpowiedź kliniczną, gojenie endoskopowe, remisję endoskopową, histologiczno-endoskopowe gojenie błony śluzowej, remisję w zakresie histologiczno-endoskopowego gojenia błony śluzowej oraz remisję histologiczną. W fazie podtrzymania odnotowano dalszą poprawę w analizie tych punktów końcowych.

Terapia ryzankizumabem przyniosła szybkie i klinicznie istotne korzystne efekty także w zakresie redukcji objawów choroby oraz wskaźników zgłaszanych przez chorych, tj. oceny jakości życia czy zmęczenia już w okresie indukcji, z utrzymaniem tych efektów w okresie podtrzymania. Skuteczność ryzankizumabu została potwierdzona zarówno w podgrupach chorych z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia biologicznego i (lub) inhibitorami JAK, jak i bez wcześniejszego niepowodzenia tych terapii, a w pierwszej z tych podgrup była nieznacznie większa.

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Potwierdza to, że korzyści klinicznie ze stosowania ryzankizumabu znacząco przewyższają ryzyko związane z jego stosowaniem.

Przedstawione w niniejszej analizie dowody jednoznacznie wskazują, że analizowana interwencja jest skuteczną opcją terapeutyczną odpowiadającą na potrzeby medyczne chorych stanowiących populację docelową, a jej profil bezpieczeństwa jest korzystny. W związku z tym objęcie refundacją produktu leczniczego Skyrizi® (ryzankizumab) w leczeniu chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, którzy przestali odpowiadać na leczenie lub nie tolerowali leczenia konwencjonalnego lub biologicznego uznano za w pełni uzasadnione.

12. Załączniki

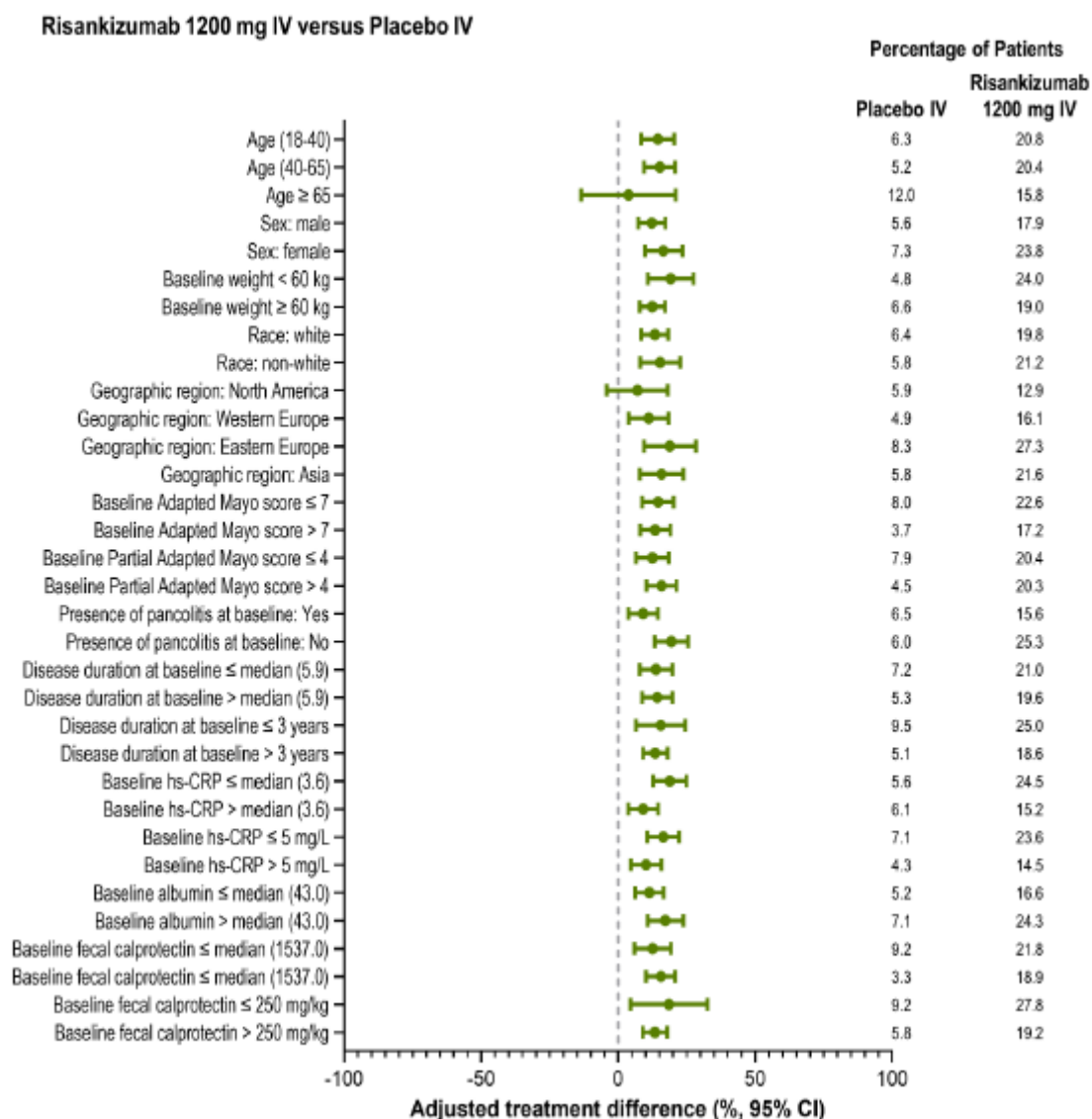
12.1. Wyniki dodatkowe z badania *INSPIRE* i *COMMAND*

12.1.1. Wyniki uzupełniające z fazy indukcji

12.1.1.1. Remisja kliniczna – wyniki w podgrupach

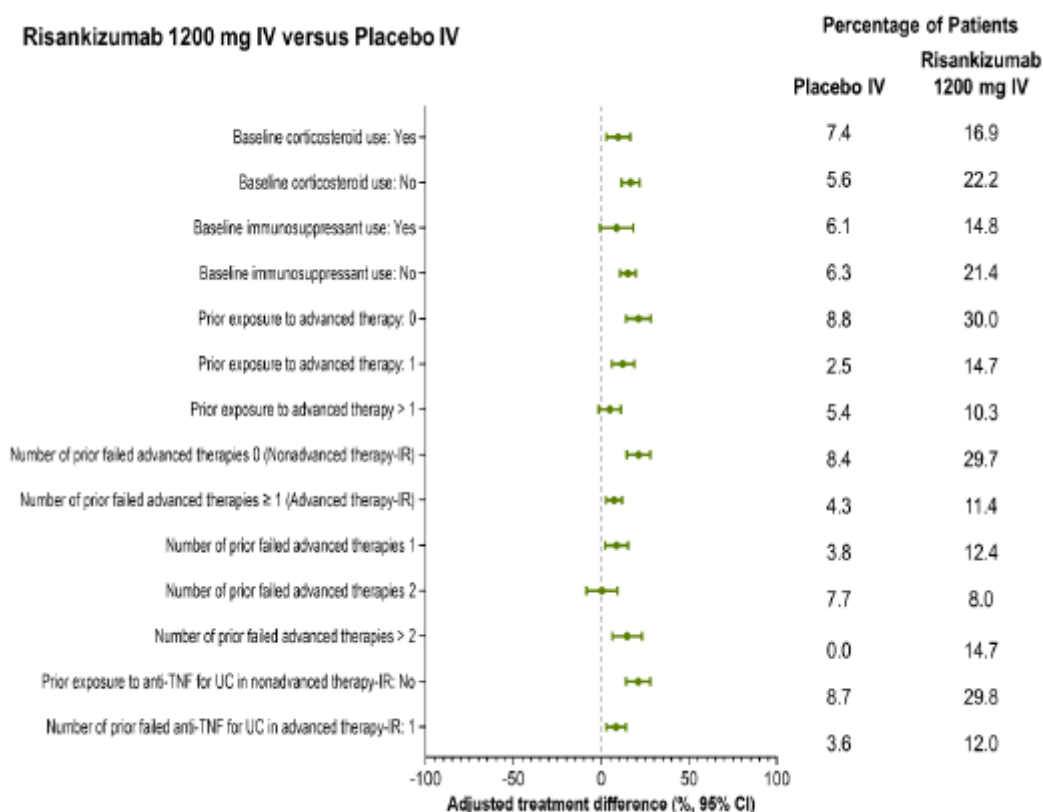
Rysunek 8.

Remisja kliniczna – wyniki w podgrupach, faza indukcji



Źródło: badanie *INSPIRE* (Louis 2024)

Rysunek 9.
Remisja kliniczna – wyniki w podgrupach, faza indukcji – ciąg dalszy

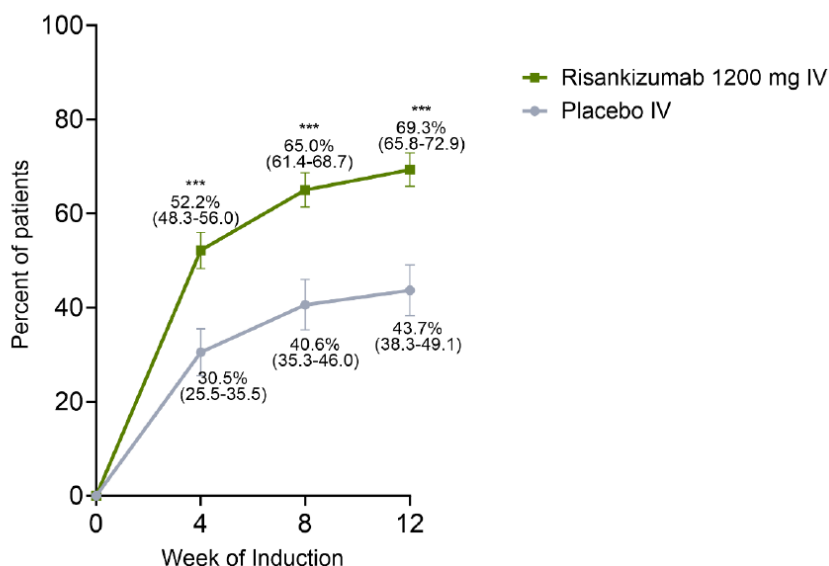


Źródło: badanie *INSPIRE* (Louis 2024)

12.1.1.2. Odpowiedź kliniczna

Rysunek 10.

Odsetek chorych osiągających odpowiedź kliniczną – faza indukcji



Źródło: badanie *INSPIRE* (Louis 2024)

Jeśli brakowało danych z powodu ograniczeń logistycznych (COVID-19 lub ograniczenia geopolityczne), 95% CI dla wskaźników odpowiedzi były wynikiem syntetycznym opartym na rozkładzie t-Studenta z procedury PROC MIANALYZE.

p-wartość obliczono zgodnie z testem Cochran-Mantel-Haenszela, skorygowanym o stratyfikację. W obrębie każdej warstwy 95% CI dla różnicy obliczono przy użyciu przybliżonego normalnego rozkładu dwumianowego. Zastosowano imputację braku odpowiedzi na leczenie, w tym wielokrotną imputację w celu kontroli brakujących danych z powodu ograniczeń logistycznych.

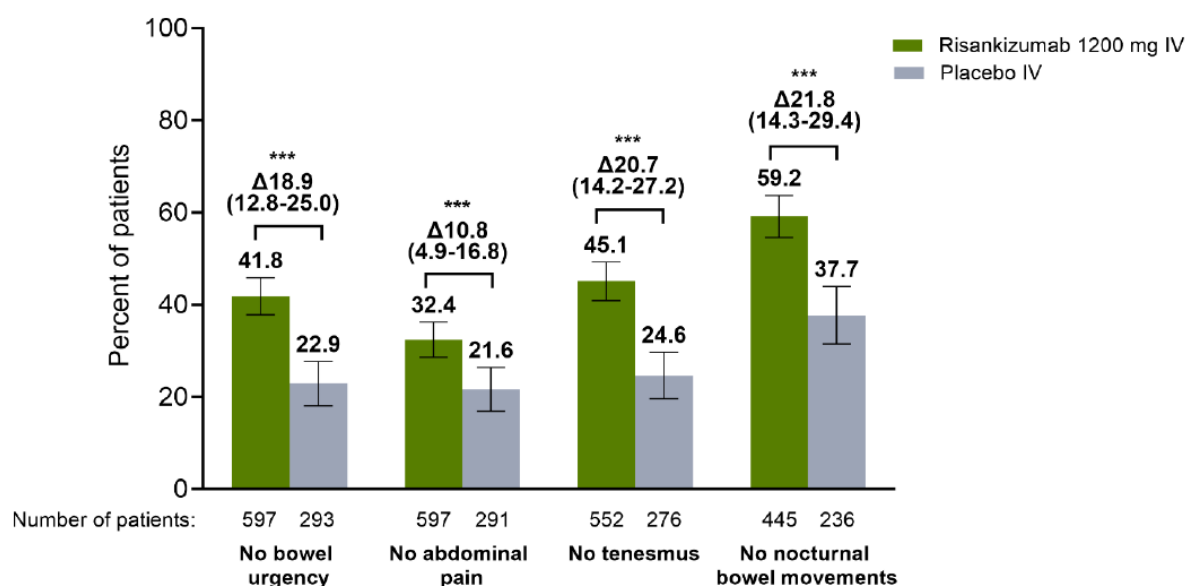
***p-wartość $\leq 0,001$ w porównaniu z placebo i.v.

12.1.1.3. Ocena objawów WZJG

Rysunek 11.

Objawy WZJG oceniane przez chorych, którzy zgłaszali ich obecność na początku badania – faza indukcji

A) Week 12 of Induction



Źródło: *INSPIRE* (Louis 2024)

Jeśli brakowało danych z powodu ograniczeń logistycznych (COVID-19 lub ograniczenia geopolityczne), 95% CI dla wskaźników odpowiedzi były wynikiem syntetycznym opartym na rozkładzie t-Studenta z procedury PROC MIANALYZE, przy czym wszystkie obliczenia przeprowadzono wśród chorych, którzy zgłaszali oceniane zdarzenia na początku indukcji.

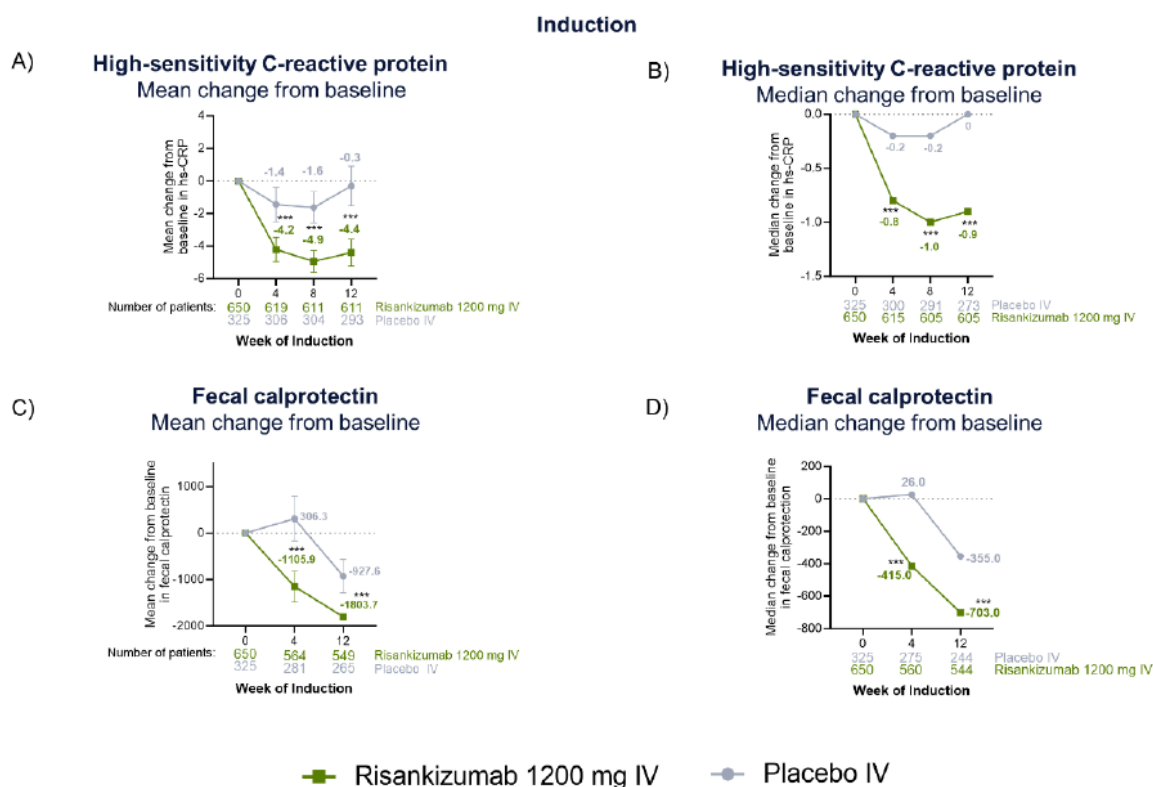
W obrębie każdej warstwy istotność statystyczną obliczono zgodnie z testem Cochra-Mantela-Haenszela. Skorygowaną różnicę ryzyka i 95% CI obliczono na podstawie łącznego wskaźnika różnicy ryzyka Mantela-Haenszela. Obliczenia oparto na imputacji braku odpowiedzi na leczenie, uwzględniającej wielokrotną imputację w celu kontroli brakujących danych z powodu ograniczeń logistycznych (COVID-19 lub konflikt geopolityczny na Ukrainie i okolicznych regionach).

***p-wartość ≤ 0,001 vs placebo

12.1.1.4. Biomarkery stanu zapalnego

Rysunek 12.

Biomarkery stanu zapalnego – zmiana względem wartości początkowych, faza indukcji



Źródło: *INSPIRE (Louis 2024)*

Rysunek A – średnia zmiana stężenia CRP względem wartości początkowych; rysunek B – mediana zmiany stężenia CRP względem wartości początkowych; rysunek C – średnia zmiana stężenia kalprotektyny w kale względem wartości początkowych; rysunek D – mediana zmiany stężenia kalprotektyny w kale względem wartości początkowych. Wyniki podano dla 4. oraz 12. tyg. badania. Średnia najmniejszych kwadratów i 95% CI dla wyników syntetycznych opierały się na MMRM, z uwzględnieniem wyniku w tygodniu 0, leczenia, wizyty, interakcji leczenie-wizyta i czynników stratyfikacji. Mediana zmiany względem wartości początkowej i 95% CI opierały się na analizie nieparametrycznej. Przeprowadzono analizę nieparametryczną, a p-wartości dla porównań leczenia RYZ w porównaniu z placebo podano na podstawie testu sumy rang Wilcozona. Wartości białka C-reaktywnego i kalprotektyny w kale uznano za obserwowane przed oceną leczenia. Wynik w tygodniu 0. był ostatnim niebrakującym pomiarem przed pierwszą dawką leku badanego w leczeniu podtrzymującym. Tylko chorzy z dostępną zmianą względem wartości z tygodnia 0. zostali włączeni do tej analizy.

***p-wartość $\leq 0,001$ dla porównania RYZ 1 200 mg vs PLC

12.1.2. Wyniki uzupełniające z badania **COMMAND**

12.1.2.1. Eksploracyjne zestawienie wyników skuteczności dla chorych z odpowiedzią w 12. tyg. badania – RYZ vs PLC

Remisja kliniczna

Tabela 48.

Remisja kliniczna – faza podtrzymania; zestawienie wyników

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 180 mg s.c. Q8W		PLC i.v. → PLC s.c. [^]	
			n (%)	N	n (%)	N
Remisja kliniczna						
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	b/d (38,8)	90	b/d (17,1)	70
Utrzymanie remisji klinicznej*						
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	b/d (72,8)	26	b/d (38,5)	13
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania GKS**						
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	b/d (37,7)	90	b/d (17,1)	70

[^]analizy dla grupy PLC i.v. → PLC s.c. nie były skorygowane o wielokrotność

*remisja kliniczna w 52. tygodniu u chorych, którzy byli w remisji w 0. tygodniu leczenia podtrzymującego

**remisja kliniczna w 52. tygodniu u chorych, którzy powstrzymali się od stosowania GKS przez 90 dni lub dłużej przed oceną w 52. tygodniu.

Histologiczne i endoskopowe punkty końcowe

Tabela 49.

Histologiczne i endoskopowe punkty końcowe – faza podtrzymania; zestawienie wyników

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 180 mg s.c. Q8W		PLC i.v. → PLC s.c.*	
			n (%)	N	n (%)	N
Gojenie endoskopowe						
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	b/d (52,1)	90	b/d (18,6)	70
Utrzymanie gojenia endoskopowego^						
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	b/d (74,8)	36	b/d (26,3)	19
Histologiczno-endoskopowe gojenie błony śluzowej						
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	b/d (47,6)	90	b/d (12,9)	70

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 180 mg s.c. Q8W		PLC i.v. → PLC s.c.*	
			n (%)	N	n (%)	N
Remisja endoskopowa						
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	b/d (25,9)	90	b/d (5,7)	70
Remisja w zakresie histologiczno-endoskopowego gojenia błony śluzowej						
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	b/d (18,0)	90	b/d (2,9)	70

*analizy dla grupy PLC i.v. → PLC s.c. nie były skorygowane o wielokrotność

^gojenie endoskopowe w 52. tygodniu u chorych, którzy byli w remisji w tygodniu 0. leczenia podtrzymującego.

Ocena objawów WZJG

Tabela 50.

Objawy WZJG – faza podtrzymania; zestawienie wyników

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 180 mg s.c. Q8W		PLC i.v. → PLC s.c.*	
			n (%)	N	n (%)	N
Brak pilnej potrzeby wypróżniania						
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	50 (55,6)	90	26 (37,1)	70
Brak bólu brzucha						
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	46 (51,1)	90	22 (31,4)	70
Brak nocnych wypróżnień						
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	49 (54,4)	90	25 (35,7)	70
Brak parcia na stolec						
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	44 (48,9)	90	19 (27,1)	70

*analizy dla grupy PLC i.v. → PLC s.c. nie były skorygowane o wielokrotność

Tabela 51.

Zmiana częstości/nasilenia objawów – faza podtrzymania; zestawienie wyników

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 180 mg s.c. Q8W		PLC i.v. → PLC s.c.*	
			Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N
Ocena zmęczenia w skali FACIT# – zmiana względem wartości początkowej						
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	9,4 (7,1; 11,6)	82	8,5 (4,8; 12,3)	62
Nietrzymanie stolca### – zmiana względem wartości początkowej [liczba zdarzeń/tydzień]						
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	-3,4 (-4,7; - 2,2)	66	-1,8 (-3,6; 0,0)	48

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 180 mg s.c. Q8W		PLC i.v. → PLC s.c.*	
			Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N
Przerwanie snu w związku z objawami WZJG### – zmiana względem wartości początkowej [dni/tydzień]						
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	-2,6 (-3,1; -2,0)	66	-2,0 (-2,9; -1,0)	70

*analizy dla grupy PLC i.v. → PLC s.c. nie były skorygowane o wielokrotność

#umożliwia ocenę powiązania zmęczenia z chorobą oraz jego wpływ na codzienne czynności i funkcjonowanie, obejmuje zmęczenie, osłabienie, apatię i brak energii. Wyniki raportowane są w zakresie od 0 do 52 punktów. Wyższy wynik odzwierciedla mniejsze zmęczenie (wyrażone jako zmiana średniej najmniejszych kwadratów względem wartości początkowej). Zwiększenie wyniku względem wartości początkowej odzwierciedla poprawę w zakresie zmęczenia.

##liczba epizodów nietrzymania stolca oszacowana przed każdą wizytą w ramach badania. Redukcja wyniku względem wartości początkowej wskazuje na poprawę.

###liczba nocy z odnotowanym przerwaniem snu w związku z objawami WZJG przeliczona w czasie ostatnich 7 dni przed każdą wizytą w ramach badania. Redukcja wyniku względem wartości początkowej wskazuje na poprawę

Jakość życia

Tabela 52.

Remisja IBDQ – faza podtrzymania

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 1 200 mg Q4W i.v. → RYZ 180 mg s.c. Q8W		PLC i.v. → PLC s.c.*	
			Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N
Ocena jakości życia w kwestionariuszu IBDQ – zmiana względem wartości początkowej						
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	52,5 (44,0; 61,0)	82	36,9 (23,6; 50,2)	62

*analizy dla grupy PLC i.v. → PLC s.c. nie były skorygowane o wielokrotność

Hospitalizacje związane z WZJG

Tabela 53.

Hospitalizacje związane z WZJG –faza podtrzymania*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 1 200 mg Q4W i.v. → RYZ 180 mg s.c. Q8W		PLC i.v. → PLC s.c.**	
			n/100 pacjentolat	N	n/100 pacjentolat	N
Występowanie hospitalizacji związanych z WZJG [n/100 pacjentolat]						
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	0,0	90	3,7	70

*analizę przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy RYZ 1 200 mg Q4W i.v. lub PLC i.v. w ramach badania indukcji. Analiza ciągłych punktów końcowych była wykonana z zastosowaniem wielokrotnej imputacji wartości początkowych. W tej analizie nie kontrolowano błędu typu I.

**analizy dla grupy PLC i.v. → PLC s.c. nie były skorygowane o wielokrotność

Remisja kliniczna

Tabela 54.

Remisja kliniczna – faza podtrzymania; zestawienie wyników

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 180 mg s.c. Q8W		PLC i.v. → PLC s.c. [^]	
			n (%)	N	n (%)	N
Remisja kliniczna						
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	b/d (38,8)	90	b/d (17,1)	70
Utrzymanie remisji klinicznej*						
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	b/d (72,8)	26	b/d (38,5)	13
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania GKS**						
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	b/d (37,7)	90	b/d (17,1)	70

[^]analizy dla grupy PLC i.v. → PLC s.c. nie były skorygowane o wielokrotność

*remisja kliniczna w 52. tygodniu u chorych, którzy byli w remisji w 0. tygodniu leczenia podtrzymującego

**remisja kliniczna w 52. tygodniu u chorych, którzy powstrzymali się od stosowania GKS przez 90 dni lub dłużej przed oceną w 52. tygodniu.

Histologiczne i endoskopowe punkty końcowe

Tabela 55.

Histologiczne i endoskopowe punkty końcowe – faza podtrzymania; zestawienie wyników

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 1 200 mg Q4W i.v. → RYZ 180 mg s.c. Q8W		PLC i.v. → PLC s.c.*	
			n (%)	N	n (%)	N
Gojenie endoskopowe						
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	b/d (52,1)	90	b/d (18,6)	70
Utrzymanie gojenia endoskopowego^						
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	b/d (74,8)	36	b/d (26,3)	19
Histologiczno-endoskopowe gojenie błony śluzowej						
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	b/d (47,6)	90	b/d (12,9)	70
Remisja endoskopowa						
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	b/d (25,9)	90	b/d (5,7)	70
Remisja w zakresie histologiczno-endoskopowego gojenia błony śluzowej						
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	b/d (18,0)	90	b/d (2,9)	70

*analizy dla grupy PLC i.v. → PLC s.c. nie były skorygowane o wielokrotność

^gojenie endoskopowe w 52. tygodniu u chorych, którzy byli w remisji w tygodniu 0. leczenia podtrzymującego.

Ocena objawów WZJG

Tabela 56.

Objawy WZJG – faza podtrzymania; zestawienie wyników

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 1 200 mg Q4W i.v. → RYZ 180 mg s.c. Q8W		PLC i.v. → PLC s.c.*	
			n (%)	N	n (%)	N
Brak pilnej potrzeby wypróżniania						
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	50 (55,6)	90	26 (37,1)	70
Brak bólu brzucha						
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	46 (51,1)	90	22 (31,4)	70
Brak nocnych wypróżnień						
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	49 (54,4)	90	25 (35,7)	70
Brak parcia na stolec						
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	44 (48,9)	90	19 (27,1)	70

*analizy dla grupy PLC i.v. → PLC s.c. nie były skorygowane o wielokrotność

Tabela 57.

Zmiana częstości/nasilenia objawów – faza podtrzymania; zestawienie wyników

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 1 200 mg Q4W i.v. → RYZ 180 mg s.c. Q8W		PLC i.v. → PLC s.c.*	
			Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N
Ocena zmęczenia w skali FACIT [#] – zmiana względem wartości początkowej						
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	9,4 (7,1; 11,6)	82	8,5 (4,8; 12,3)	62
Nietrzymanie stolca ^{##} – zmiana względem wartości początkowej [liczba zdarzeń/tydzień]						
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	-3,4 (-4,7; - 2,2)	66	-1,8 (-3,6; 0,0)	48
Przerwanie snu w związku z objawami WZJG ^{###} – zmiana względem wartości początkowej [dni/tydzień]						
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	-2,6 (-3,1; - 2,0)	66	-2,0 (-2,9; -1,0)	70

*analizy dla grupy PLC i.v. → PLC s.c. nie były skorygowane o wielokrotność

[#]umożliwia ocenę powiązania zmęczenia z chorobą oraz jego wpływ na codzienne czynności i funkcjonowanie, obejmuje zmęczenie, osłabienie, apatię i brak energii. Wyniki raportowane są w zakresie od 0 do 52 punktów. Wyższy wynik odzwierciedla mniejsze zmęczenie (wyrażone jako zmiana średniej najmniejszych kwadratów względem wartości początkowej). Zwiększenie wyniku względem wartości początkowej odzwierciedla poprawę w zakresie zmęczenia.

##liczba epizodów nietrzymania stolca oszacowana przed każdą wizytą w ramach badania. Redukcja wyniku względem wartości początkowej wskazuje na poprawę.

###liczba nocy z odnotowanym przerwaniem snu w związku z objawami WZJG przeliczona w czasie ostatnich 7 dni przed każdą wizytą w ramach badania. Redukcja wyniku względem wartości początkowej wskazuje na poprawę

Jakość życia

Tabela 58.

Remisja IBDQ – faza podtrzymania

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 1 200 mg Q4W i.v. → RYZ 180 mg s.c. Q8W		PLC i.v. → PLC s.c.*	
			Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N
Ocena jakości życia w kwestionariuszu IBDQ – zmiana względem wartości początkowej						
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	52,5 (44,0; 61,0)	82	36,9 (23,6; 50,2)	62

*analizy dla grupy PLC i.v. → PLC s.c. nie były skorygowane o wielokrotność

Hospitalizacje związane z WZJG

Tabela 59.

Hospitalizacje związane z WZJG –faza podtrzymania*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Populacja	RYZ 1 200 mg Q4W i.v. → RYZ 180 mg s.c. Q8W		PLC i.v. → PLC s.c.**	
			n/100 pacjentolat	N	n/100 pacjentolat	N
Występowanie hospitalizacji związanych z WZJG [n/100 pacjentolat]						
COMMAND (Louis 2024)	52	Ogółem	0,0	90	3,7	70

*analizę przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy RYZ 1 200 mg Q4W i.v. lub PLC i.v. w ramach badania indukcji. Analiza ciągłych punktów końcowych była wykonana z zastosowaniem wielokrotnej imputacji wartości początkowych. W tej analizie nie kontrolowano błędu typu I.

**analizy dla grupy PLC i.v. → PLC s.c. nie były skorygowane o wielokrotność

12.1.2.2. Eksploracyjne zestawienie wyników bezpieczeństwa dla chorych z odpowiedzią w 12. tyg. badania – RYZ vs PLC

Tabela 60.

Analiza bezpieczeństwa – faza podtrzymania, zestawienie wyników[#]

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RYZ 180 mg s.c. Q8W		PLC i.v. → PLC s.c.	
			n (%)	N	n (%)	N
Zgony						
COMMAND (Louis 2024)	52	Zgony	0 (0,0)	90	0 (0,0)	70

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RYZ 180 mg s.c. Q8W		PLC i.v. → PLC s.c.	
			n (%)	N	n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane						
COMMAND (Louis 2024)	52	Ciężkie (ang. serious) zdarzenia niepożądane ogółem	5 (5,6)	90	8 (11,4)	70
		Zdarzenia niepożądane ≥3. stopnia nasilenia	1 (1,1)		6 (8,6)	
		Ciężkie zakażenie*	1 (1,1)		1 (1,4)	
Zdarzenia niepożądane						
COMMAND (Louis 2024)	52	Zdarzenia niepożądane ogółem	60 (66,7)	90	47 (67,1)	70
		Zdarzenia możliwe związane z badanym lekiem^	9 (10,0)		11 (15,7)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
COMMAND (Louis 2024)	52	Zakażenie COVID- 19**	13 (14,4)	90	3 (4,3)	70
		Zdarzenia niepożądane związane z zakażeniem COVID-19	16 (17,8)		4 (5,7)	
		Półpasiec*	1 (1,1)		0 (0,0)	
		Zakażenie oportunistyczne poza gruźlicą i półpaścem*	0 (0,0)		0 (0,0)	
Zaburzenia układu immunologicznego						
COMMAND (Louis 2024)	52	Nadwrażliwość*	7 (7,8)	90	4 (5,7)	70
Zaburzenia żołądka i jelit						
COMMAND (Louis 2024)	52	WZJG**	9 (10,0)	90	13 (18,6)	70
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
COMMAND (Louis 2024)	52	Zdarzenia wątrobowe*	2 (2,2)	90	2 (2,9)	70
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
COMMAND (Louis 2024)	52	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia*	1 (1,1)	90	1 (1,4)	70

#nie odnotowano następujących zdarzeń: aktywna gruźlica, nowotwory, orzeczone poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe, ciężka nadwrażliwość, orzeczona reakcja nadwrażliwości.

*AE szczególnego zainteresowania.

**AE występujące u ≥10% chorych w dowolnej grupie.

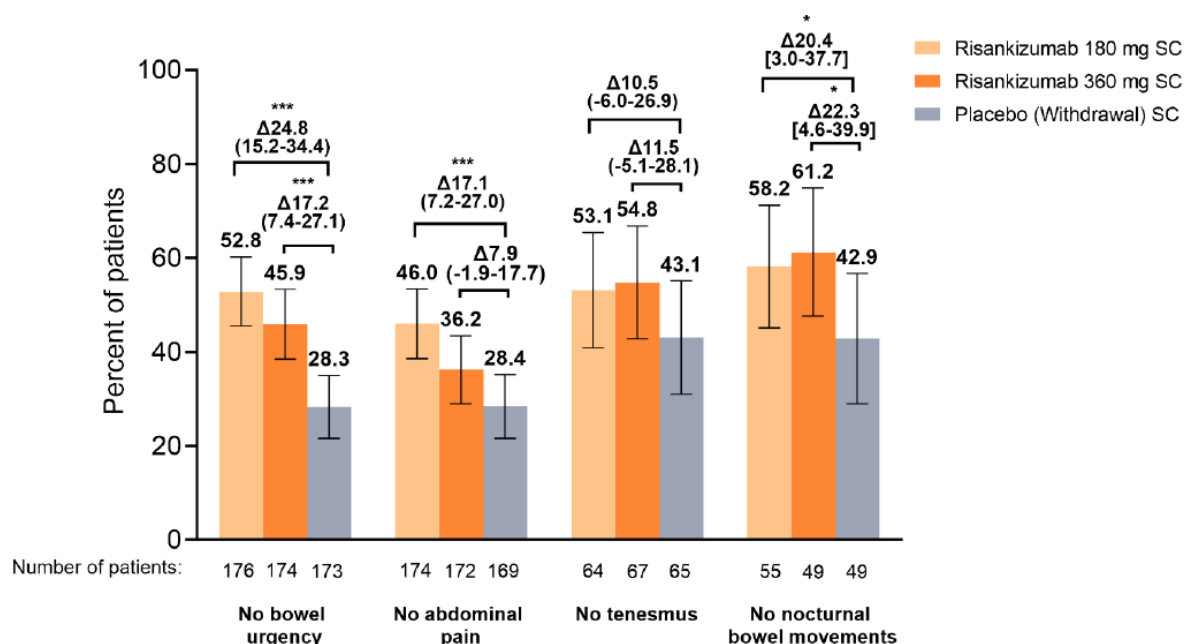
^w ocenie badacza.

12.1.2.3. Ocena objawów WZJG

Rysunek 13.

Objawy WZJG oceniane przez chorych, którzy zgłaszali ich obecność na początku badania – faza podtrzymania

B) Week 52 of Maintenance



Źródło: badanie COMMAND (Louis 2024)

Jeśli brakowało danych z powodu ograniczeń logistycznych (COVID-19 lub ograniczenia geopolityczne), 95% CI dla wskaźników odpowiedzi były wynikiem syntetycznym opartym na rozkładzie t-Studenta z procedury PROC MIANALYZE, przy czym wszystkie obliczenia przeprowadzono wśród chorych, którzy zgłaszali oceniane zdarzenia na początku indukcji.

W obrębie każdej warstwy istotność statystyczną obliczono zgodnie z testem Cochran-Mantela-Haenszela. Skorygowaną różnicę ryzyka i 95% CI obliczono na podstawie łącznego wskaźnika różnicy ryzyka Mantela-Haenszela. Obliczenia oparto na imputacji braku odpowiedzi na leczenie, uwzględniającej wielokrotną imputację w celu kontroli brakujących danych z powodu ograniczeń logistycznych (COVID-19 lub konflikt geopolityczny na Ukrainie i okolicznych regionach).

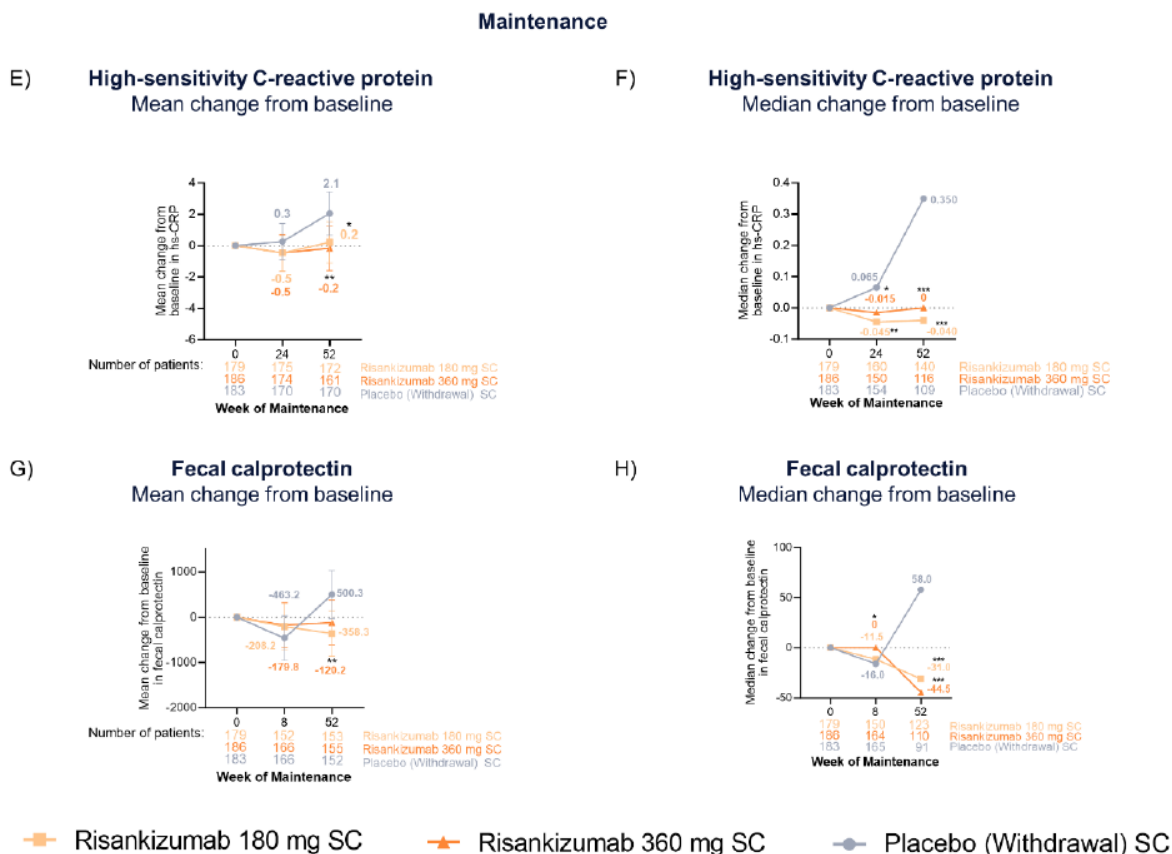
*p-wartość ≤ 0,05 vs placebo (odstawienie)

***p-wartość ≤ 0,001 vs placebo (odstawienie)

12.1.2.4. Biomarkery stanu zapalnego

Rysunek 14.

Biomarkery stanu zapalnego – zmiana względem wartości początkowych, faza podtrzymania



Źródło: COMMAND (Louis 2024)

Średnia najmniejszych kwadratów i 95% CI dla wyników syntetycznych opierały się na MMRM, z uwzględnieniem wyniku w tygodniu 0, leczenia, wizyty, interakcji leczenie-wizyta i czynników stratyfikacji. Mediana zmiany względem wartości początkowej i 95% CI opierały się na analizie nieparametrycznej. Przeprowadzono analizę nieparametryczną, a p-wartości dla porównań leczenia RYZ w porównaniu z placebo podano na podstawie testu sumy rang Wilcozona. Wartości białka C-reaktywnego i kalprotektyny w kale uznano za obserwowane przed oceną przed oceną. Wynik w tygodniu 0. był ostatnim niebrakującym pomiarem przed pierwszą dawką leku badanego w leczeniu podtrzymującym. Tylko chorzy z dostępną zmianą względem wartości z tygodnia 0. zostali włączeni do tej analizy.

Rysunek E (średnia zmiana stężenia CRP względem wartości początkowych):

*p-wartość $\leq 0,05$ dla porównania RYZ 180 mg vs PLC (odstawienie) w tyg. 52.

**p-wartość $\leq 0,01$ dla porównania RYZ 180 mg lub RYZ 360 mg vs PLC (odstawienie) w tyg. 52.

Rysunek F (mediana zmiany stężenia CRP względem wartości początkowych):

*p-wartość $\leq 0,05$ dla porównania RYZ 360 mg vs PLC w tyg. 24.

**p-wartość $\leq 0,01$ dla porównania RYZ 180 mg vs PLC w tyg. 24.

***p-wartość $\leq 0,001$ dla porównania RYZ 180 mg lub RYZ 360 mg vs PLC (odstawienie) w tyg. 52.

Rysunek G (średnia zmiana stężenia kalprotektyny w kale względem wartości początkowych):

**p-wartość $\leq 0,01$ dla porównania wyniku RYZ 360 mg w tyg. 24. względem wartości początkowej

Rysunek H (mediana zmiany stężenia kalprotektyny w kale względem wartości początkowych):

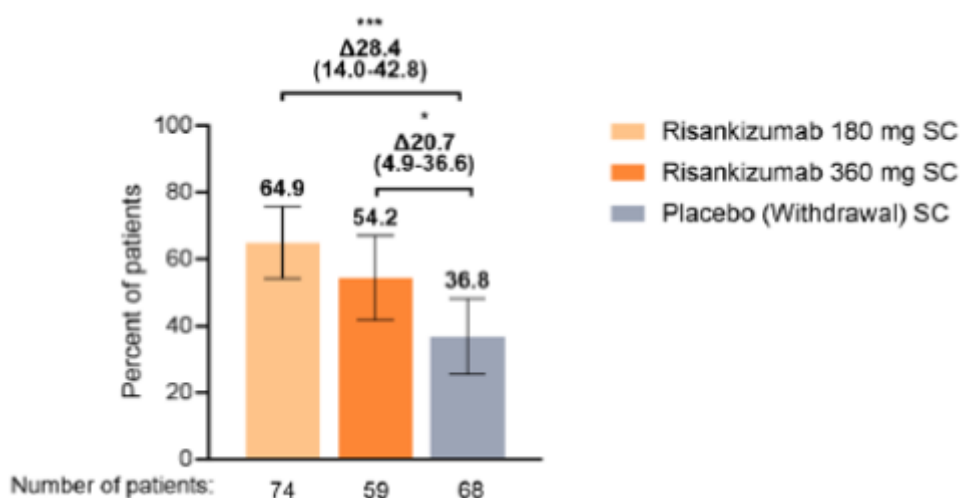
*p-wartość $\leq 0,05$ dla porównania RYZ 180 mg vs PLC (odstawienie) w tyg. 8.

***p-wartość $\leq 0,01$ dla porównania RYZ 180 mg lub RYZ 360 mg vs PLC (odstawienie) w tyg. 52.

12.1.2.5. Przerwanie stosowania glikokortykosteroidów

Rysunek 15.

Przerwanie stosowania GKS – faza podtrzymania*



Źródło: badanie COMMAND (Louis 2024)

*autorzy przedstawili sprzeczne informacje odnośnie ocenianej populacji. Biorąc pod uwagę całkowitą liczbę chorych objętych analizą oraz początkową charakterystykę chorych przyjęto, że ten punkt końcowy oceniano w populacji stosującej GKS na początku fazy podtrzymania

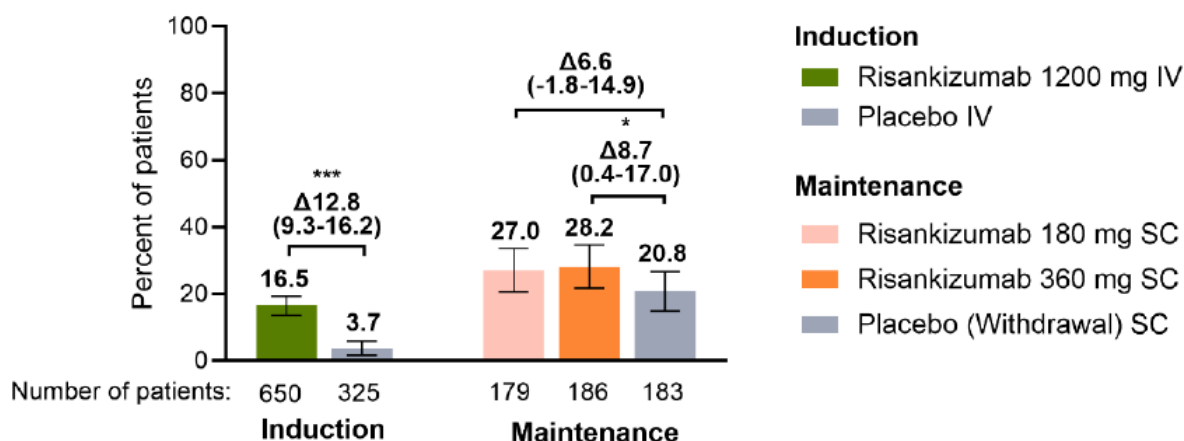
*p-wartość $\leq 0,05$ w porównaniu z placebo (odstawienie) s.c.

***p-wartość $\leq 0,001$ w porównaniu z placebo (odstawienie) s.c.

12.1.3. Wyniki łączne dla badań *INSPIRE* i *COMMAND*

Rysunek 16.

Odsetek chorych osiągających remisję histologiczną – faza indukcji i faza podtrzymania



Źródło: badania *INSPIRE* i *COMMAND* (Louis 2024)

Do analizy włączone są wyłącznie następujące grupy: RYZ 1 200 mg i PLC i.v. w indukcji oraz RYZ 180 mg s.c. w podtrzymaniu. Dawkowanie w grupach RYZ 360 mg w badaniu jest niezgodne z *ChPL Skyrizi*®, natomiast grupa PLC w podtrzymaniu obejmuje chorych, którzy w indukcji stosowali RYZ.

Jeśli brakowało danych z powodu ograniczeń logistycznych (COVID-19 lub ograniczenia geopolityczne) lub dane opierały się na przybliżeniu normalnym do rozkładu dwumianowego, 95% CI dla wskaźników odpowiedzi były wynikiem syntetycznym opartym na rozkładzie t-Studenta z procedury PROC MIANALYZE. Istotność statystyczną porównań grup leczonych obliczono zgodnie z testem Cochran-Mantel-Haenszela skorygowanym o stratyfikację. Skorygowaną różnicę ryzyka i 95% CI dla skorygowanej różnicy obliczono na podstawie łącznego wskaźnika ryzyka Mantel-Haenszel. W celu obliczenia 95% CI dla różnicy użyto przybliżenia normalnego do rozkładu dwumianowego.

*p-wartość $\leq 0,05$ w porównaniu z PLC i.v.;

***p-wartość $\leq 0,001$ w porównaniu z placebo (odstawienie) s.c.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

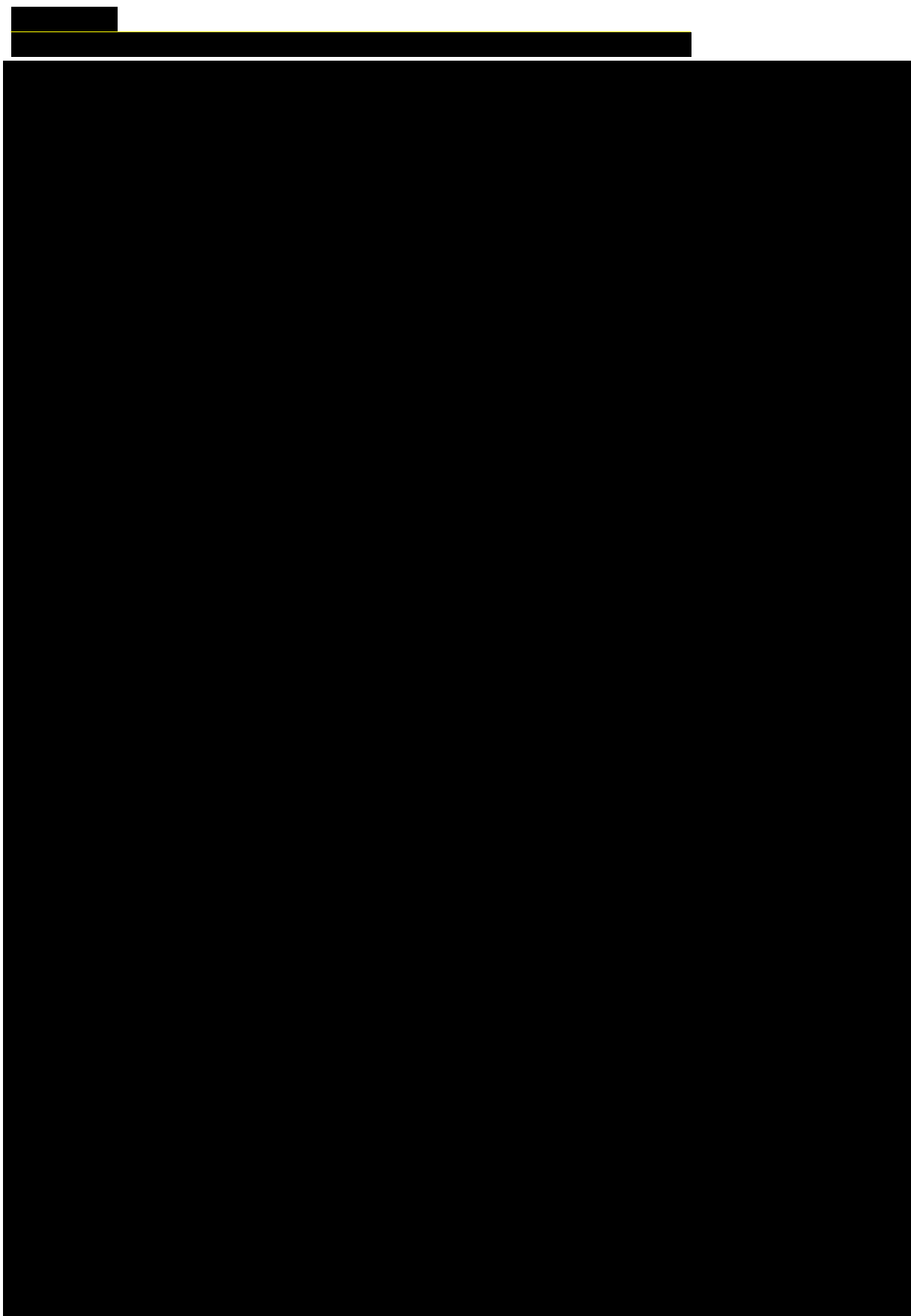
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

21 [REDACTED]

[REDACTED]

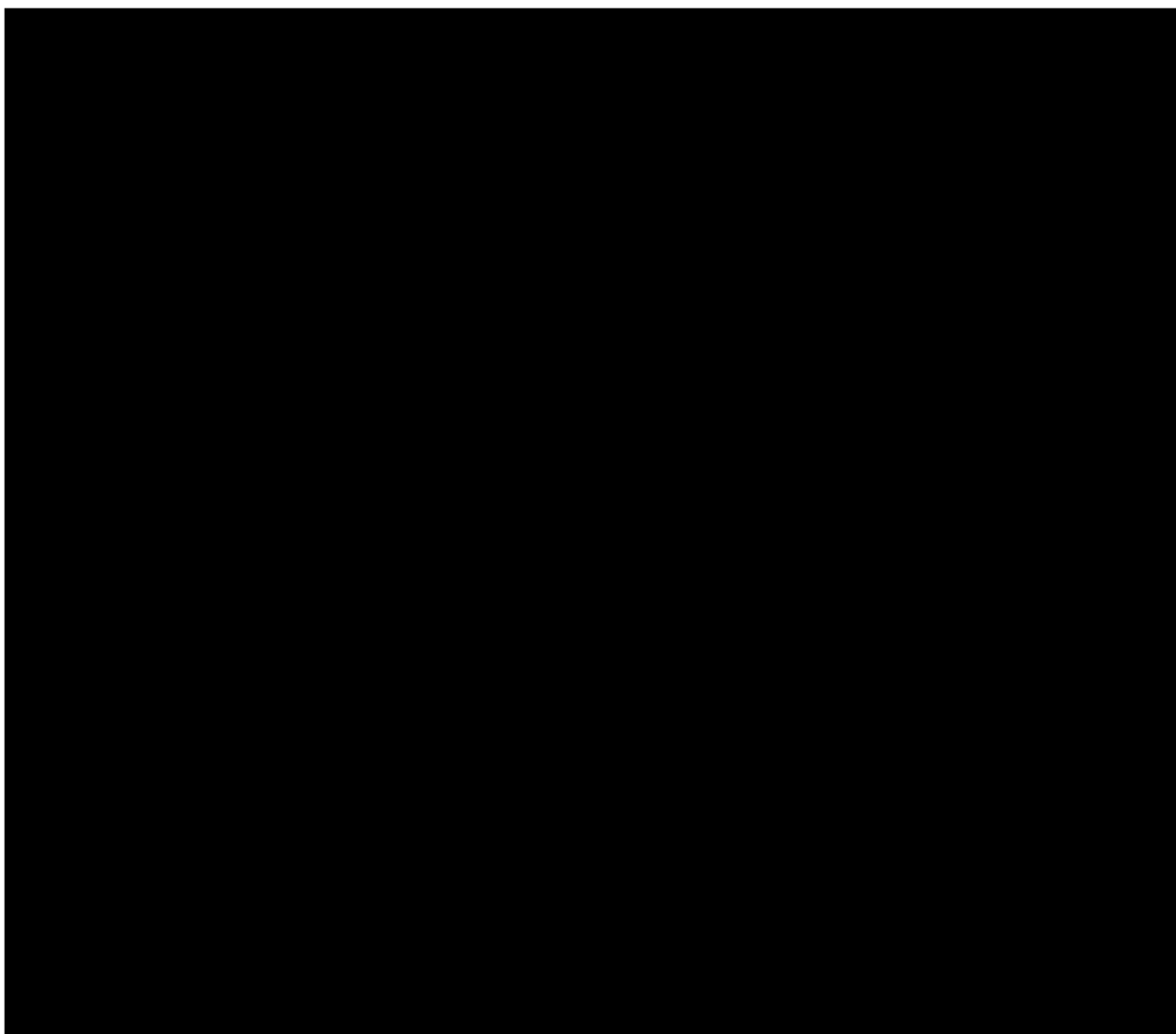
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of clinical trial data]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

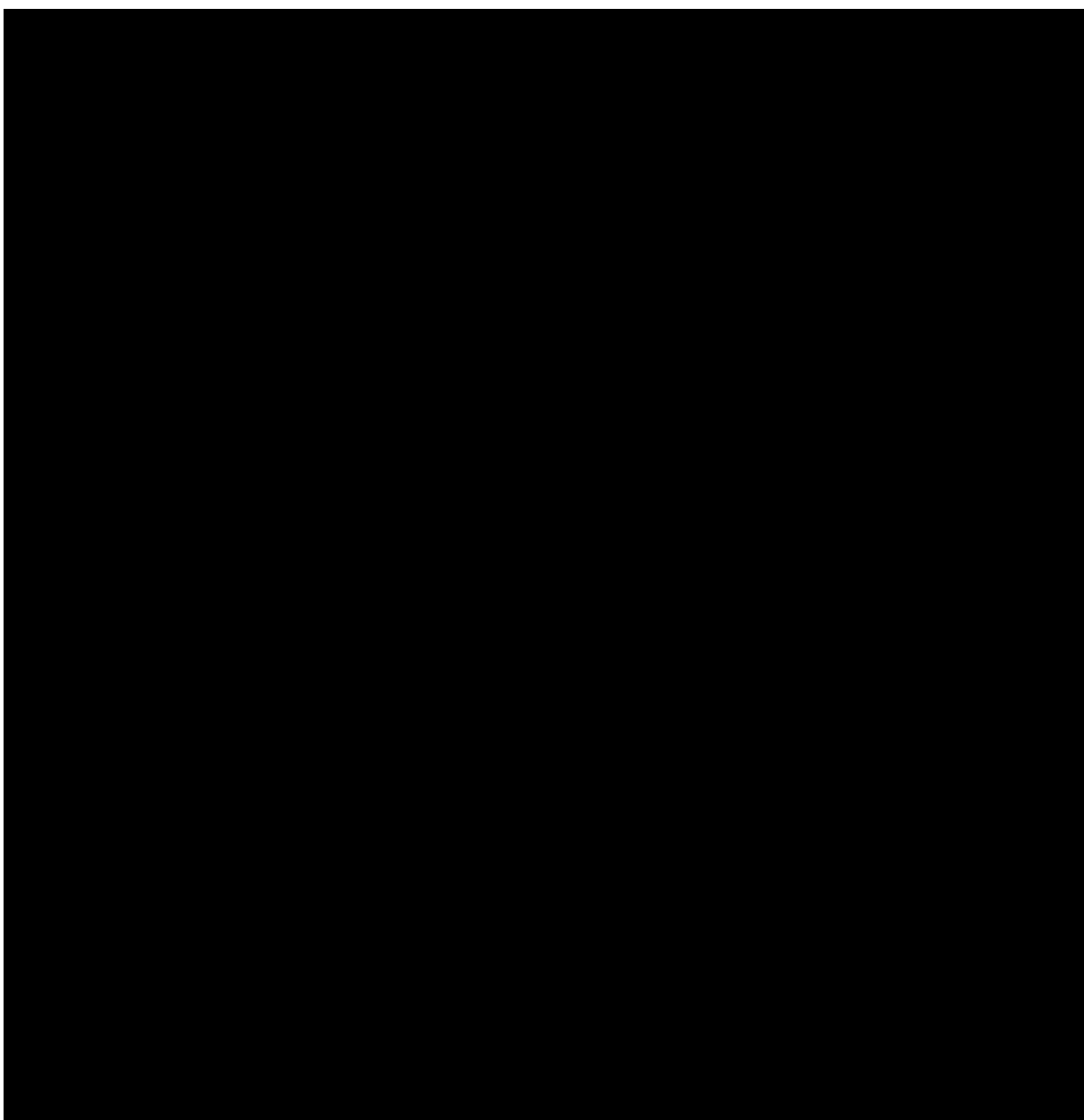
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

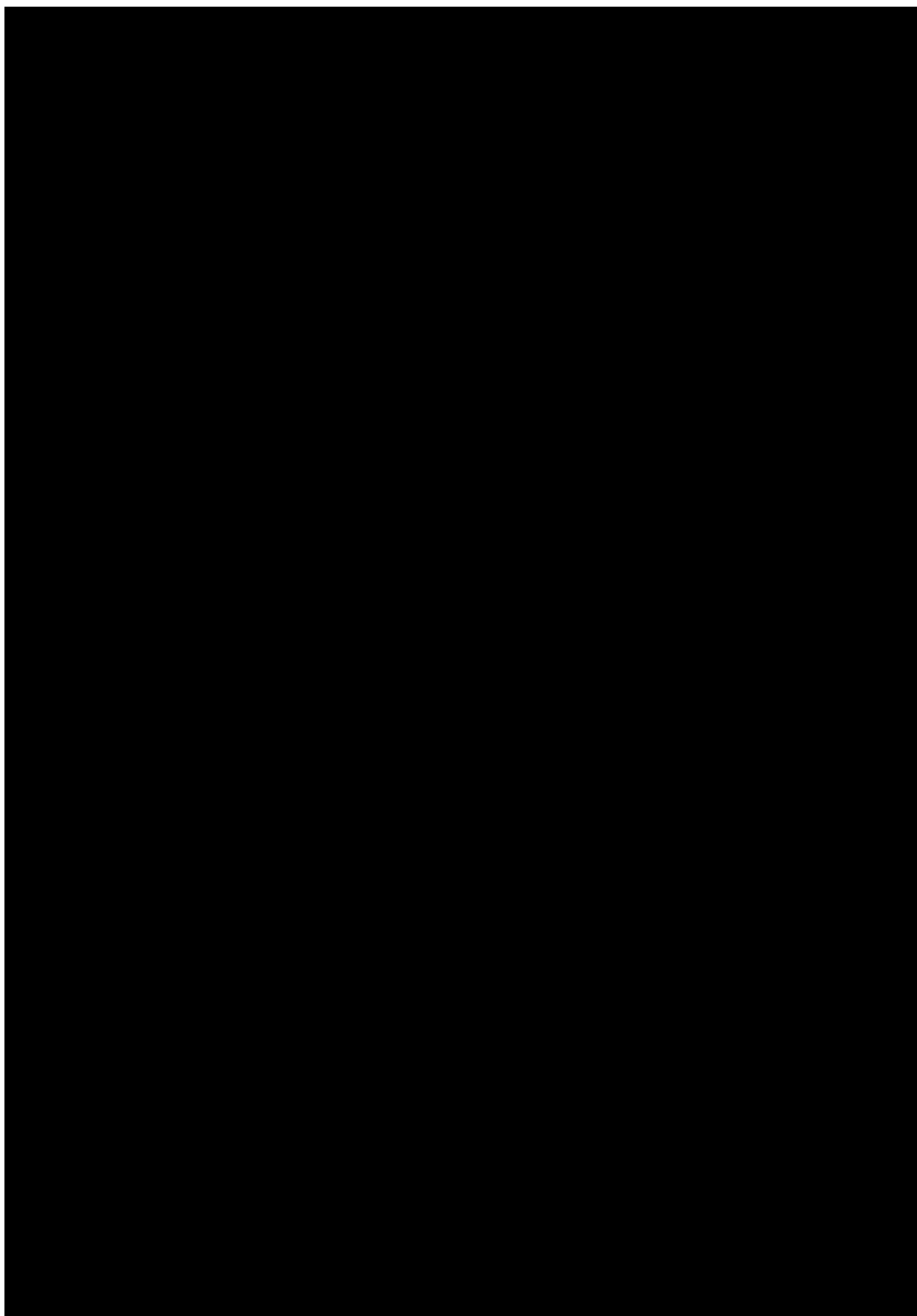
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



12.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – przegląd pierwotny

12.4.1. Strategie wyszukiwania – interwencja

Tabela 71.

Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez Pubmed – RYZ

PICOS	#	Wyszukiwanie	Liczba trafień
Populacja	1	(ulcerative OR ulcerativa OR ulcerosa OR ulceration OR ulcerous)	308 891
	2	(colitis OR colon OR proctocolitis OR colorectitis OR "procto colitis")	408 510
	3	#1 AND #2	73 564
	4	("idiopathic proctocolitis" OR "colitis gravis" OR "mucosal colitis" OR UC OR "inflammatory bowel disease" OR IBD)	137 300
	5	#3 OR #4	171 275
Interwencja	6	("risankizumab" OR "ABBV-066" OR "ABBV066" OR "skyrizi" OR "risankizumab-rzaa" OR "risankizumab rzaa" OR "BI655066" OR "BI-655066")	702
Wynik końcowy	7	#5 AND #6	130

Data wyszukiwania: 28.05.2025 r.

Tabela 72.

Strategia wyszukiwania w bazie Embase przez Elsevier – RYZ

PICOS	#	Wyszukiwanie	Liczba trafień
Populacja	1	ulcerative:ab,kw,ti OR ulcerativa:ab,kw,ti OR ulcerosa:ab,kw,ti OR ulceration:ab,kw,ti OR ulcerous:ab,kw,ti	164 707
	2	colitis:ab,kw,ti OR colon:ab,kw,ti OR proctocolitis:ab,kw,ti OR colorectitis:ab,kw,ti OR 'procto colitis':ab,kw,ti	440 726
	3	#1 AND #2	102 628
	4	'idiopathic proctocolitis':ab,kw,ti OR 'colitis gravis':ab,kw,ti OR 'mucosal colitis':ab,kw,ti OR uc:ab,kw,ti OR 'inflammatory bowel disease':ab,kw,ti OR ibd:ab,kw,ti	179 159
	5	#3 OR #4	211 372
Interwencja	6	'risankizumab':ab,kw,ti,tn OR 'abbv-066':ab,kw,ti,tn OR 'abbv066':ab,kw,ti,tn OR 'skyrizi':ab,kw,ti,tn OR 'risankizumab-rzaa':ab,kw,ti,tn OR 'risankizumab rzaa':ab,kw,ti,tn OR 'bi655066':ab,kw,ti,tn OR 'bi-655066':ab,kw,ti,tn	1 451
Wynik końcowy	7	#5 AND #6	269
	8	#7 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	175

Data wyszukiwania: 28.05.2025 r.

Tabela 73.
Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – RYZ

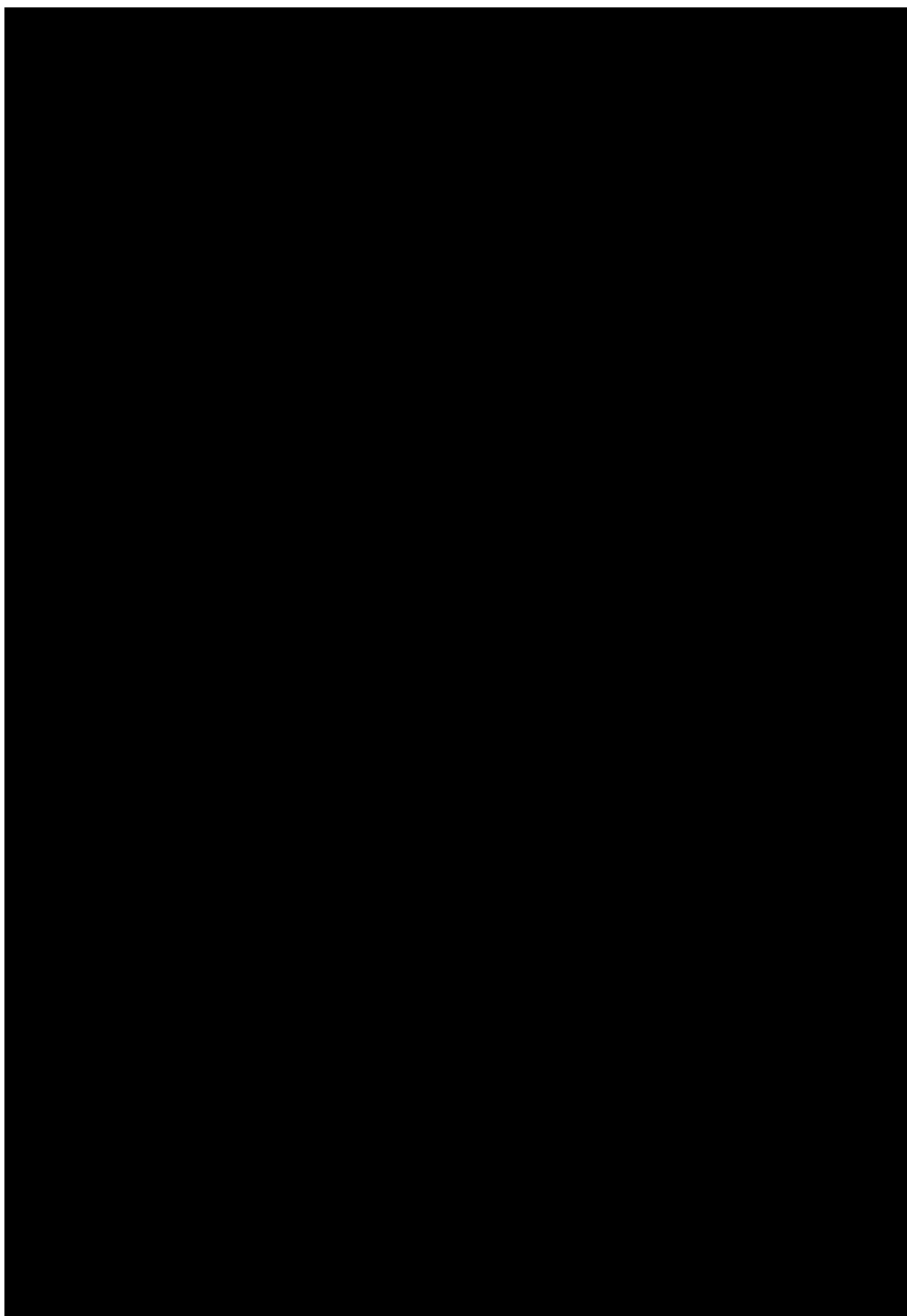
PICOS	#	Wyszukiwanie	Liczba trafień
Populacja	1	(ulcerative OR ulcerativa OR ulcerosa OR ulceration OR ulcerous)	34 847
	2	(colitis OR colon OR proctocolitis OR coloproctitis OR "procto colitis")	54 329
	3	#1 AND #2	14 956
	4	("idiopathic proctocolitis" OR "colitis gravis" OR "mucosal colitis" OR UC OR "inflammatory bowel disease" OR IBD)	8 146
	5	#3 OR #4	18 109
Interwencja	6	("risankizumab" OR "ABBV-066" OR "ABBV066" OR "skyrizi" OR "risankizumab-rzaa" OR "risankizumab rzaa" OR "BI655066" OR "BI-655066")	386
Wynik końcowy	7	#5 AND #6	72

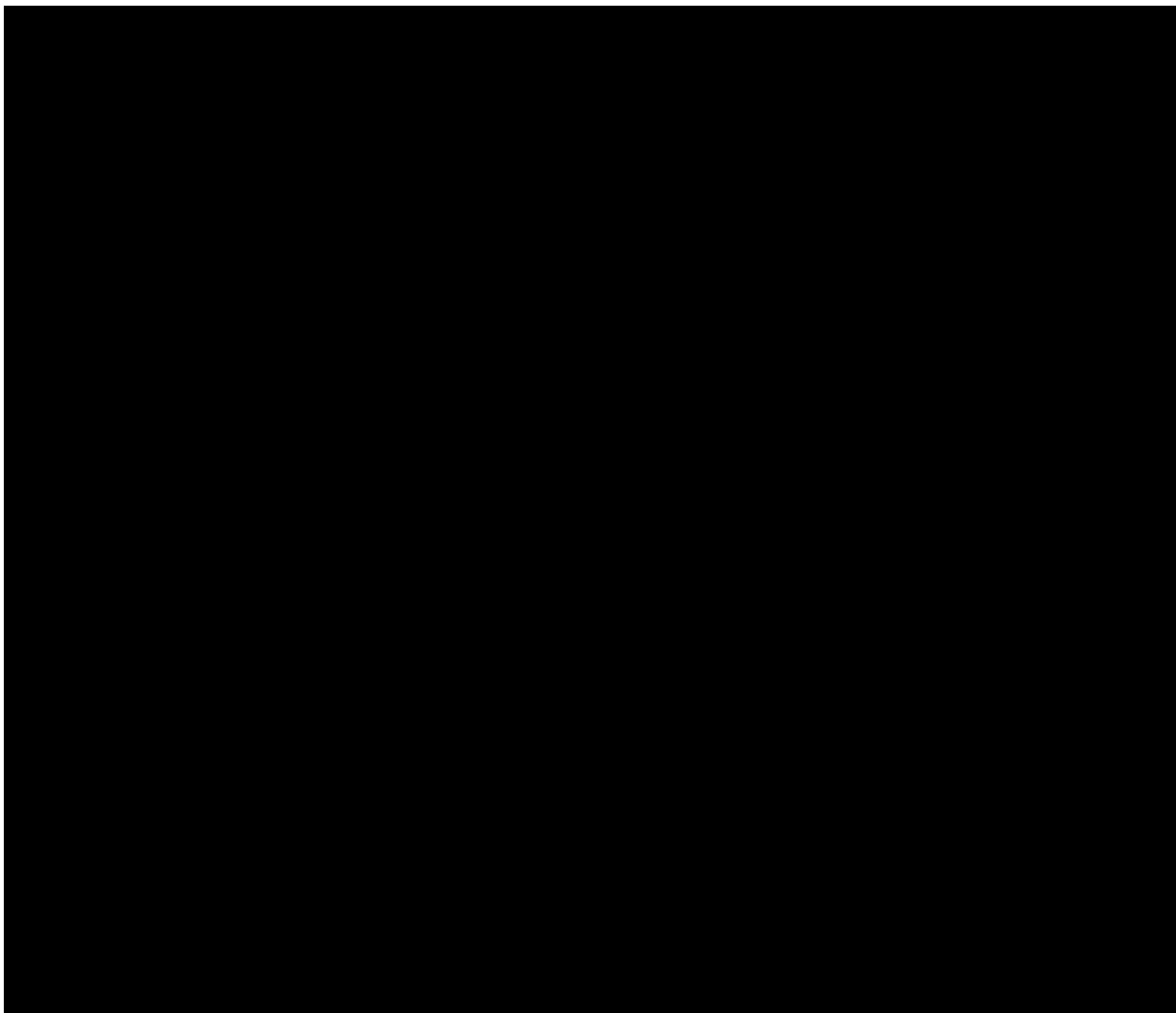
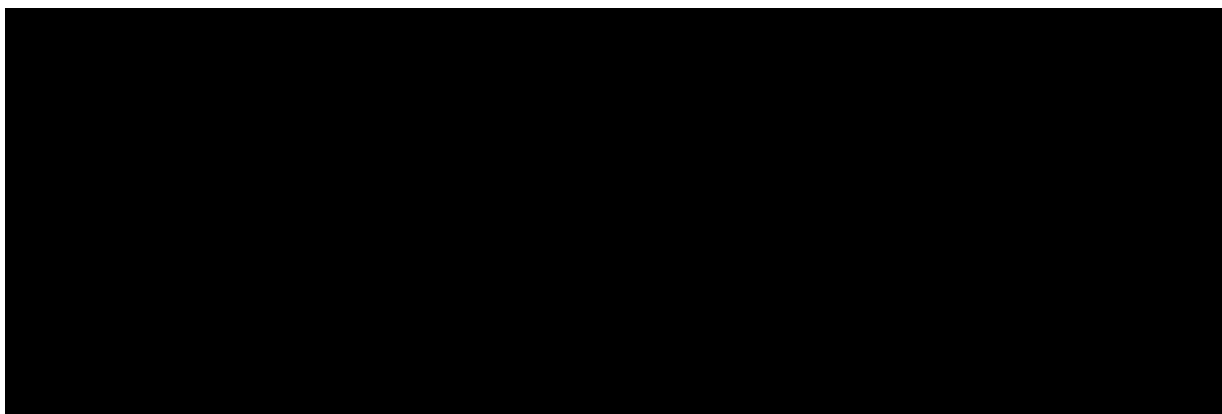
Data wyszukiwania: 29.05.2025 r.

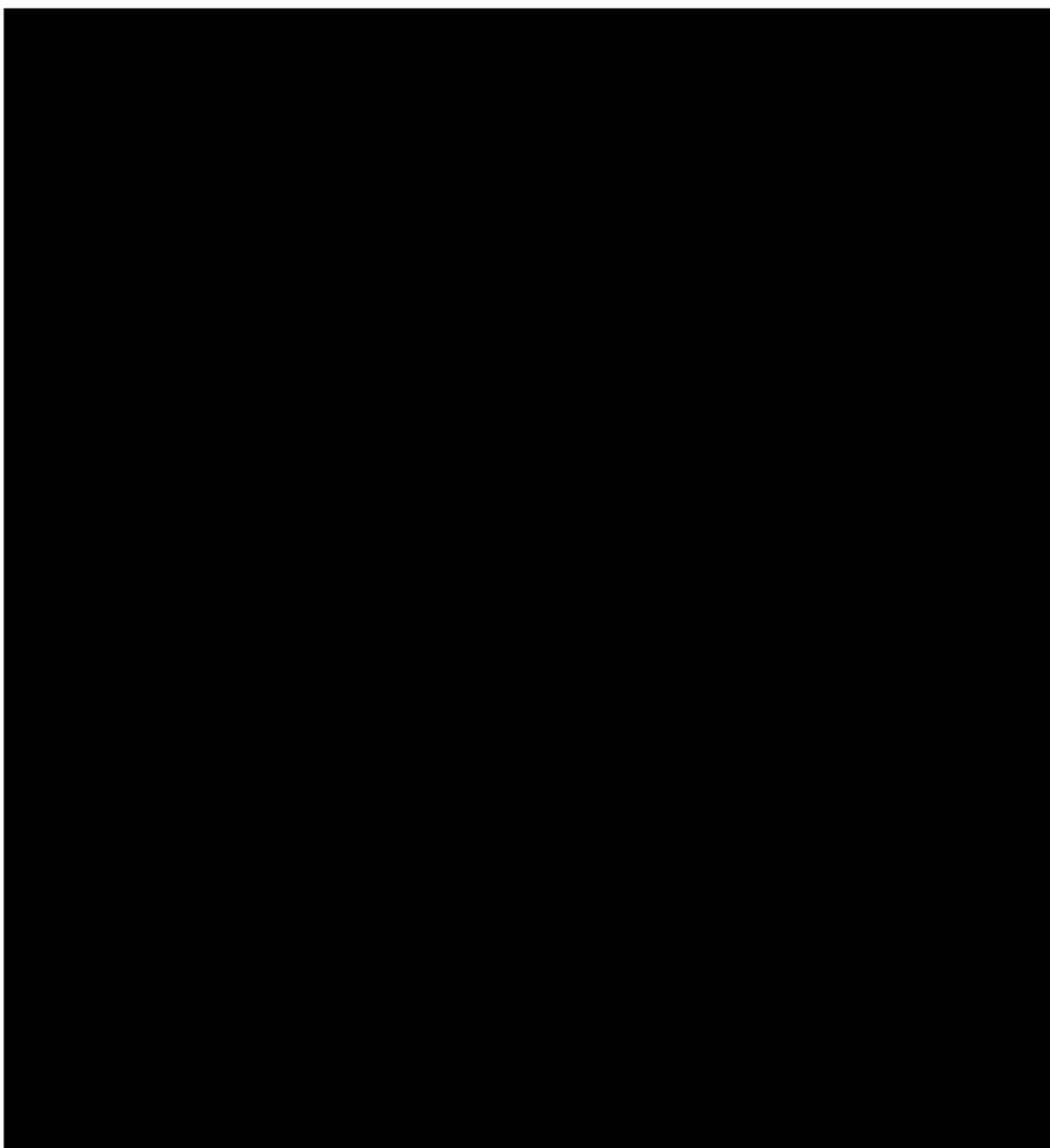
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



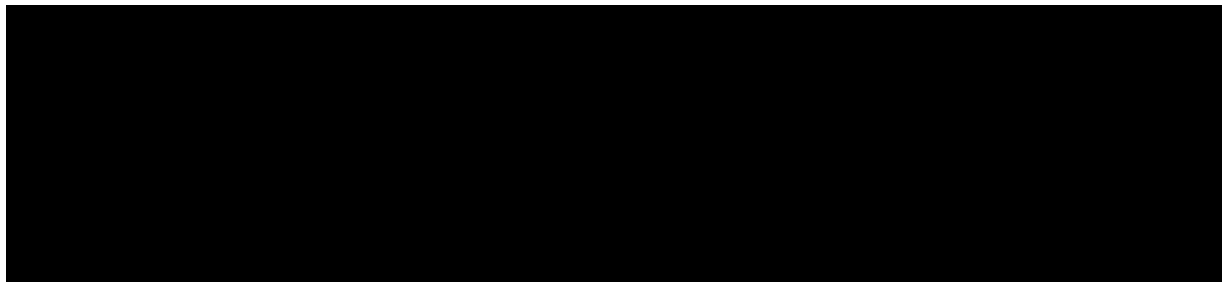


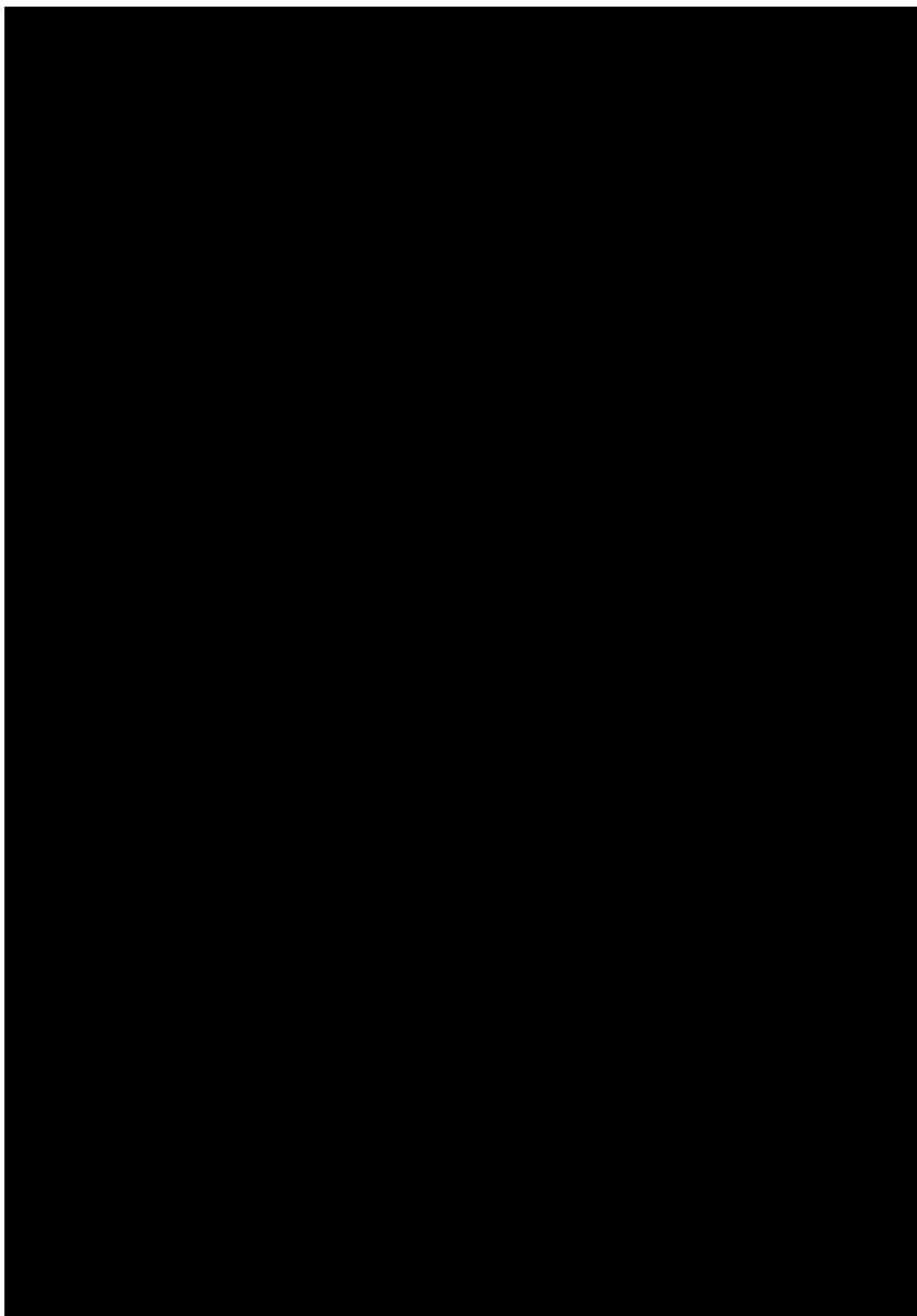


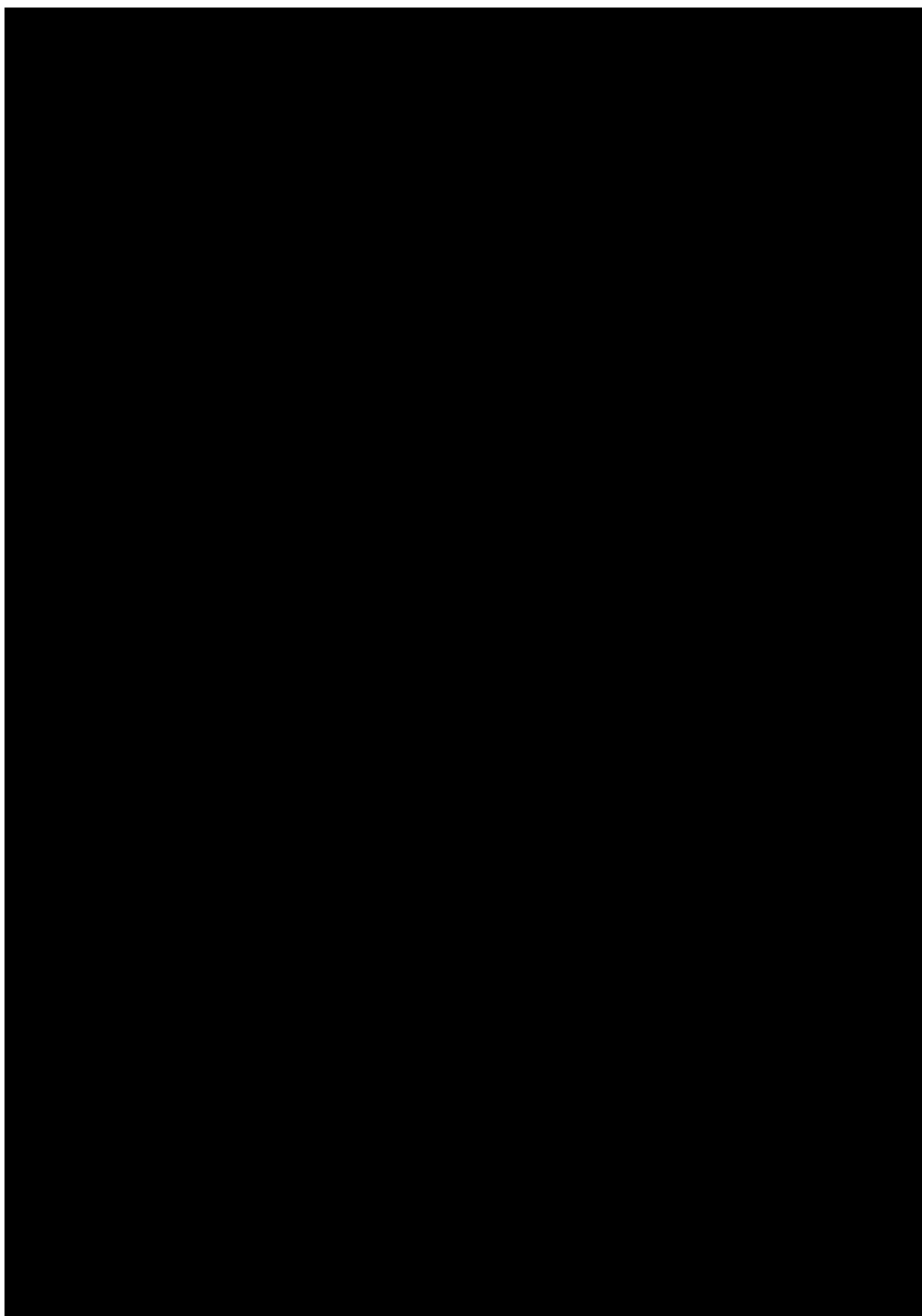
[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]





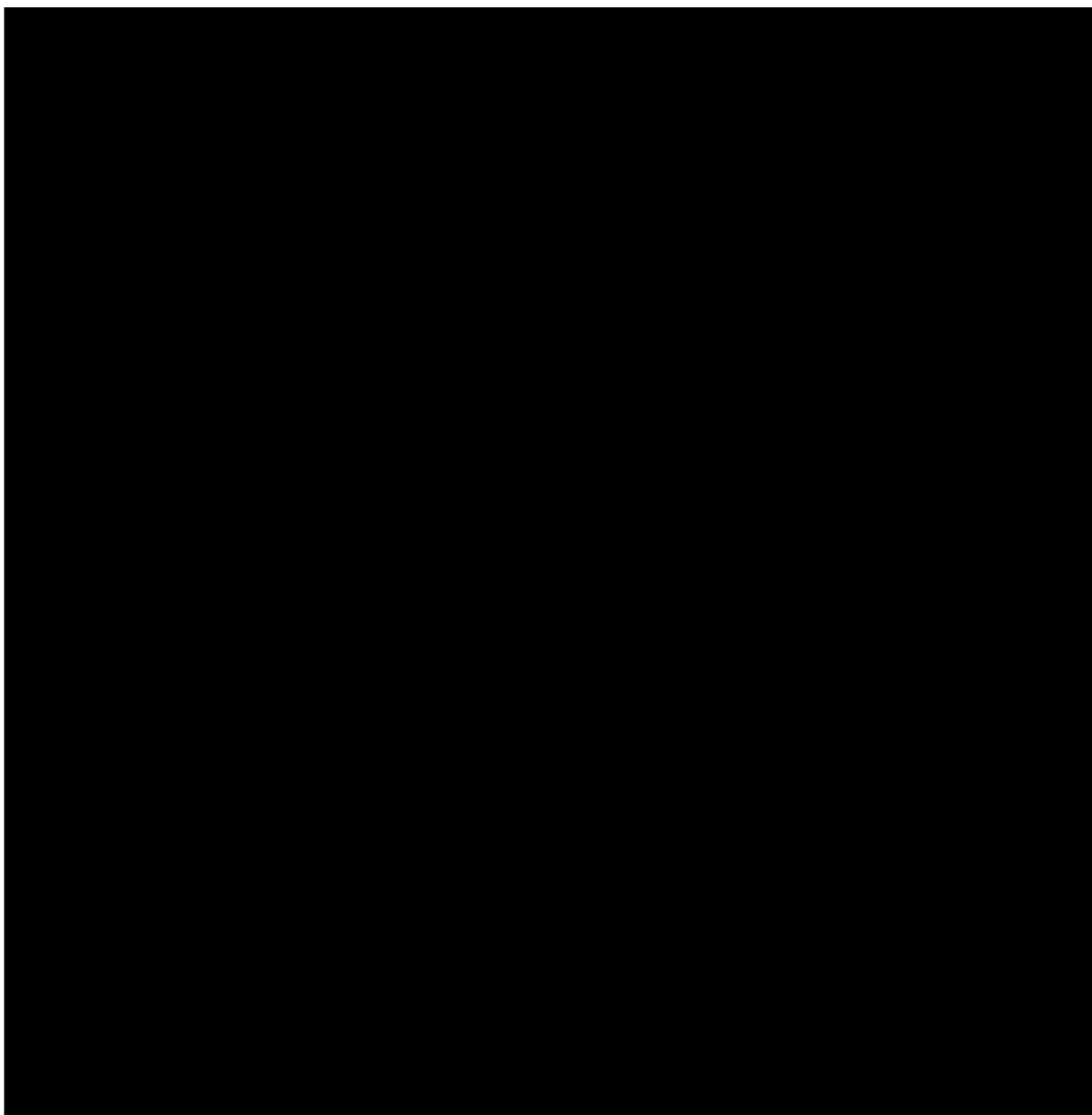


[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



12.5. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – aktualizacja przeglądu

12.5.1. Strategie wyszukiwania – interwencja

Tabela 78.

Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez Pubmed – RYZ, aktualizacja

PICOS	#	Wyszukiwanie	Liczba trafień
Populacja	1	(ulcerative OR ulcerativa OR ulcerosa OR ulceration OR ulcerous)	317 644
	2	(colitis OR colon OR proctocolitis OR coloproctitis OR "procto colitis")	421 039
	3	#1 AND #2	76 910
	4	("idiopathic proctocolitis" OR "colitis gravis" OR "mucosal colitis" OR UC OR "inflammatory bowel disease" OR IBD)	146 525
	5	#3 OR #4	181 139
Interwencja	6	("risankizumab" OR "ABBV-066" OR "ABBV066" OR "skyrizi" OR "risankizumab-rzaa" OR "risankizumab rzaa" OR "BI655066" OR "BI-655066")	858
Wynik końcowy	7	#5 AND #6	178
	8	#7 Filters: from 2025/5/29 - 3000	56

Data wyszukiwania: 12.02.2026 r.

Tabela 79.

Strategia wyszukiwania w bazie Embase przez Elsevier – RYZ, aktualizacja przeglądu

PICOS	#	Wyszukiwanie	Liczba trafień
Populacja	1	ulcerative:ab,kw,ti OR ulcerativa:ab,kw,ti OR ulcerosa:ab,kw,ti OR ulceration:ab,kw,ti OR ulcerous:ab,kw,ti	174 273
	2	colitis:ab,kw,ti OR colon:ab,kw,ti OR proctocolitis:ab,kw,ti OR coloproctitis:ab,kw,ti OR "procto colitis":ab,kw,ti	462 691
	3	#1 AND #2	109 766
	4	'idiopathic proctocolitis':ab,kw,ti OR 'colitis gravis':ab,kw,ti OR 'mucosal colitis':ab,kw,ti OR uc:ab,kw,ti OR 'inflammatory bowel disease':ab,kw,ti OR ibd:ab,kw,ti	193 518
	5	#3 OR #4	227 039
Interwencja	6	'risankizumab':ab,kw,ti,tn OR 'abbv-066':ab,kw,ti,tn OR 'abbv066':ab,kw,ti,tn OR 'skyrizi':ab,kw,ti,tn OR 'risankizumab-rzaa':ab,kw,ti,tn OR 'risankizumab rzaa':ab,kw,ti,tn OR 'bi655066':ab,kw,ti,tn OR 'bi-655066':ab,kw,ti,tn	1 928
Wynik końcowy	7	#5 AND #6 AND [29-05-2025]/sd NOT [01-04-2026]/sd	172
	8	#7 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	128

Data wyszukiwania: 12.02.2026 r.

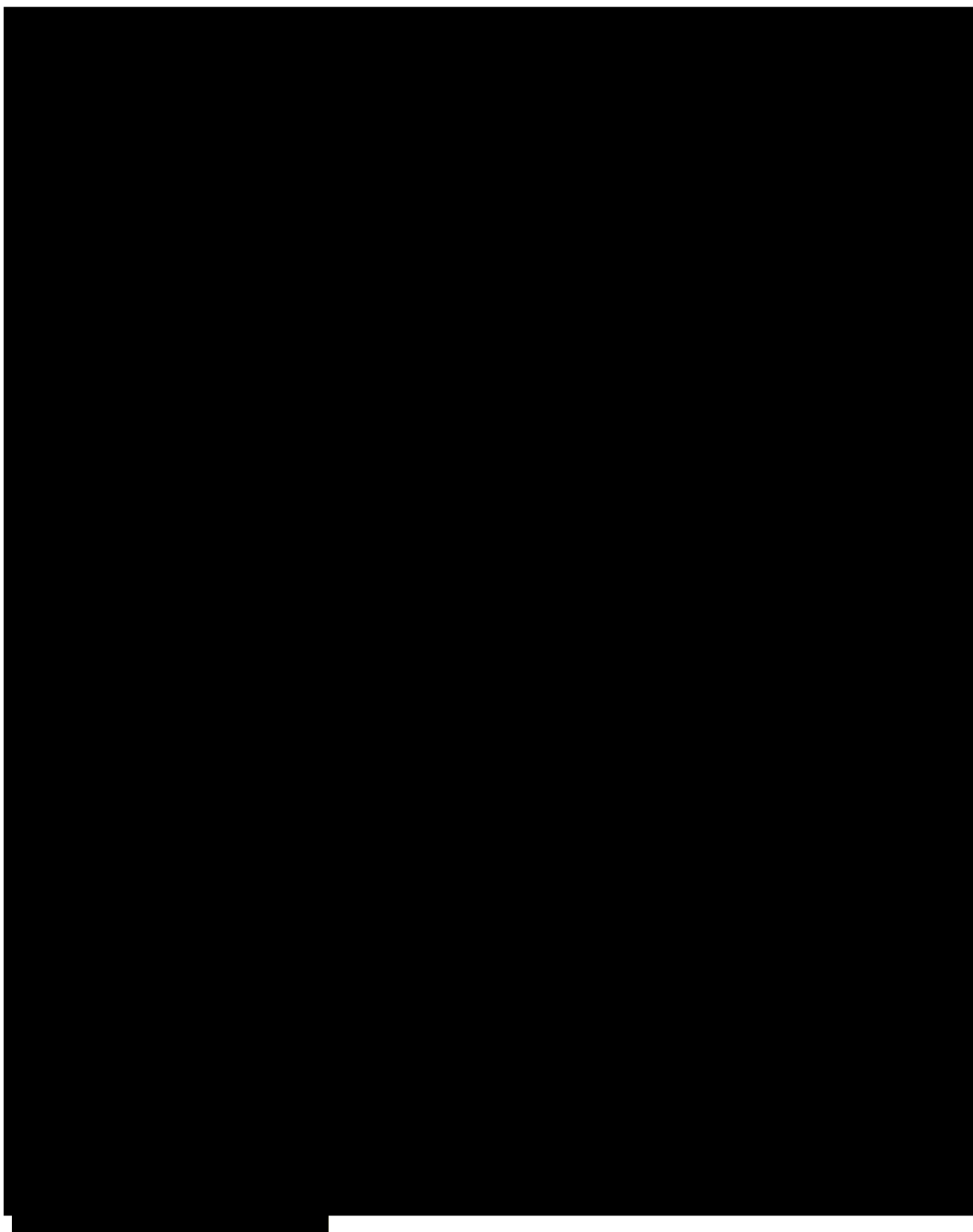
Tabela 80.

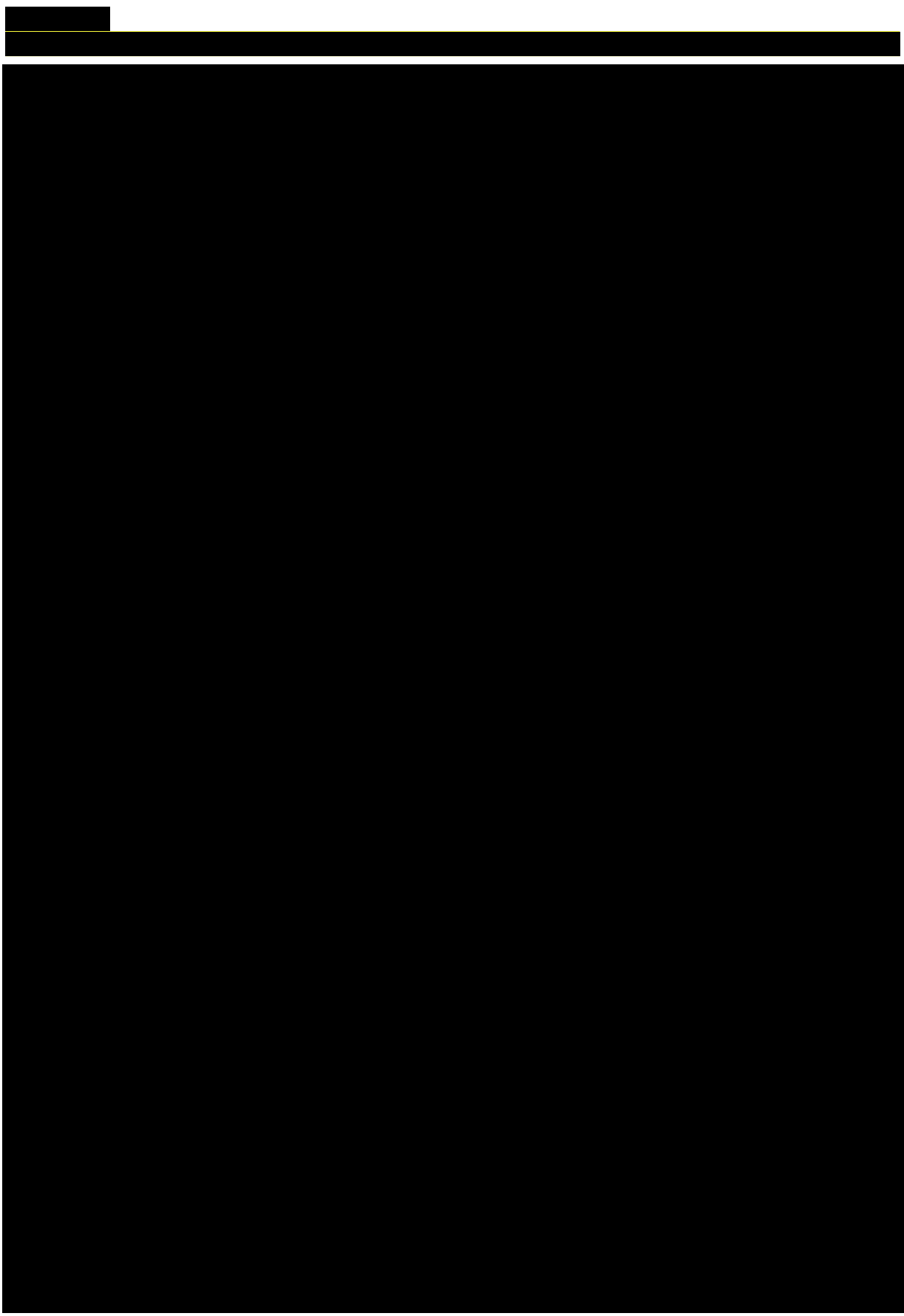
Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – RYZ, aktualizacja przeglądu

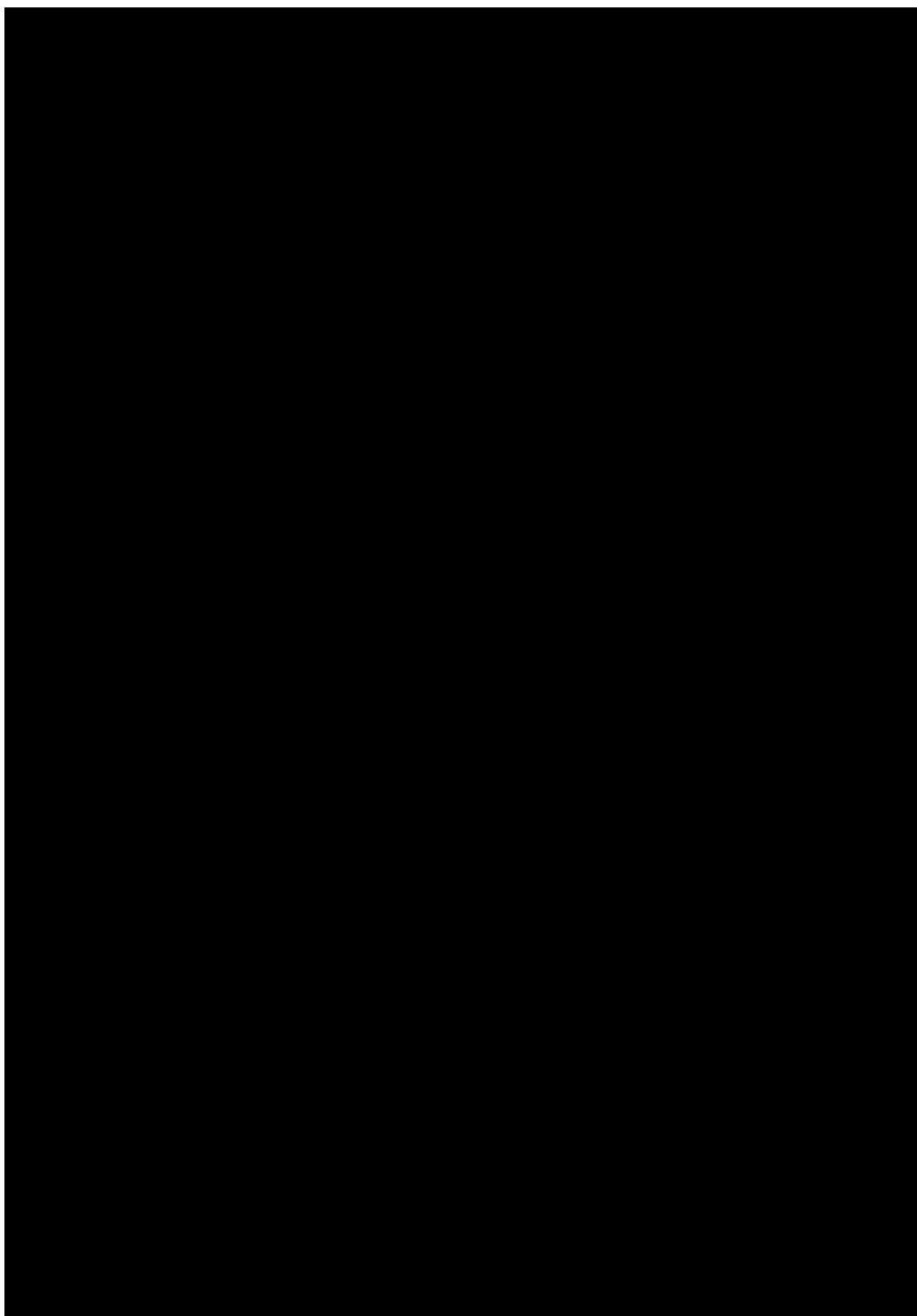
PICOS	#	Wyszukiwanie	Liczba trafień
Populacja	1	(ulcerative OR ulcerativa OR ulcerosa OR ulceration OR ulcerous)	36 257
	2	(colitis OR colon OR proctocolitis OR colorectitis OR "procto colitis")	56 945
	3	#1 AND #2	8 675
	4	("idiopathic proctocolitis" OR "colitis gravis" OR "mucosal colitis" OR UC OR "inflammatory bowel disease" OR IBD)	16 030
	5	#3 OR #4	19281
Interwencja	6	("risankizumab" OR "ABBV-066" OR "ABBV066" OR "skyrizi" OR "risankizumab-rzaa" OR "risankizumab rzaa" OR "BI655066" OR "BI-655066")	447
Wynik końcowy	7	#5 AND #6 with Cochrane Library publication date from May 2025 to present	28

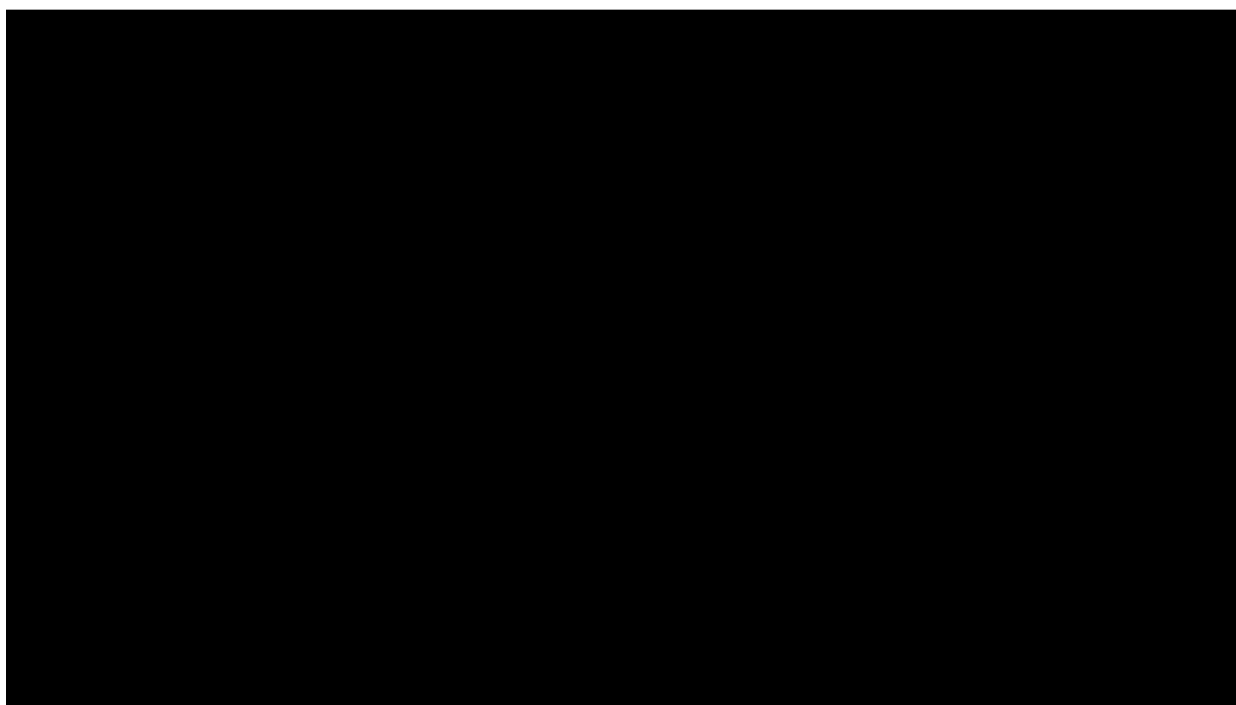
Data wyszukiwania: 12.02.2026 r.

*w tym 1 wynik w Cochrane Reviews, 1 wynik w Cochrane Protocols i 26 wyników w Cochrane Trials



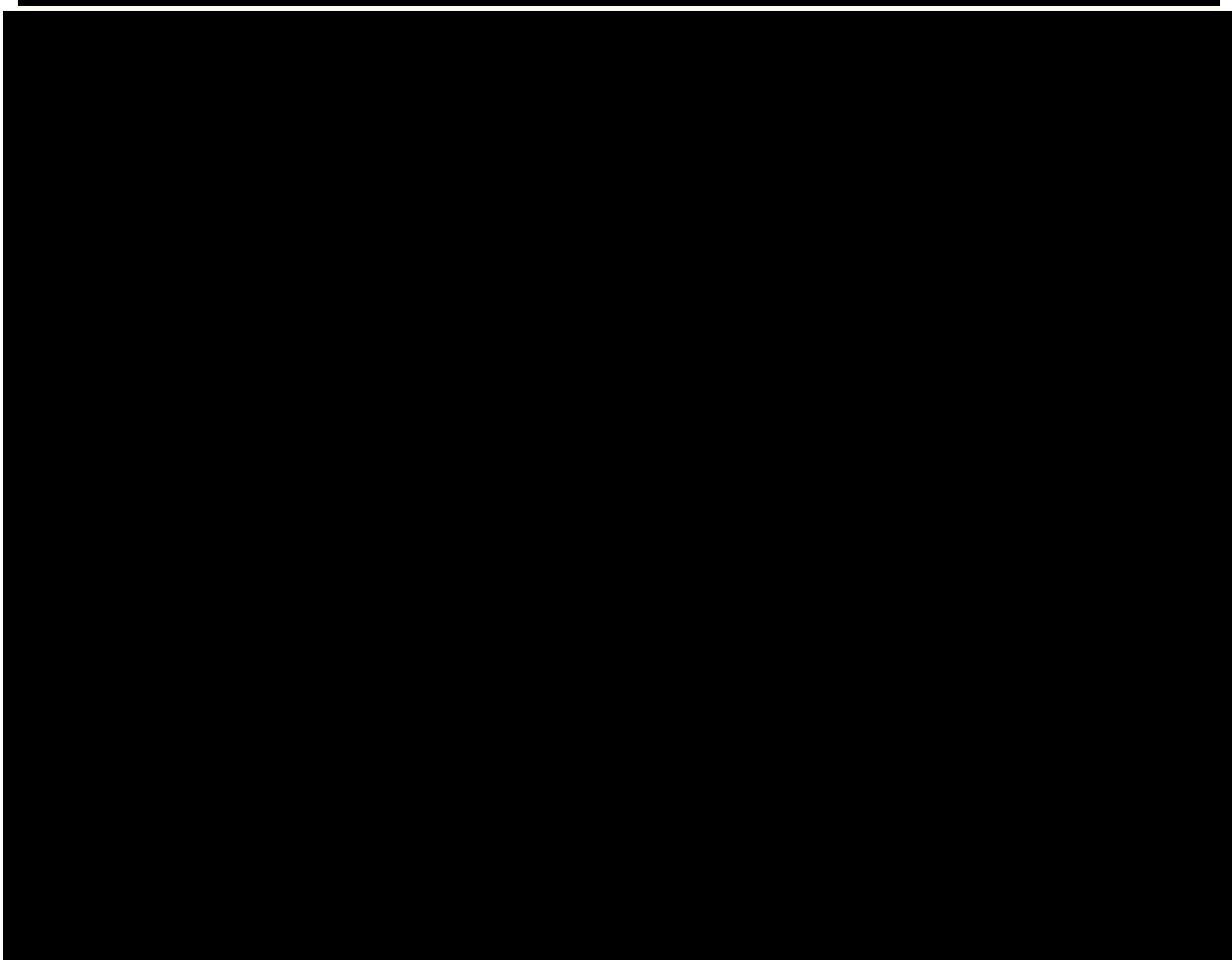


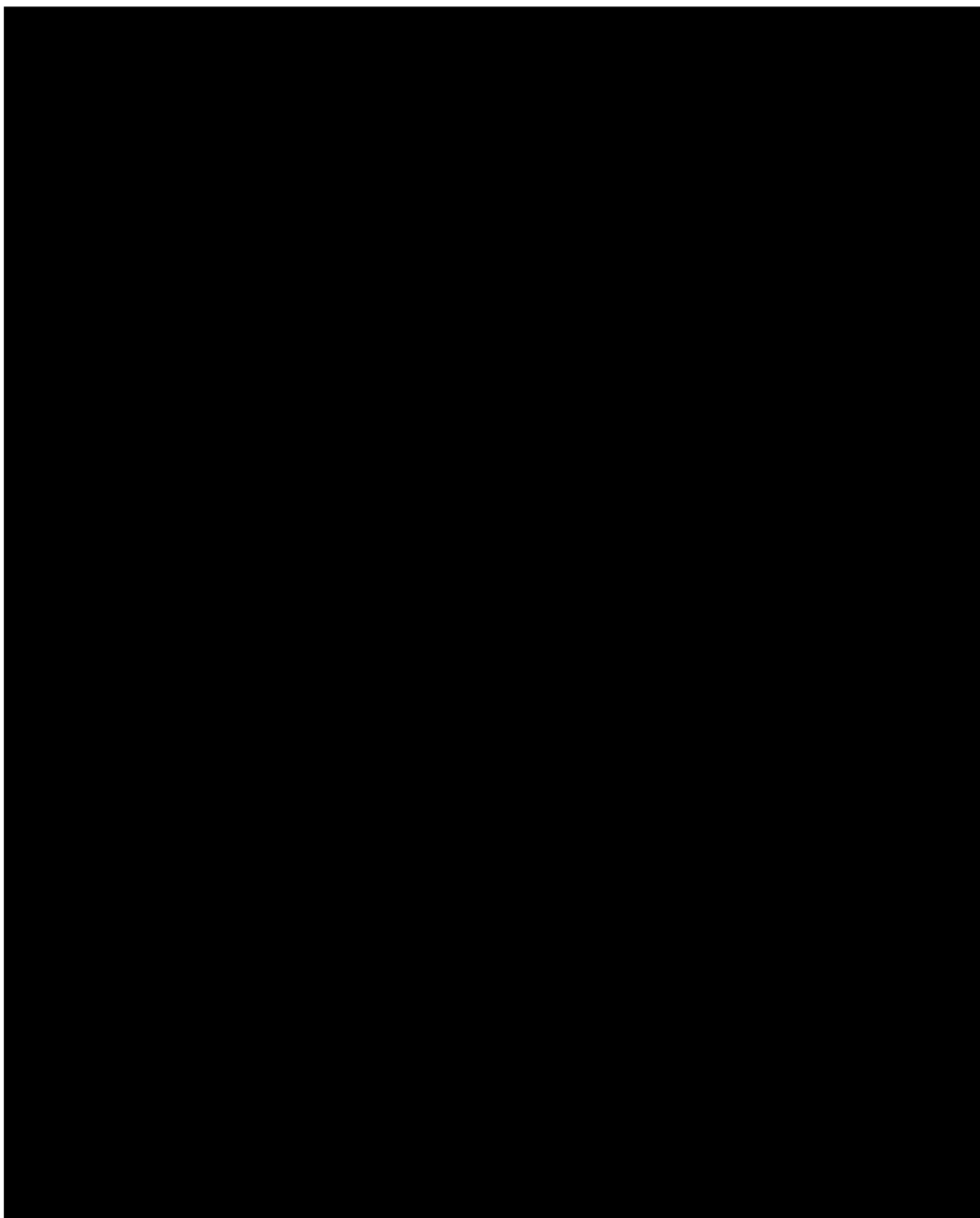




[Redacted text]

[Redacted text]





12.6. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 84.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) https://www.ema.europa.eu/en/homepage	Skyrizi	36
	risankizumab	23
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Skyrizi OR risankizumab	2
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) https://www.vigiaccess.org/	Skyrizi OR risankizumab	1
FDA (Food and Drug Administration) https://www.fda.gov/	Skyrizi	25
	risankizumab	21
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(Skyrizi OR risankizumab) AND "Ulcerative colitis"	19
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(Skyrizi OR risankizumab) AND "Ulcerative colitis"	2
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) https://www.gov.pl/web/urpl	Skyrizi	0
	ryzankizumab	0

*zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
Data wyszukiwania: 19.02.2026 r.

12.7. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 85.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Mademlis 2025</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: niska jakość	Baza MEDLINE, Baza Embase, Baza Cochrane Library, Baza Web of Science Data przeszukiwania baz głównych do listopada 2024 r. ²³ . Strona internetowa ClinicalTrials.gov, streszczenia z kongresów gastroenterologicznych: ECCO, Digestive Disease Week, United European Gastroenterology Week) z lat 2018 – 2024, ręczne przeszukiwanie bibliografii badań i wcześniejszych przeglądów	Ocena skuteczności terapii zaawansowanych w leczeniu dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG.	Do przeglądu systematycznego włączono 40 badań RCT, z czego 32 badania dotyczyły leczenia indukcyjnego, a 28 – leczenia podtrzymującego u chorych z umiarkowaną do ciężkiej postaci WZJG. Do analizy włączono 3 badania analizujące RYZ: <i>INSPIRE</i> , <i>INDUCTION</i> (faza indukcji) oraz <i>COMMAND</i> (faza podtrzymania). W fazie indukcji RYZ wykazał jedną z najwyższych skuteczności spośród wszystkich ocenianych terapii. W zakresie poprawy endoskopowej uzyskał 2. najlepszy wynik (RR: 3,72; 95% CI: 2,65; 5,22), przewyższając większość dostępnych opcji terapeutycznych. Co istotne, zarówno w populacji uprzednio leczonej biologicznie, jak i chorych nieleczonych biologicznie, RYZ pozostawał jedną z nielicznych terapii utrzymujących istotny efekt w poprawie endoskopowej. Ponadto RYZ osiągnął najwyższą skuteczność w gojeniu śluzówkowym, zajmując 1. pozycję w hierarchii skuteczności, pośród analizowanych leków w gojeniu śluzówkowym. W leczeniu podtrzymującym RYZ wykazał utrzymanie skuteczności jedynie w zakresie poprawy endoskopowej u chorych uprzednio leczonych biologicznie. W pozostałych punktach końcowych pozostałe terapie były ogółem skuteczniejsze

²³ W bazie Embase przeszukiwanie zakończono 27.04.2024 r. z powodu ograniczeń dostępu.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Patel 2026</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Baza MEDLINE, Baza Embase, Baza Cochrane Przeprowadzono również: przeszukiwanie bibliografii artykułów oraz listy referencyjne wcześniejszych przeglądów i badań Data przeszukiwania: 1.12.2024 r. Wyszukiwanie literatury ograniczono do publikacji w języku angielskim.	Ocena wpływu terapii stosowanych w leczeniu NChZJ na poprawę parcia naglącego, ze szczególnym uwzględnieniem stopnia tej poprawy oraz czasu potrzebnego do jej osiągnięcia.	Do przeglądu włączono łącznie 44 badania, w tym 2 oceniające skuteczność terapii RYZ: <i>INSPIRE</i> oraz <i>COMMAND</i> . W fazie indukcji RYZ wykazał istotnie większą skuteczność w osiągnięciu remisji parcia na stolec w porównaniu z PLC (RR: 1,59; 95% CI: 1,31; 1,94). W leczeniu podtrzymującym RYZ również wykazał statystycznie istotną przewagę nad PLC (RR: 1,65; 95% CI: 1,30; 2,10). Autorzy przeglądu podkreślają, że terapie stosowane w leczeniu m.in. WZJG, w tym RYZ, istotnie poprawiają parcie na stolec zarówno w fazie indukcji, jak i podtrzymania.
<i>Sawaf 2025</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: niska jakość	Baza PubMed, Baza Scopus, Baza Cochrane Central Register of Controlled Trials, Baza Web of Science Strona internetowa clinicaltrials.gov Przeszukano bibliografie prac włączonych do analizy Data przeszukiwania: 1.10.2024 r. Data aktualizacji: 3.08.2025 r.	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa wszystkich leków anti-IL- 12/23 i IL-23 u chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	Do analizy włączono 6 badań RCT dotyczących fazy indukcji oraz 5 badań RCT dotyczących fazy podtrzymującej, w tym 2 badania dla RYZ: <i>INSPIRE</i> (badanie fazy indukcji) oraz <i>COMMAND</i> (badanie fazy podtrzymania). W fazie indukcji RYZ wykazywał najwyższą skuteczność spośród analizowanych terapii w zakresie remisji klinicznej (OR: 3,89; 95% CI: 2,12; 8,35; SUCRA: 80,7%), poprawy endoskopowej (OR: 4,21; 95% CI: 2,12; 8,35; SUCRA: 87,6%), remisji endoskopowej (OR: 3,39; 95% CI: 1,77; 6,50; SUCRA: 73%) oraz HEMI (OR: 3,87; 95% CI: 2,49; 6,07; SUCRA: 87%). <u>Populacja chorych z wcześniejszą terapią zaawansowaną</u> Wśród chorych leczonych uprzednio terapią zaawansowaną RYZ w fazie indukcji plasował się na: 1. miejscu w zakresie: poprawie endoskopowej; 2. miejscu w zakresie: remisji endoskopowej; 3. miejscu w zakresie: remisji klinicznej, odpowiedzi klinicznej oraz HEMI.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<u>Populacja chorych bez wcześniejszej terapii zaawansowanej</u> Wśród chorych nieleczonych wcześniej terapią zaawansowaną leczenie RYZ w fazie indukcji zajmowało: 1. miejscu w zakresie: remisji klinicznej, poprawy endoskopowej, remisji endoskopowej oraz HEMI; 2. miejscu w zakresie odpowiedzi klinicznej. W fazie podtrzymania RYZ nie wykazywał wysokiej skuteczności w populacji ogólnej ani w większości podgrup, z wyjątkiem chorych wcześniej nieleczonych terapią zaawansowaną. W tej populacji RYZ zajmował: 2. miejscu w zakresie: remisji endoskopowej, HEMI; 3. miejscu w zakresie: remisji klinicznej, remisji klinicznej wolnej od kortykosteroidów, poprawy endoskopowej.
Ananthakrishnan 2024	Cook:5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Baza Medline (przez Ovid) Baza Embase (przez Ovid) Baza The Cochrane Central Register of Controlled Trials Baza The Cochrane Database of Systematic Reviews Rejestry badań klinicznych Przeprowadzono także przeszukiwanie: bibliografii wybranych artykułów, przeglądów systematycznych oraz rejestrów badań klinicznych, abstraktów z głównych konferencji gastroenterologicznych oraz skontaktowano się z ekspertami Data przeszukiwania baz głównych: 21.11.2023 r.	Porównanie skuteczności różnych zaawansowanych terapii u chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zarówno wśród chorych wcześniej leczonych jak i nieleczonych lekami biologicznymi.	Do przeglądu systematycznego włączono 35 badań, w tym 1 badanie RCT dotyczące fazy indukcji RYZ (<i>INSPIRE</i>) oraz 1 badanie dotyczące fazy podtrzymania RYZ (<i>COMMAND</i>). W leczeniu indukcyjnym, po wykluczeniu inhibitorów JAK jako leczenia pierwszego rzutu, stosowanie RYZ skutkowało wyższym prawdopodobieństwem osiągnięcia remisji klinicznej w porównaniu do ADA i MIRI wśród chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wcześniej nieleczonych lekami biologicznymi. Według rankingu SUCRA RYZ zajął 2. miejsce, ustępując jedynie OZA, przy czym jakość dowodów dla RYZ była wyższa niż dla OZA. Dane w zakresie gojenia endoskopowego potwierdziły pozycję RYZ (2. miejsce w rankingu), przy wyniku 92%, co potwierdza jego wysoką skuteczność w leczeniu indukcyjnym. Dodatkowo, wśród chorych leczonych inhibitorami JAK w wywiadzie, RYZ może być

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		Data przeszukiwania baz dodatkowych: 2021 r. – 2023 r.		związany z wyższym prawdopodobieństwem osiągnięcia remisji w porównaniu z TOF i FIL. W leczeniu podtrzymującym RYZ cechował się umiarkowaną lub niską skutecznością w porównaniu do innych terapii, plasując się niżej w rankingach SUCRA: na 16. miejscu (dla dawki 180 mg) i 17. miejscu (dla dawki 360 mg) w utrzymaniu remisji klinicznej po roku terapii*.
<i>Shehab 2025</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Baza Medline Baza Embase Baza The Cochrane Central Register of Controlled Trials Bazy najważniejszych kongresów i konferencji Bazy danych badań klinicznych: clinicaltrials.gov oraz IRST Register. Data przeszukania baz: 01.01.1990 r. – 31.05.2024 r.	Porównanie skuteczności leków biologicznych i małocząsteczkowych w osiąganiu remisji klinicznej i gojenia endoskopowego, a także remisji endoskopowej i histologicznej u chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	Do metaanalizy włączono 36 randomizowanych badań klinicznych, w tym 2 badania RCT dotyczące leczenia RYZ w fazie indukcji (badanie <i>INSPIRE</i>) oraz fazie podtrzymania (badanie <i>COMMAND</i>). Większość leków biologicznych oraz małocząsteczkowych, w tym RYZ, wykazała większą skuteczność niż PLC zarówno w leczeniu indukcyjnym jak i podtrzymującym. W leczeniu indukcyjnym, RYZ plasował się na 2. miejscu w rankingu SUCRA, wykazując wysoką skuteczność w indukowaniu remisji klinicznej, endoskopowej oraz w gojeniu endoskopowym, z wynikami odpowiednio 82,3%, 78,9% oraz 91,4%. Co więcej, RYZ okazał się najskuteczniejszą terapią w analizie indukcji remisji histologicznej, osiągając 89,4%. W leczeniu podtrzymującym RYZ wykazywał stosunkowo niską skuteczność w porównaniu z innymi terapiami. W utrzymaniu remisji klinicznej RYZ plasuje się na 16. miejsce w rankingu SUCRA dla dawki 180 mg (19,8%) oraz 17. dla dawki 360 mg (14,3%). Podobnie w zakresie gojenia endoskopowego skuteczność RYZ jest umiarkowana – dawka 180 mg znajduje się na 11. miejscu (43,0%), a dawka 360 mg na 14. miejscu (28,8%). W remisji endoskopowej 180 mg RYZ osiąga 9. miejsce (40,1%), natomiast 360 mg RYZ plasuje się na 12. miejscu (20,5%). Podobny trend obserwuje się w analizie remisji histologicznej, gdzie 360 mg RYZ zajmuje 12. miejsce (30,6%), a 180 mg RYZ 13. miejsce (23,5%)*.

*w związku z metodyką badania *COMMAND* należy wskazać istotne ograniczenie wykonanej przez autorów przeglądu NMA. W badaniu *COMMAND* chorych, którzy w badaniu *INSPIRE* uzyskali odpowiedź na leczenie RYZ randomizowano do grup RYZ 180 mg Q8W, RYZ 360 mg Q8W oraz PLC. W związku z mechanizmem działania RYZ oraz jego długim okresem półtrwania możliwe jest wystąpienie istotnego efektu przeniesienia obserwowanego w grupie PLC, który nie został skomentowany przez autorów przeglądu. Ponadto autorzy publikacji do badania *COMMAND* wskazują obserwowany przedłużony efekt działania RYZ, który jest nadal obserwowany w 52. tygodniu fazy podtrzymania. W związku z tym prezentowane wnioski z opracowań wtórnych należy traktować z ostrożnością

Skrót: IRSCT – międzynarodowy standardowy rejestr randomizowanych badań klinicznych

12.8. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 86.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

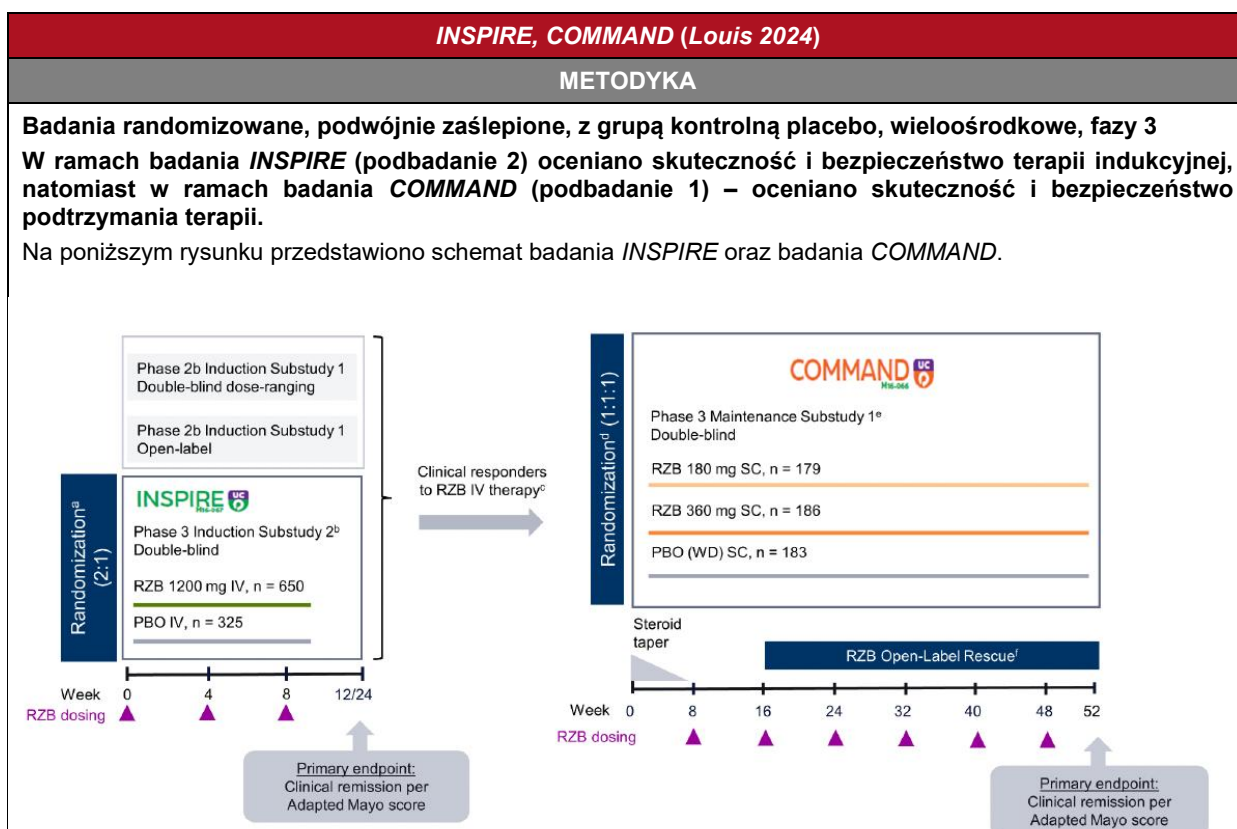
Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma zastosowania)		Publikacja				
		Ananthakrishnan 2024	Shehab 2025	Mademlis 2025	Patel 2026	Sawaf 2025
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK	Częściowo tak	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma zastosowania)		Publikacja				
		Ananthakrishnan 2024	Shehab 2025	Mademlis 2025	Patel 2026	Sawaf 2025
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	NIE	NIE	TAK	Tak	TAK
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	NIE	TAK	Częściowo tak	NIE	Częściowo tak
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	NIE	TAK	Częściowo tak	Częściowo tak	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	Częściowo tak
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	NIE	TAK	Częściowo tak	NIE	TAK
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Bardzo niska	Niska	Bardzo niska	Niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

12.9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

12.9.1. Badanie *INSPIRE* i badanie *COMMAND*



Źródło: Louis 2024

Opis metody randomizacji: tak, randomizacja została przeprowadzona za pomocą internetowej technologii interaktywnej odpowiedzi (Endpoint Clinical, wersja 3.0) przy zastosowaniu randomizacji blokowej, której harmonogram został przygotowany przez specjalistów ds. randomizacji w firmie AbbVie.

Badanie *INSPIRE*, leczenie indukcyjne:

W badaniu fazy indukcji chorzy zostali zrandomizowani w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej 1 200 mg RYZ i.v. Q4W lub PLC. Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją według następujących kryteriów: stosowanie kortykosteroidów na początku badania (tak/nie), zmodyfikowany wynik Mayo na początku badania (≤ 7 / > 7) oraz nietolerancja lub niewystarczająca odpowiedź na zaawansowane leczenie w wywiadzie (0 terapii/ 1 terapia/ > 1 terapia).

Badanie *COMMAND*, leczenie podtrzymujące:

Chorzy, którzy w tyg. 12. lub 24. leczenia indukcyjnego osiągnęli odpowiedź kliniczną zostali włączeni do fazy podtrzymania, a następnie zrandomizowani w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących RYZ 180 mg s.c. Q8W, RYZ 360 mg s.c. Q8W lub PLC. Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją według następujących kryteriów: niewystarczająca odpowiedź na zaawansowane leczenie w wywiadzie (tak/nie), ostatnia stosowana dawka RYZ w leczeniu indukcyjnym (600 mg i.v./1 200 mg i.v./1 800 mg i.v.) oraz lokalna ocena statusu uzyskania remisji klinicznej podczas ostatniej wizyty w fazie leczenia indukcyjnego (tak/nie).

Zaślepienie: podwójne;

Opis metody zaślepienia: chorzy, lekarze oraz personel zaangażowany w prowadzenie badań i analizę danych byli zaślepieni na przydział do grupy leczenia aż do momentu analizy danych. Niezaślepiiony farmaceuta (lub wykwalifikowany przedstawiciel) przygotowywał dożylny i podskórny roztwory składające się z soli fizjologicznej

INSPIRE, COMMAND (Louis 2024)

zmieszanej w równych proporcjach z RYZ lub PLC, zgodnie z przypisaniem do grupy. Zestawy do podawania RYZ i PLC były identyczne pod względem wyglądu. Dodatkowo były one podawane za pomocą zakrytych strzykawek.

W przypadku utraty odpowiedzi klinicznej w leczeniu podtrzymującym, chorzy z każdej grupy leczenia mogli otrzymać niezaślepione leczenie RYZ w ramach terapii ratunkowej;

Opis utraty chorych z badania:

Badanie INSPIRE, leczenie indukcyjne:

Z badania łącznie utracono 42 (4,3%) z 977 zrandomizowanych chorych, w tym:

- w grupie RYZ 1 200 mg i.v. Q4W utracono 15 (2,3%) z 652 chorych:
 - przed przyjęciem pierwszej dawki leku badanego utracono 2 (0,3%) chorych: po 1 (0,2%) chorym z powodu niezdolności do przyjęcia dożylniej dawki leku oraz wycofania zgody przed przyjęciem pierwszej dawki leku;
 - po przyjęciu przynajmniej jednej dawki leku badanego utracono 13 (2,0%) chorych: po 4 (0,6%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i z innych powodów, 2 (0,3%) chorych z powodu zdarzenia niepożądanego oraz po 1 (0,2%) chorym z powodu braku skuteczności, zakażenia COVID-19 oraz restrykcji związanych z pandemią COVID-19;
- w grupie PLC utracono 27 (8,3%) z 325 chorych: 12 (3,7%) chorych z powodu zdarzenia niepożądanego, 6 (1,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 5 (1,5%) chorych z powodu braku skuteczności oraz 4 (1,2%) chorych z innych powodów.

Badanie COMMAND, leczenie podtrzymujące:

Z badania łącznie utracono 51 (8,7%) z 584 zrandomizowanych chorych:

- w grupie RYZ 180 mg s.c. Q8W utracono 12 (6,2%) z 193 chorych: 5 (2,6%) chorych z powodu braku skuteczności, po 3 (1,6%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i zdarzenia niepożądanego oraz 1 (0,5%) chorego z innego powodu,
 - 14 (7,3%) z 193 chorych z odpowiedzią kliniczną osiągniętą przed 24 tyg. leczenia RYZ i.v. zostało włączonych tylko do analizy bezpieczeństwa;
- w grupie RYZ 360 mg s.c. Q8W⁸ utracono 21 (10,8%) z 195 chorych: 8 (4,1%) chorych z powodu braku skuteczności, 7 (3,6%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 2 (1,0%) chorych z powodu zdarzenia niepożądanego i innych powodów oraz po 1 (0,5%) chorym z powodu utraty z okresu obserwacji i problemów logistycznych (ograniczenia geopolityczne),
 - 9 (4,6%) z 195 chorych z odpowiedzią kliniczną osiągniętą przed 24 tyg. leczenia RYZ i.v. zostało włączonych tylko do analizy bezpieczeństwa;
- w grupie PLC⁸ utracono 18 (9,2%) z 196 chorych: 6 (3,1%) chorych z innych powodów, po 5 (2,6%) chorych z powodu braku skuteczności i wycofania zgody na udział w badaniu oraz po 1 (0,5%) chorym z powodu zdarzenia niepożądanego i utraty chorego z okresu obserwacji,
 - 13 (6,6%) z 196 chorych z odpowiedzią kliniczną osiągniętą przed 24 tyg. leczenia RYZ i.v. zostało włączonych tylko do analizy bezpieczeństwa;

Skala Jadad: 5/5;

RoB 2.0:

Badanie INSPIRE: niskie ryzyko;

Badanie COMMAND: niskie ryzyko;

Wyniki dla populacji ITT: tak, w analizie skuteczności analizowano chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (badanie INSPIRE i COMMAND) oraz uzyskali odpowiedź kliniczną w 12. tyg. leczenia RYZ (badanie COMMAND), natomiast w analizie bezpieczeństwa w obu badaniach analizowano wszystkich włączonych chorych;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: AbbVie;

Liczba ośrodków:

- badanie INSPIRE: 261 ośrodków klinicznych w 41 krajach,
- badanie COMMAND: 238 ośrodków klinicznych w 37 krajach;

Okres obserwacji: łącznie do 81 tyg., w tym 5 tyg. okres przesiewowy, 12 tyg. okres indukcyjny (badanie INSPIRE) oraz 52 tyg. okres leczenia podtrzymującego (badanie COMMAND);

Analiza statystyczna: w przypadku wyników kategoriowych, wykorzystano test Cochran-Mantel-Haenszela do analizy wspólnej różnicy ryzyka między grupami RYZ vs PLC, uwzględniając czynniki stratyfikacyjne zastosowane przy randomizacji. Natomiast wyniki ciągłe analizowano z zastosowaniem modelu efektów mieszanych z powtarzanymi pomiarami (MMRM) lub analizy kowariancji (ANCOVA). Oba podejścia statystyczne uwzględniały kategoriowe efekty stałe oraz ciągłe współzmiennie. W obu badaniach ocena bezpieczeństwa była

INSPIRE, COMMAND (Louis 2024)

przeprowadzona za pomocą statystyki opisowej. W badaniu fazy indukcji punkty końcowe testowano dla poziomu istotności $\alpha=0,05$, natomiast w badaniu fazy podtrzymania dla poziomu istotności $\alpha=0,025$.

Szczegółowy opis analizy statystycznej umieszczono w Rozdziale 3.12.

Podejście do testowania hipotezy: superiority.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

Do badania indukcyjnego *INSPIRE*:

- wiek od 18 do 80 r.ż.;
- rozpoznanie WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego ≥ 3 miesiące przed rozpoczęciem badania;
- zmodyfikowany wynik Mayo w zakresie od 5 do 9 punktów;
- wynik endoskopowy na poziomie 2 lub 3 punktów, potwierdzony w ocenie centralnej;
- nietolerancja lub niewystarczająca odpowiedź:
 - na leczenie konwencjonalne, lub
 - na co najmniej jedną terapię zaawansowaną (np. INF, ADA, GOL, WED, TOF, FIL, UPA, OZA), lub
 - na połączenie terapii konwencjonalnej i zaawansowanej;

Do badania podtrzymującego *COMMAND*:

- wcześniejszy udział w badaniu indukcyjnym fazy 3 (badanie *INSPIRE*) lub fazy 2b (badanie ustalenia dawki);
- odpowiedź na leczenie RYZ w 12. lub 24. tygodniu obserwacji.

Kryteria wykluczenia:

Do badania indukcyjnego *INSPIRE*:

- rozpoznanie ChLC lub niesklasyfikowanej NChZJ;
- wywiad wskazujący na popromienne zapalenie jelita grubego lub niedokrwienne zapalenie jelita grubego;
- wcześniejsza ekspozycja na IL p40 (np. UST) lub p19 (np. RYZ);
- stosowanie leczenia biologicznego (np. INF, ADA, GOL, WED) w czasie 8 tygodni przed rozpoczęciem badania;
- stosowanie TOF w czasie 35 dni przed rozpoczęciem badania;
- stosowanie leczenia lub procedury eksperymentalnej w czasie 35 dni lub 5 okresów półtrwania przed rozpoczęciem badania, w zależności co jest dłuższe.

Dane demograficzne

Badanie *INSPIRE* (leczenie indukcyjne)

Parametr		RYZ 1 200 mg i.v. Q4W	PLC
Liczba chorych		650	325
Mężczyźni, n (%)		385 (59,2)	201 (61,8)
Wiek, średnia (SD) [lata]		41,8 (13,5)	42,8 (14,3)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		24,7 (5,3)/ N=647	24,9 (5,2)
Rasa*, n (%)	Biała	459 (70,8)/ N=648	218 (67,1)
	Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski	1 (0,2)/ N=648	0 (0,0)
	Azjaci	171 (26,4)/ N=648	96 (29,5)
	Czarna lub Afroamerykanie	12 (1,9)/ N=648	7 (2,2)
	Rdzenni mieszkańcy Hawajów lub innych wysp Pacyfiku	0 (0,0)/ N=648	0 (0,0)
	Wielorasowość**	5 (0,8)/ N=648	4 (1,2)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpańskie lub łatynoskie	44 (6,8)	20 (6,2)
	Inne	604 (92,9)	305 (93,8)

INSPIRE, COMMAND (Louis 2024)			
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		7,7 (6,9)	8,1 (7,0)
Lokalizacja i rozległość choroby, n (%)	Lewa strona	313 (48,2)	150 (46,2)
	Rozległe zapalenie jelita grubego lub pancolitis [^]	334 (51,4)	174 (53,5)
	Ograniczona do odbytnicy	3 (0,5)	1 (0,3)
Wynik w zmodyfikowanej skali Mayo	Średnia (SD)	7,1 (1,2)/ N=649	7,1 (1,3)
	≤ 7 punktów, n (%)	376 (57,9)/ N=649	190 (58,5)
	> 7 punktów, n (%)	273 (42,1)/ N=649	135 (41,5)
Wynik w domenie endoskopowej	Średnia (SD)	2,7 (0,5)	2,7 (0,5)
	2 punkty, n (%)	208 (32,0)	94 (28,9)
	3 punkty, n (%)	442 (68,0)	231 (71,1)
Wysokie stężenie CRP ^{***} , mediana (IQR) [mg/l]		3,4 (1,2; 8,6)/ N=638	4,0 (1,2; 9,5)/ N=318
Stężenie kalprotektyny w kale ^{^^} , mediana (IQR) [µg/g]		1 530,0 (592,0; 3 196,0)/ N=602	1 624,0 (601,0; 3 493,0)/ N=302
Stosowane leczenie, n (%)	Leki immunosupresyjne	108 (16,6)	53 (16,3)
	Aminosalicylany	475 (73,1)	238 (73,2)
	Kortykosteroidy	236 (36,3)	112 (34,5)
Rodzaj odpowiedzi na leczenie w wywiadzie, n (%)	Niewystarczająca odpowiedź na zaawansowane terapie ^{^^^ #}	333 (51,2)	170 (52,3)
	Niewystarczająca odpowiedź na niezaawansowane terapie [#]	317 (48,8)	155 (47,7)
Niewystarczająca odpowiedź na zaawansowane leczenie [#] , n (%)	0 terapii	317 (48,8)	155 (47,7)
	1 terapie	153 (23,5)	80 (24,6)
	2 terapie	112 (17,2)	55 (16,9)
	>2 terapie	68 (10,5)	35 (10,8)
Niewystarczająca odpowiedź na terapię anty-TNF [#] , n (%)	0 terapii	48 (14,4)/ N=333	28 (16,5)/ N=170
	1 terapie	209 (62,8)/ N=333	112 (65,9)/ N=170
	2 terapie	68 (20,4)/ N=333	22 (12,9)/ N=170
	>2 terapie	8 (2,4)/ N=333	8 (4,7)/ N=170
Brak objawów ze strony układu pokarmowego, n (%)	Brak pilnej potrzeby wypróżnienia	47 (7,2)	30 (9,2 ^{\$})
	Brak bólu brzucha	47 (7,2)	32 (9,8 ^{\$\$})
	Brak parcia (ang. <i>tenesmus</i>)	84 (12,9 ^{##})	42 (12,9 ^{##})
	Brak nocnych wypróżnień	191 (29,4 ^{###})	82 (25,2 ^{\$\$\$})
Badanie COMMAND (leczenie podtrzymujące)			
Parametr		RYZ 180 mg s.c. Q8W	
Liczba chorych		179	

INSPIRE, COMMAND (Louis 2024)		
Mężczyźni, n (%)		105 (58,7)
Wiek, średnia (SD) [lata]		40,9 (14,7)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		24,9 (5,4)/ N=117
Rasa*, n (%)	Biała	139 (77,7)
	Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski	0 (0,0)
	Azjaci	36 (20,1)
	Czarna lub Afroamerykanie	4 (2,2)
	Rdzenni mieszkańcy Hawajów lub innych wysp Pacyfiku	0 (0,0)
	Wielorasowość**	0 (0,0)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpańskie lub latynoskie	19 (10,6)
	Inne	160 (89,4)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		8,5 (7,4)
Lokalizacja i rozległość choroby, n (%)	Lewa strona	84 (46,9)
	Rozległe zapalenie jelita grubego lub pancolitis^	94 (52,5)
	Ograniczona do odbytnicy	1 (0,6)
Wynik w zmodyfikowanej skali Mayo	Średnia (SD)	7,2 (1,2)
	≤ 7 punktów, n (%)	102 (57,0)
	> 7 punktów, n (%)	77 (43,0)
Wynik w domenie endoskopowej	Średnia (SD)	2,7 (0,4)
	2 punkty, n (%)	47 (26,3)
	3 punkty, n (%)	132 (73,7)
Stężenie CRP***, mediana (IQR) [mg/l]		4,7 (1,5; 13,6)/ N=177
Stężenie kalprotektyny w kale^^, mediana (IQR) [µg/g]		1 605,0 (611,0; 3 180,0)/ N=151
Stosowane leczenie, n (%)	Leki immunosupresyjne	35 (19,6)
	Aminosalicylany	119 (66,5)
	Kortykosteroidy	74 (41,3)
Rodzaj odpowiedzi na leczenie w wywiadzie, n (%)	Niewystarczająca odpowiedź na zaawansowane terapie^^^ #	134 (74,9)
	Niewystarczająca odpowiedź na niezaawansowane terapie#	45 (25,1)
Niewystarczająca odpowiedź na zaawansowane leczenie#, n (%)	0 terapii	45 (25,1)
	1 terapie	52 (29,1)
	2 terapie	44 (24,6)
	>2 terapie	38 (21,2)
0 terapii		11 (8,2)/ N=134

INSPIRE, COMMAND (Louis 2024)		
Niewystarczająca odpowiedź na terapię anti-TNF [#] , n (%)	1 terapie	71 (53,0)/ N=134
	2 terapie	50 (37,3)/ N=134
	>2 terapie	2 (1,5)/ N=134
Brak objawów ze strony układu pokarmowego, n (%)	Brak pilnej potrzeby wypróżnienia	97 (55,1)/ N=176
	Brak bólu brzucha	87 (50,0)/ N=174
	Brak parcia (ang. <i>tenesmus</i>)	37 (57,8)/ N=64
	Brak nocnych wypróżnień	43 (78,2)/ N=55
Wynik zmodyfikowanej skali Mayo, średnia (SD)		3,1 (1,6)/ N=177
Wynik endoskopowy, średnia (SD)		1,9 (1,0)/ N=177
Remisja kliniczna w czasie rozpoczęcia leczenia, n (%)		44 (24,6\$\$\$\$)
Poprawa endoskopowa w czasie rozpoczęcia leczenia, n (%)		61 (34,1)
Stężenie CRP w czasie rozpoczęcia badania, mediana (zakres) [mg/l]		2,3 (0,2; 40,4)
Stężenie kalprotektyny, mediana (zakres) [µg/g]		366 (30; 8 466)
Stosowanie kortykosteroidów, n (%)		67 (37,4)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: <u>Badanie INSPIRE, leczenie indukcyjne</u> Chorzy przypisani do aktywnego leczenia otrzymali 1 200 mg RYZ i.v. Q4W w tyg. 0., 4. i 8. podawane w infuzji w czasie ok. 2 godz. <u>Badanie COMMAND, leczenie podtrzymujące</u> Chorzy, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną po 12 lub 24 tyg. leczenia indukcyjnego RYZ, losowo przydzieleni do aktywnej grupy leczenia, stosowali: • 180 mg RYZ s.c. Q8W przez 52 tygodnie, lub; • 360 mg RYZ s.c. Q8W przez 52 tygodnie^{&}. W przypadku utraty odpowiedzi klinicznej, chorzy z każdej grupy mogli otrzymać niezaślepienie leczenie RYZ, będące terapią ratunkową: pojedyncza dawka RYZ 1 200 mg lub 1 800 mg i.v., a następnie RYZ 360 mg s.c. Q8W. Interwencja kontrolna: <u>Badanie INSPIRE, leczenie indukcyjne</u> Chorzy przypisani do leczenia kontrolnego otrzymywali PLC i.v. w tyg. 0., 4. i 8. podawane w infuzji w czasie ok. 2 godz. <u>Badanie COMMAND, leczenie podtrzymujące</u> Chorzy, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną po 12 tyg. leczenia indukcyjnego RYZ, losowo przydzieleni do grupy kontrolnej, stosowali PLC^{&} s.c. Q8W Leczenie wspomagające: w badaniu fazy indukcji chorzy przyjmujący stabilne dawki kortykosteroidów, aminosalicylanów lub leków immunomodulujących na początku badania kontynuowali te terapie przez cały czas trwania badania. W badaniu fazy podtrzymania chorzy stosujący terapię kortykosteroidami musieli rozpocząć redukcję dawki i odstawić kortykosteroidy do 8. tygodnia badania. Terapia kortykosteroidami mogła zostać wznowiona przy utracie satysfakcjonującej odpowiedzi na terapię zgodnie z decyzją badacza.		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • remisja kliniczna; • odpowiedź kliniczna; • gojenie endoskopowe; • remisja endoskopowa; • histologiczno-endoskopowe gojenie błony śluzowej; • remisja w zakresie histologiczno-endoskopowego gojenia błony śluzowej;		

INSPIRE, COMMAND (Louis 2024)

- remisja histologiczna;
- objawy choroby;
- stężenie biomarkerów zapalnych;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- „opowieści chorych” (ang. „*patient narratives*”);
- wyniki dotyczące farmakokinetyki oraz immunogenności;
- dla grup stosujących dawkowanie RYZ niezgodne z zapisami *ChPL Skyrizi*®.

KOMENTARZ

[&]utrata chorych oraz opis interwencji w grupach RYZ 360 mg s.c. Q8W oraz PLC została opisana poglądowo, jednak w związku z niezgodnością z zapisami *ChPL Skyrizi*® nie uwzględniono jej w dalszych częściach analizy, w tym w opisie danych demograficznych oraz w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa terapii

*chorzy mieli możliwość wybrania więcej niż jednej kategorii

**≥2 wybrane rasy

***zakres referencyjny: 0-10 mg/l

^zapalenie obejmujące całe jelito grube

^^zakres referencyjny: <50 µg/g

^^^w skład terapii zaawansowanych wchodziły: INF, ADA, GOL, WED, TOF, FIL, UPA, OZA

#niewystarczającą odpowiedź definiowano jako brak reakcji na leczenie lub wystąpienie nieakceptowalnych działań niepożądanych związanych z zastosowaną terapią

##w publikacji podano odsetek 13,2%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

###w publikacji podano odsetek 30,0%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

\$w publikacji podano odsetek 9,3%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

\$\$w publikacji podano odsetek 9,9%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

\$\$\$w publikacji podano odsetek 25,8%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

\$\$\$\$w publikacji podano odsetek 24,7%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

Skróty: NChZJ – nieswoiste choroby zapalne jelit; TNF – czynnik martwicy nowotworów

[REDACTED]

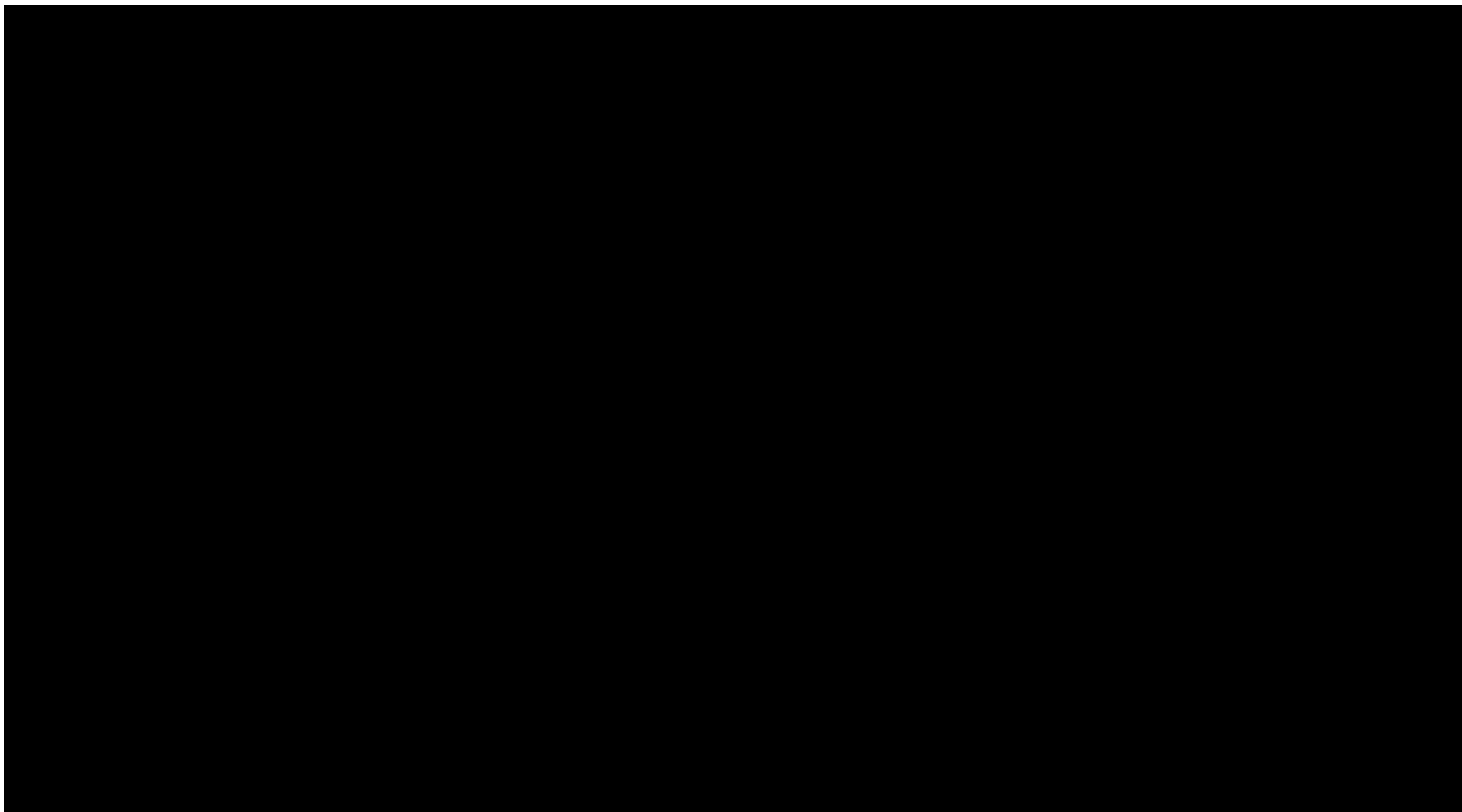
[REDACTED]

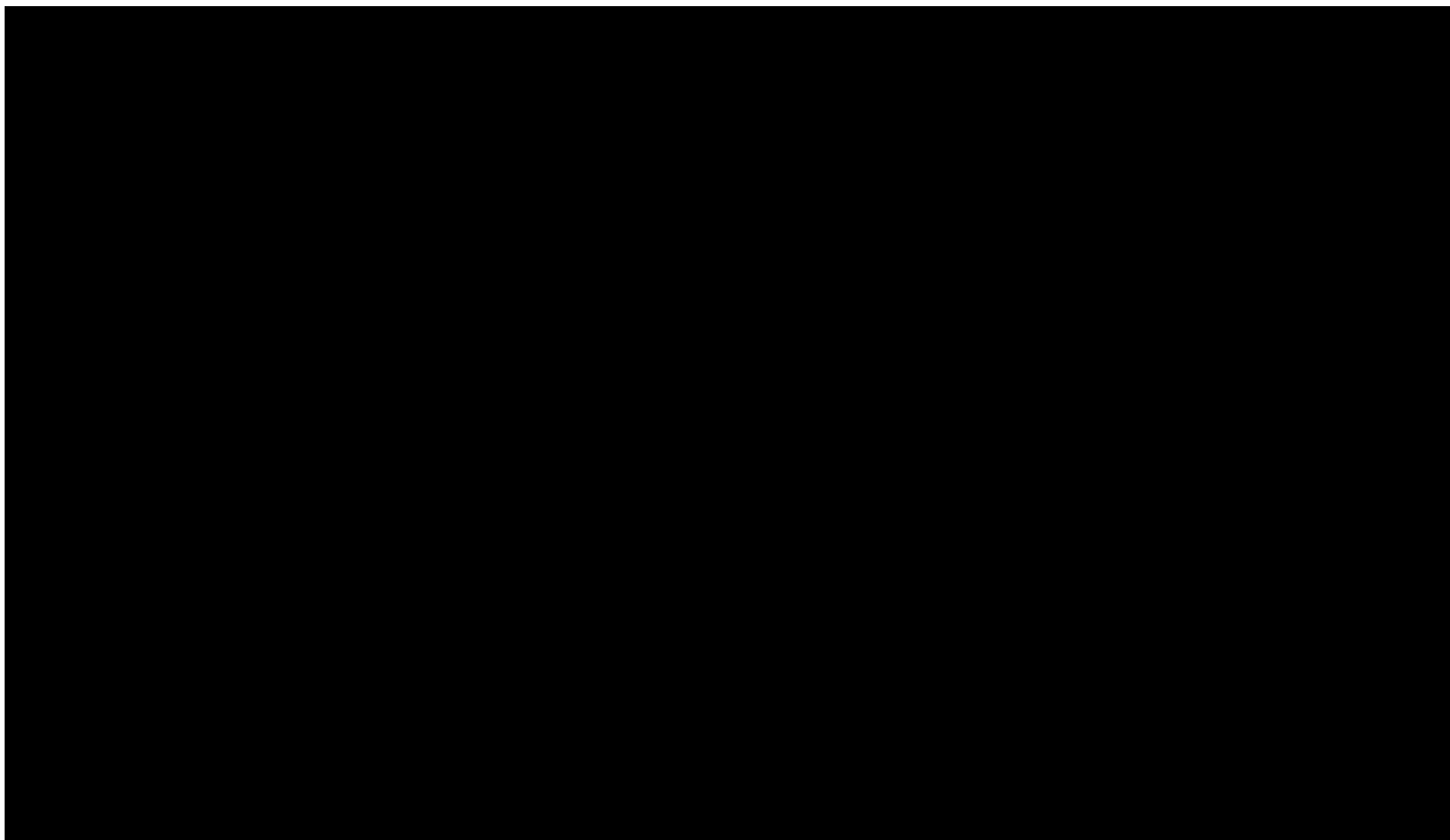
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





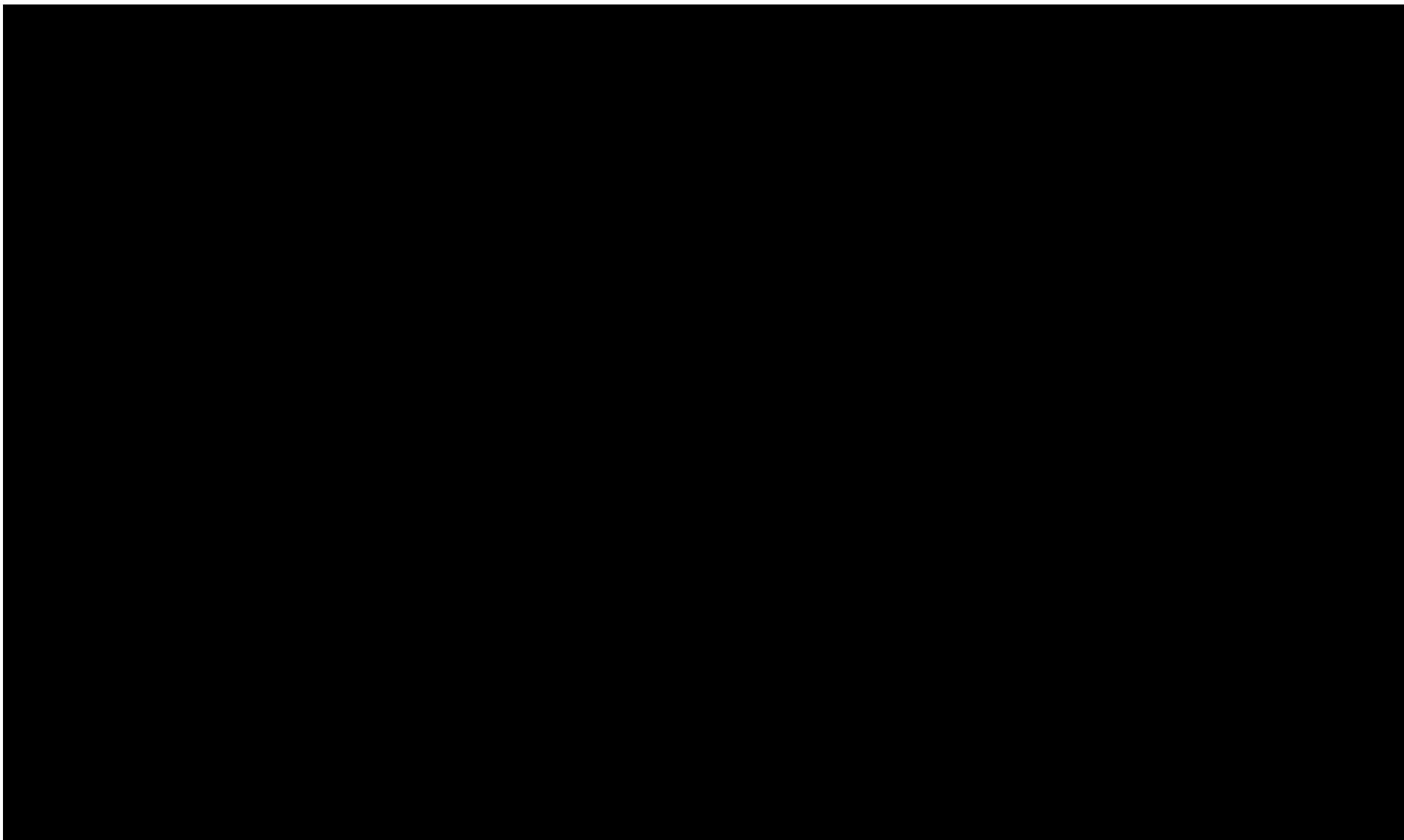


[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

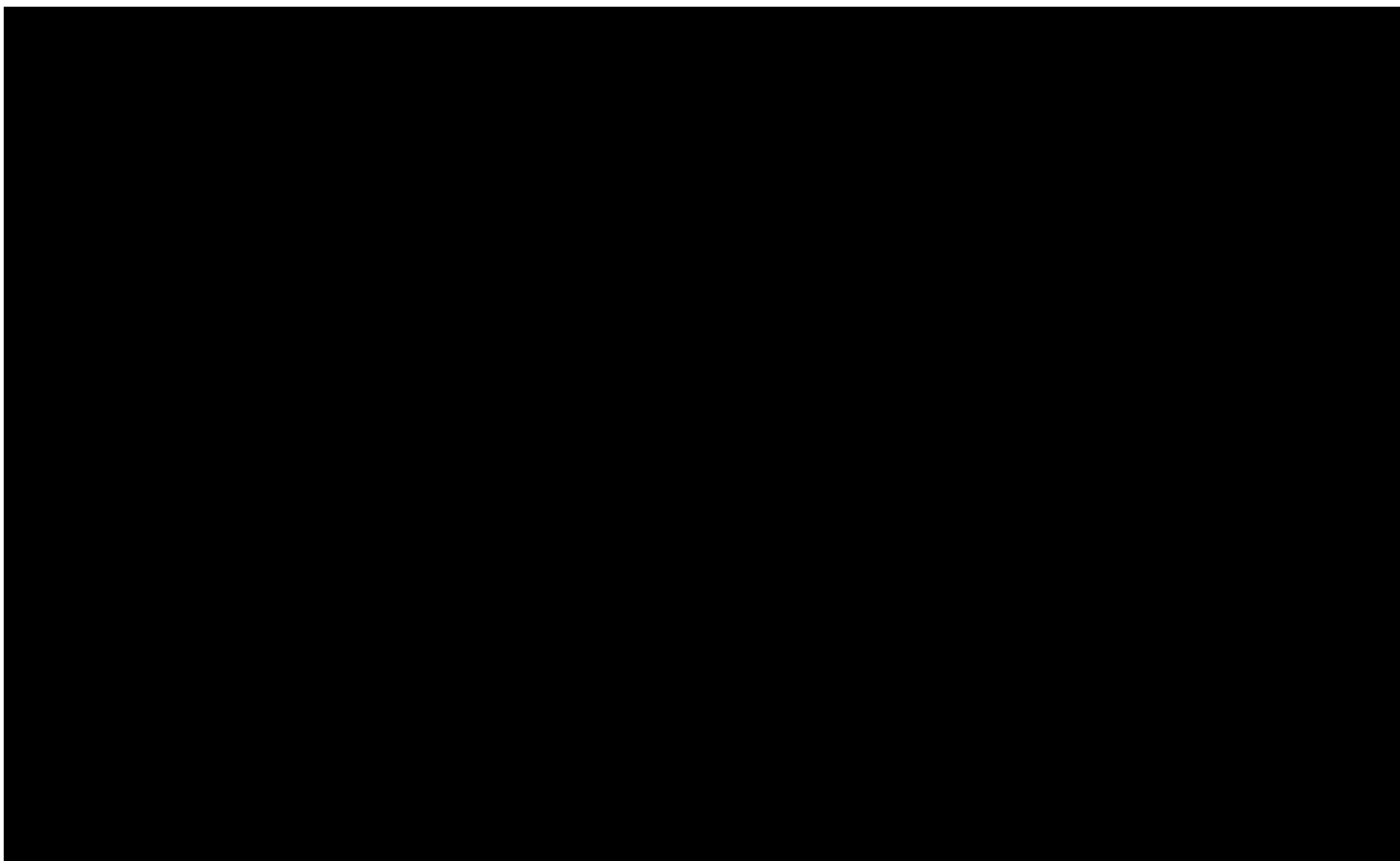


[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



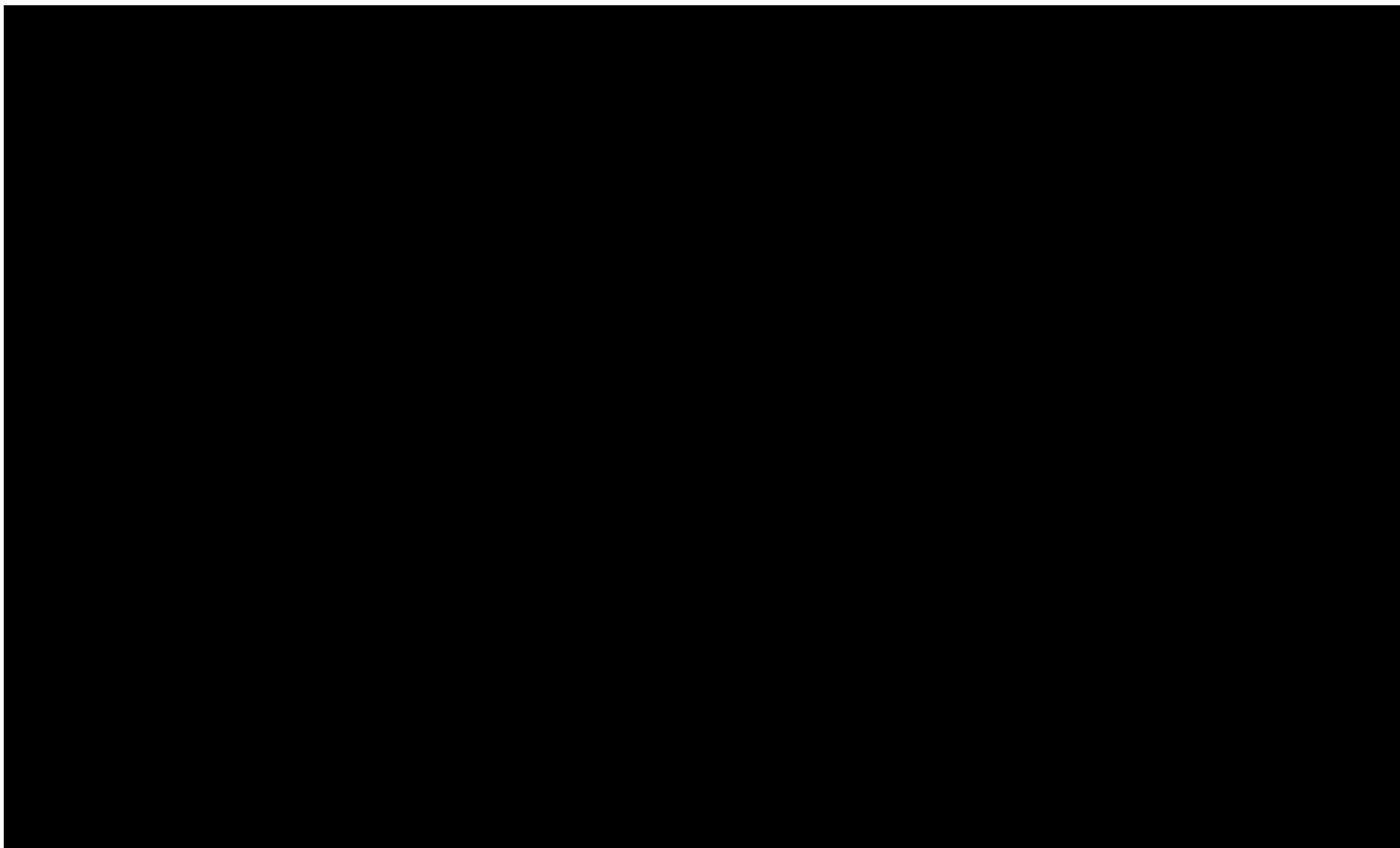


[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

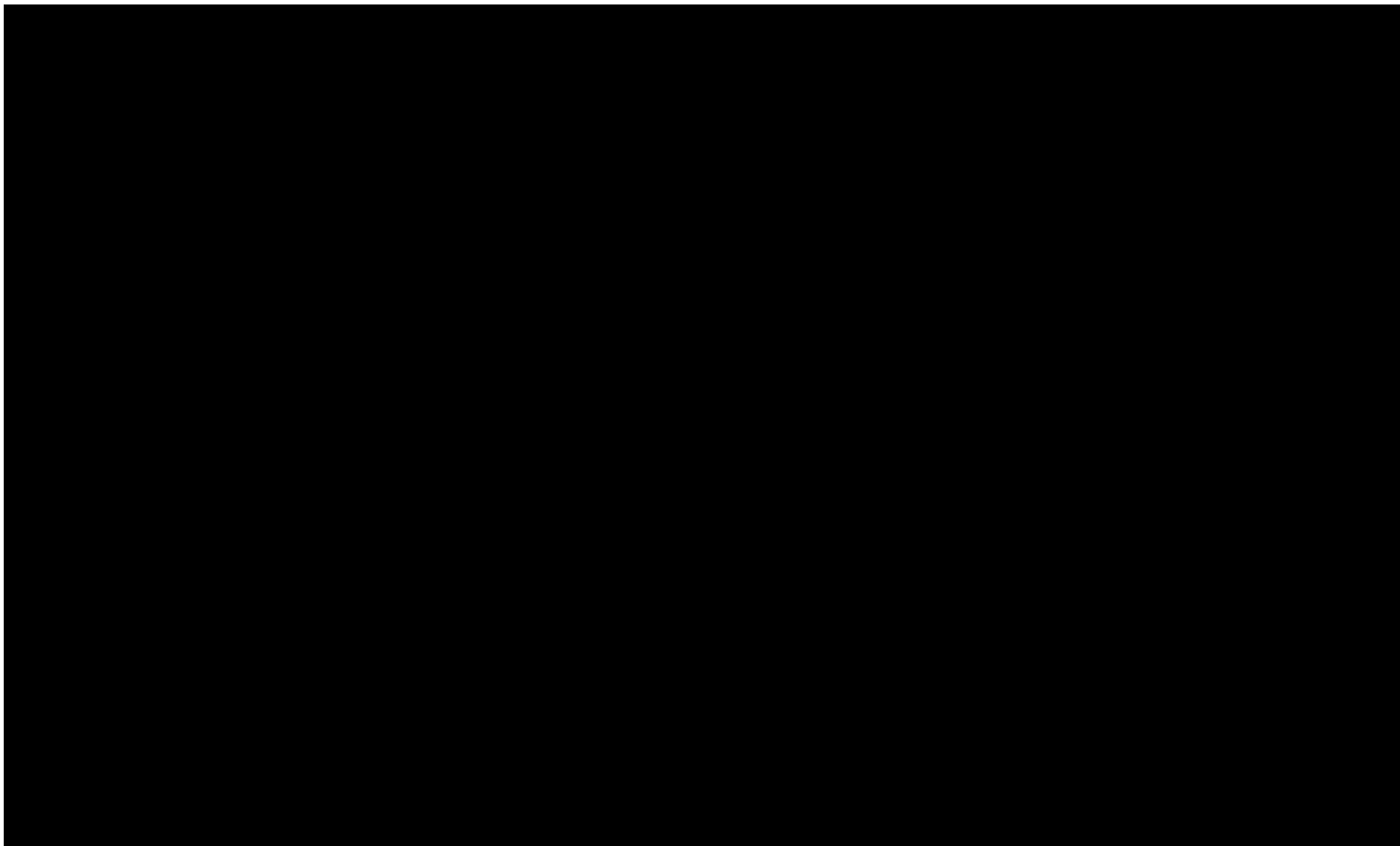
[REDACTED]

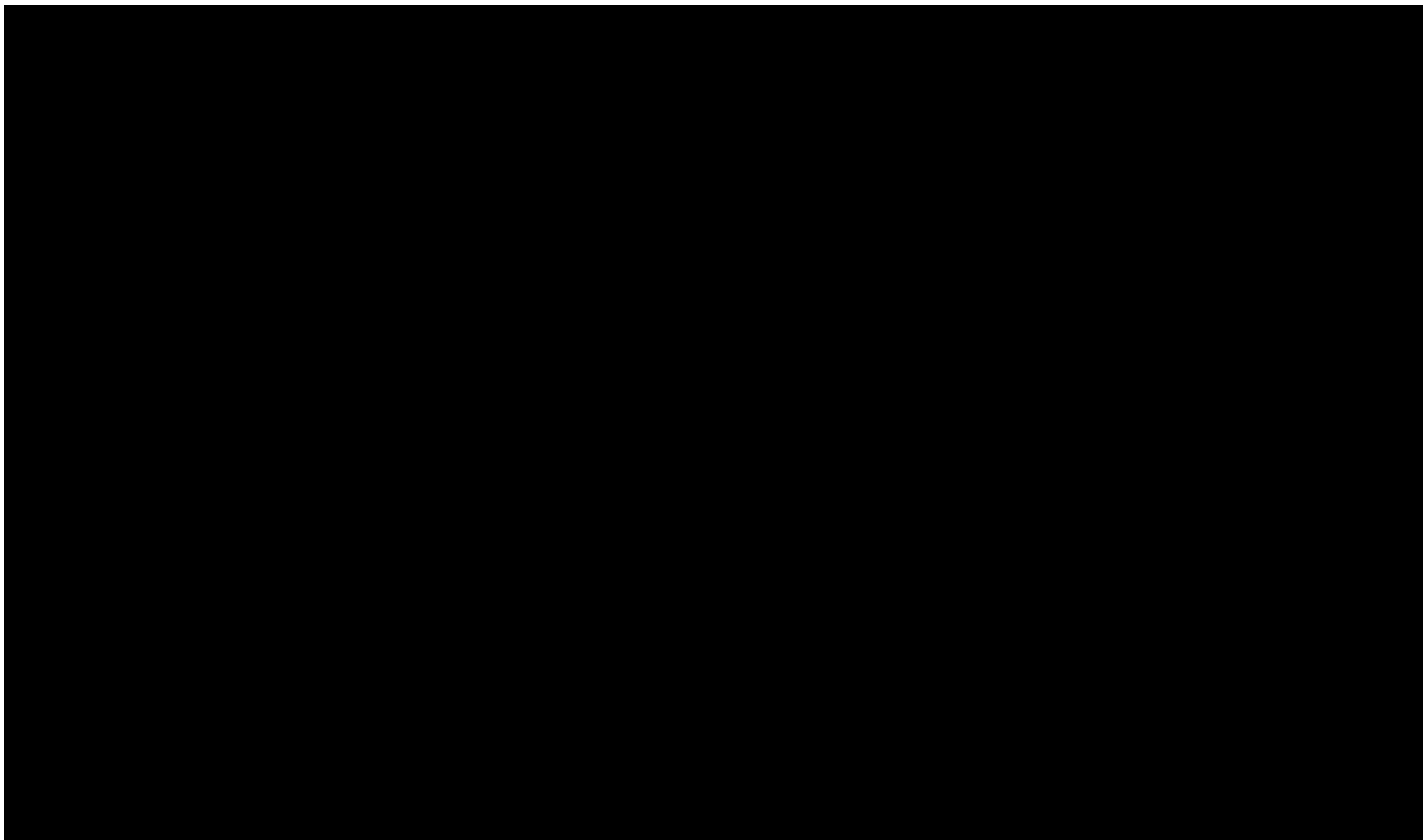




[Redacted text block]

[Redacted text block]







12.9.3. Ocena jakości informacji

12.9.3.1. Badania dla ryzankizumabu

Tabela 92.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: tak, prawdopodobnie tak, nie, prawdopodobnie nie, b/d, n/d)	INSPIRE	COMMAND
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)			
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?	TAK	TAK
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?	TAK	TAK
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?	NIE	NIE
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i>)			
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?	NIE	NIE
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?	NIE	NIE
2.3	Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak lub b/d Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?	n/d	n/d
2.4	Jeśli w 2.3 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?	n/d	n/d
2.5	Jeśli w 2.4 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak lub b/d Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?	n/d	n/d
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?	TAK	TAK
2.7	Jeśli w 2.6 odpowiedź Nie lub Prawdopodobnie nie lub b/d Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?	n/d	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i>)			

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: tak, prawdopodobnie tak, nie, prawdopodobnie nie, b/d, n/d)	INSPIRE	COMMAND
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?	TAK	TAK
3.2	<i>Jeśli w 3.1 odpowiedź Nie lub Prawdopodobnie nie lub b/d</i> Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?	n/d	n/d
3.3	<i>Jeśli w 3.2 odpowiedź Nie lub Prawdopodobnie nie</i> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	n/d	n/d
3.4	<i>Jeśli w 3.3 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?	n/d	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i>)			
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?	NIE	NIE
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?	NIE	NIE
4.3	<i>Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź Nie lub Prawdopodobnie nie lub b/d</i> Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?	NIE	NIE
4.4	<i>Jeśli w 4.3 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d	n/d
4.5	<i>Jeśli w 4.4 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)			
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezaślepionych danych końcowych?	TAK	TAK
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?	NIE	NIE
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?	NIE	NIE
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Ogólna ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko

*przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana (domena przypisania do interwencji czy przestrzegania

interwencji) w zależności od celów przeglądu. Domena oceniająca efekt przestrzegania interwencji (ang. *adhering*) powinna zostać wybrana do oceny jedynie w przypadku zidentyfikowania co najmniej 1 z następujących błędów:

- zastosowanie interwencji niezgodnej z protokołem;
- niepowodzenie w zastosowaniu przypisanej interwencji mogące mieć wpływ na wyniki;
- nieprzestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych).

Kryteria do ogólnej oceny RoB:

Niskie ryzyko → niskie we wszystkich analizowanych domenach

Umiarkowane ryzyko → umiarkowane przynajmniej w jednej z ocenianych domen

Wysokie ryzyko → wysokie przynajmniej w jednej domenie lub umiarkowane w wielu domenach, co znacząco obniża poziom ufności badania

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



12.10. Skale oceny jakości badań

Tabela 95.
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 96.
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 Nie ma zastosowania
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 Nie ma zastosowania
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 Nie ma zastosowania
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 97.
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 98.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: Tak, Prawdopodobnie tak), Nie, Prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)				
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?			
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?			
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?			
Ocena RoB				
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i>)				
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?			
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?			
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?			
2.4	<i>Jeśli w 2.3 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak</i> Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?			

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: Tak, Prawdopodobnie tak), Nie, Prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3
2.5	<i>Jeśli w 2.4 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?			
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?			
2.7	<i>Jeśli w 2.6 odpowiedź Nie lub Prawdopodobnie nie lub b/d</i> Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?			
Ocena RoB				
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przestrzegania interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of adhering to intervention, 'per protocol' effect]</i>)				
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?			
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?			
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy istotne interwencje poza protokołem były zrównoważone w grupach?			
2.4	Czy wystąpiły błędy we wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na wynik?			
2.5	Czy doszło do nieprzestrzegania przypisanego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki?			
2.6	<i>Jeśli w 2,3 odpowiedź Nie, Prawdopodobnie nie lub b/d lub jeśli w 2.4 albo 2.5 Tak, Prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy przeprowadzono odpowiednią analizę w celu oszacowania efektu stosowania się do interwencji?			
Ocena RoB				
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i>)				
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?			
3.2	<i>Jeśli w 3.1 odpowiedź Nie lub Prawdopodobnie nie lub b/d</i> Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?			
3.3	<i>Jeśli w 3.2 odpowiedź Nie lub Prawdopodobnie nie</i>			

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: Tak, Prawdopodobnie tak), Nie, Prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3
	Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?			
3.4	<i>Jeśli w 3.3 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?			
Ocena RoB				
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i>)				
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?			
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?			
4.3	<i>Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź Nie lub Prawdopodobnie nie lub b/d</i> Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?			
4.4	<i>Jeśli w 4.3 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?			
4.5	<i>Jeśli w 4.4 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?			
Ocena RoB				
Błąd systematyczny związany ze stronicznym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)				
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezasłепionych danych końcowych?			
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?			
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?			
Ocena RoB				
Ogólna ocena RoB				

Źródło: Sterne 2019

*przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana (domena przypisania do interwencji czy przestrzegania interwencji) w zależności od celów przeglądu. Domena oceniająca efekt przestrzegania interwencji (ang. *adhering*) powinna zostać wybrana do oceny jedynie w przypadku zidentyfikowania co najmniej 1 z następujących błędów:

- zastosowanie interwencji niezgodnej z protokołem;
- niepowodzenie w zastosowaniu przypisanej interwencji mogące mieć wpływ na wyniki;
- nie przestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych).

Tabela 99.

Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

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

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

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

³ Kontrolowana próba kliniczna;

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

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

12.11. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 100.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			

Tabela 101.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

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

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

Tabela 102.

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: - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną interwencją; - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; - metodyki badań	Tak, rozdział 3
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i interwencji	Tak, rozdział 3.8.1
3.	Porównanie z refundowanymi interwencjami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej interwencji opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdział 6
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.8.2
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, załącznik 12.4 i 12.5
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 3.7.3
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od interwencji opcjonalnej	Tak, załącznik 12.9
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do interwencji	
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	

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)
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 4, 5 i 6
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, rozdziały 7 i 8

13. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	26
.....	...35
Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy	44
Tabela 4. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	49
Tabela 5. Szczegółowa charakterystyka analizy statystycznej przeprowadzonej w ramach badań <i>INSPIRE</i> oraz <i>COMMAND</i>	55
Tabela 6. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	61
Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2.0)	63
Tabela 8. Remisja kliniczna – faza indukcji.....	68
Tabela 9. Odpowiedź kliniczna – faza indukcji.....	69
Tabela 10. Histologiczne i endoskopowe punkty końcowe – faza indukcji	71
Tabela 11. Objawy WZJG – faza indukcji	73
Tabela 12. Zmiana częstości/nasilenia objawów – faza indukcji	75
Tabela 13. Ocena jakości życia według kwestionariusza IBDQ – faza indukcji	77
Tabela 14. Zmiana stężenia biomarkerów – faza indukcji.....	78
Tabela 15. Hospitalizacje związane z WZJG – faza indukcji.....	79
Tabela 16. Remisja kliniczna – faza podtrzymania	81
Tabela 17. Odpowiedź kliniczna – faza podtrzymania	82

Tabela 18. Histologiczne i endoskopowe punkty końcowe – faza podtrzymania.....	83
Tabela 19. Objawy WZJG – faza podtrzymania.....	85
Tabela 20. Zmiana częstości/nasilenia objawów – faza podtrzymania.....	86
Tabela 21. Ocena jakości życia w kwestionariuszu IBDQ – faza podtrzymania	87
Tabela 22. Zmiana stężenia biomarkerów – faza podtrzymania.	88
Tabela 23. Hospitalizacje związane z WZJG – faza podtrzymania	89
Tabela 24. Przerwanie stosowania GKS – faza podtrzymania	89
Tabela 25. Zgony – faza indukcji	91
Tabela 26. Ciężkie zdarzenia niepożądane – faza indukcji.....	92
Tabela 27. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – faza indukcji	94
Tabela 28. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania – faza indukcji*.....	96
Tabela 29. Zdarzenia niepożądane – faza indukcji	99
Tabela 30. Zgony – faza podtrzymania.....	101
Tabela 31. Ciężkie zdarzenia niepożądane – faza podtrzymania	102
Tabela 32. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – faza podtrzymania	102
Tabela 33. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania – faza podtrzymania* .	103
Tabela 34. Zdarzenia niepożądane – faza podtrzymania.....	104
.....	
.....	107
.....	
.....	108

	110
	113
	114
	116

Tabela 41. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych ryzankizumabem	123
---	-----

Tabela 42. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych ryzankizumabem	126
--	-----

Tabela 43. Podsumowanie pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności ryzankizumabu (faza indukcji i faza podtrzymania).....	130
---	-----

	132
--	-----

	133
--	-----

Tabela 46. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa ryzankizumabu (faza indukcji i faza podtrzymania).....	134
---	-----

	136
--	-----

Tabela 48. Remisja kliniczna – faza podtrzymania; zestawienie wyników.....	150
--	-----

Tabela 49. Histologiczne i endoskopowe punkty końcowe – faza podtrzymania; zestawienie wyników	150
--	-----

Tabela 50. Objawy WZJG – faza podtrzymania; zestawienie wyników	151
---	-----

Tabela 51. Zmiana częstości/nasilenia objawów – faza podtrzymania; zestawienie wyników	151
Tabela 52. Remisja IBDQ – faza podtrzymania	152
Tabela 53. Hospitalizacje związane z WZJG –faza podtrzymania*	152
Tabela 54. Remisja kliniczna – faza podtrzymania; zestawienie wyników.....	153
Tabela 55. Histologiczne i endoskopowe punkty końcowe – faza podtrzymania; zestawienie wyników	153
Tabela 56. Objawy WZJG – faza podtrzymania; zestawienie wyników	154
Tabela 57. Zmiana częstości/nasilenia objawów – faza podtrzymania; zestawienie wyników	154
Tabela 58. Remisja IBDQ – faza podtrzymania	155
Tabela 59. Hospitalizacje związane z WZJG –faza podtrzymania*	155
Tabela 60. Analiza bezpieczeństwa – faza podtrzymania, zestawienie wyników#	155
.....	162
.....	167
.....	174
.....	175
.....	176
.....	178
.....	180

.....	181
.....	182
.....	183
Tabela 71. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez Pubmed – RYZ.....	185
Tabela 72. Strategia wyszukiwania w bazie Embase przez Elsevier – RYZ.....	185
Tabela 73. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – RYZ.....	186
.....	186
.....	188
.....	189
.....	192
Tabela 78. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez Pubmed – RYZ, aktualizacja ...	194
Tabela 79. Strategia wyszukiwania w bazie Embase przez Elsevier – RYZ, aktualizacja przeglądu.....	194
Tabela 80. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – RYZ, aktualizacja przeglądu.....	195
.....	195
.....	197
.....	199
Tabela 84. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	201
Tabela 85. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy	202

Tabela 86. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	207
.....	216
.....	220
.....	222
.....	225
.....	227
Tabela 92. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2.0)	231
.....	234
.....	236
Tabela 95. Kryteria Cook.....	238
Tabela 96. Skala AMSTAR 2.....	238
Tabela 97. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	240
Tabela 98. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2.0)	240
Tabela 99. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	243
Tabela 100. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	244
Tabela 101. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	244
Tabela 102. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	245

Tabela 103. Powody wykluczenia badań dla ryzankiumabu na podstawie ich pełnych tekstów	258
--	-----

Tabela 104. Powody wykluczenia badań dla ryzankiumabu na podstawie ich pełnych tekstów – aktualizacja przeglądu	258
---	-----

.....	260
-------	-----

.....	261
-------	-----

14. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	30
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – aktualizacja przeglądu dla interwencji (luty 2026 r.).....	32
	
	37
	
	39
Rysunek 5. Schemat badania <i>INSPIRE</i> oraz badania <i>COMMAND</i>	42
Rysunek 6. Procedura testowania wielokrotnego w badaniu <i>INSPIRE</i>	58
Rysunek 7. Procedura testowania wielokrotnego w badaniu <i>COMMAND</i>	59
Rysunek 8. Remisja kliniczna – wyniki w podgrupach, faza indukcji.....	145
Rysunek 9. Remisja kliniczna – wyniki w podgrupach, faza indukcji – ciąg dalszy.....	146
Rysunek 10. Odsetek chorych osiągających odpowiedź kliniczną – faza indukcji.....	147
Rysunek 11. Objawy WZJG oceniane przez chorych, którzy zgłaszali ich obecność na początku badania – faza indukcji	148
Rysunek 12. Biomarkery stanu zapalnego – zmiana względem wartości początkowych, faza indukcji.....	149
Rysunek 13. Objawy WZJG oceniane przez chorych, którzy zgłaszali ich obecność na początku badania – faza podtrzymania.....	157
Rysunek 14. Biomarkery stanu zapalnego – zmiana względem wartości początkowych, faza podtrzymania	158
Rysunek 15. Przerwanie stosowania GKS – faza podtrzymania*	159

Rysunek 16. Odsetek chorych osiągających remisję histologiczną – faza indukcji i faza podtrzymania160

.....171

15. Bibliografia

15.1. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego wg PRISMA

15.1.1. SLR dla ryzankizumabu

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Opracowania wtórne włączone do analizy	
Ananthakrishnan 2024	Ananthakrishnan A.N., Murad M.H., Scott F.I., i in. Comparative Efficacy of Advanced Therapies for Management of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: 2024 American Gastroenterological Association Evidence Synthesis. Gastroenterology. 2024;167(7):1460-1482.
Mademlis 2025	Mademlis C., Katoula A., Koufakis T. i in., Efficacy of Biologic Agents and Small Molecules for Endoscopic Improvement and Mucosal Healing in Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis, J. Clin. Med. 2025; 14(5789):1-17
Patel 2026	Patel P., Belesiotis P., Rai N.S. i in., Meta-Analysis: Improvement of Bowel Urgency With Advanced Therapies for Inflammatory Bowel Disease, Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2026; 63:452–467
Sawaf 2025	Sawaf B., Al Hayek M., Kassem A. i in., Interleukin 12/23 and interleukin 23 inhibitors for moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis, Annals of Gastroenterology 2025; 38(6):648-660
Shehab 2025	Shehab M., Alrashed F., Alsayegh A., i in. Comparative Efficacy of Biologics and Small Molecule in Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2025;23(2):250-262.
Badania pierwotne włączone do analizy	
Louis 2024	Louis E, Schreiber S, Panaccione R, i in.; INSPIRE and COMMAND Study Group. Risankizumab for Ulcerative Colitis: Two Randomized Clinical Trials. JAMA. 2024 Sep 17;332(11):881-897. Erratum in: JAMA. 2024 Nov 19;332(19):1676. doi: 10.1001/jama.2024.21794.
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports 2026	European database of suspected adverse drug reaction reports, https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages (data dostępu: 19.02.2026 r.)
ChPL Skyrizi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Skyrizi®
EMA EPAR 2024	EMA, Assessment report Skyrizi, International non-proprietary name: Risankizumab, Procedure No. EMEA/H/C/004759/X/0043/G,

Odwołanie	Opis bibliograficzny
EMA RMP 2025	AbbVie, EU Risk Management Plan for Skyrizi® (Risankizumab), Version 6.1; 20.05.2025
FDA 2025	Food and Drug Administration, Highlights of prescribing information. SKYRIZI® (risankizumab-rzaa) injection, for subcutaneous or intravenous use
WHO UMC 2026	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, https://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 19.02.2026 r.)

[Redacted]

[Redacted]

15.2. SLR dla interwencji – aktualizacja

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Opracowania wtórne włączone do analizy	
Mademlis 2025	Mademlis C., Katsoula A., Koufakis T., i in. Efficacy of Biologic Agents and Small Molecules for Endoscopic Improvement and Mucosal Healing in Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2025 Aug 15;14(16):1-17
Patel 2026	Patel P., Belesiotis P., Rai N.S., i in. Meta-Analysis: Improvement of Bowel Urgency With Advanced Therapies for Inflammatory Bowel Disease. Aliment Pharmacol Ther. 2026 Feb;63(4):452-467.
Sawaf 2025	Sawaf B., Hayek M.A., Kassem A., i in. Interleukin 12/23 and interleukin 23 inhibitors for moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. Ann Gastroenterol. 2025 Nov-Dec;38(6):648-660.

[Redacted]

[Redacted]

15.4. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego wg PRISMA

15.4.1. SLR dla ryzankizumabu

Tabela 103.

Powody wykluczenia badań dla ryzankizumabu na podstawie ich pełnych tekstów

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Atreya 2025 ab konf	Niewłaściwa interwencja	W abstrakcie przedstawiono dane z otwartego przedłużenia badania dla wszystkich chorych otrzymujących RYZ w dawce 180 mg i 360 mg s.c., niezależnie od wcześniejszego schematu leczenia. W związku z tym część chorych zakwalifikowanych do grupy 180 mg RYZ mogła wcześniej otrzymywać dawkę 360 mg s.c. po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne, co jest niezgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku. Nie są dostępne dane dla podgrupy zgodnej z zapisami ChPL Skyrizi®.	Atreya R., Louis E., Loftus Jr. E.V., i in., DOP014 Efficacy and safety up to 3 years of risankizumab maintenance treatment in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: interim results from phase 3 COMMAND open-label extension study, Journal of Crohn's and Colitis t. 19 nr Supplement_1 (2025).

15.4.2. Aktualizacja SLR dla ryzankizumabu

Tabela 104.

Powody wykluczenia badań dla ryzankizumabu na podstawie ich pełnych tekstów – aktualizacja przeglądu

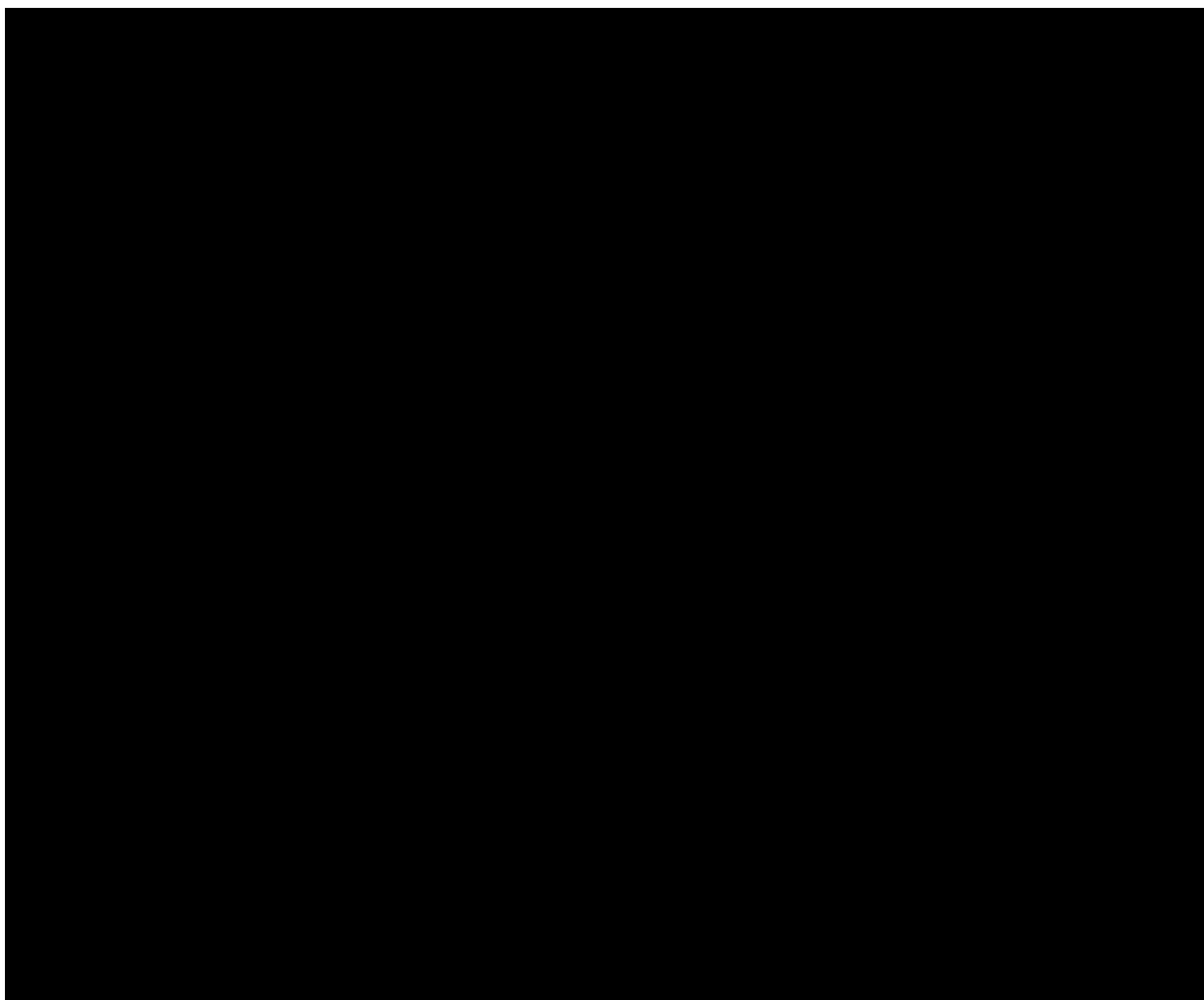
Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Amin 2025	Niewłaściwa interwencja	Opracowanie wtórne. Wnioski przedstawione dla całej grupy leków, obejmującej także RYZ. Brak wniosków wyłącznie dla RYZ.	Amin H.M., Hasan S., Abukhater R., i in. Safety and efficacy of IL-23 inhibitors in patients with moderate to severe ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Colorectal Dis. 2025 Dec 30;41(1):1.
Axelrad 2026	Niewłaściwa populacja	Badanie RWE. Nie przedstawiono charakterystyki chorych dla populacji WZJG. Brak informacji o tym, jakiej fazy leczenia dotyczą wyniki (faza indukcji/ podtrzymania). Badanie przeprowadzono w celu porównania wyników w populacji WZJG vs populacja zdrowa, co nie	Axelrad J., Forss A., Söderling J., i in. Risk of serious infections in patients with inflammatory bowel disease treated with biologic and small molecule therapies: a nationwide cohort study. J Crohns Colitis. 2026 Feb 5;20(2):1-13

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		stanowi celu niniejszego raportu HTA.	
Choi 2025	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące zarządzania terapią w chorobach zapalnych jelit. Nie raportowano punktów końcowych dotyczących skuteczności czy bezpieczeństwa terapii RYZ. Niemal 93% chorych charakteryzowało się rozpoznaniem choroby Leśniowskiego-Crohna.	Choi D., Kametas M., Gianni J., i in. Leveraging interprofessional team-based care in an IBD clinic to transition patients from intravenous to subcutaneous risankizumab-rzaa. JACCP. 2025 Jul 6;8(8);682-687
He 2025	Niewłaściwa interwencja	Opracowanie wtórne. Wnioski przedstawione dla całej grupy leków, obejmującej także RYZ. Brak wniosków wyłącznie dla RYZ.	He M., Liang H., Sun L., Fan X.. Efficacy and safety of IL-23 inhibitors in the treatment of moderate to severe ulcerative colitis: a meta-analysis based on randomized controlled trials. Front Med (Lausanne). 2025 Dec 4;12:1-15
Jones 2025	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie pogładowe.	Jones J., Sandhu J., Jones K., i in. New Kids on the Block: IL-23 Inhibitors in IBD Management. Curr Gastroenterol Rep. 2025 Oct 22;27(1):68.
Mastridou 2025	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (brak kryteriów włączenia, charakterystyki badań pierwotnych oraz oceny jakości badań włączonych).	Mastoridou E.M., Fousekis F.S., Sakellariou X.M., i in. The Cardiovascular Effects of Inflammatory Bowel Disease Therapy with Biologics and Small Molecules: A Comprehensive Review. J Clin Med. 2025 Sep 14;14(18):6476
Peng 2025	Niewłaściwa metodyka	Zobrazowanie wielkości efektu w porównaniu do komparatorów aktualnie nierefundowanych, zatem uwzględnienie publikacji nie zmieniłoby wnioskowania	Peng X.Y., Du W., Miao J., i in. Efficacy and safety of IL-23p19 antagonists versus placebo in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Clin Pharm. 2025 Dec;47(6):1674-1687.
Quraishi 2025	Niewłaściwa interwencja	Brak wniosków przedstawionych dla RYZ stosowanego w populacji WZJG	Quraishi M.N., Alahmad M.A., Sharara A.I., i in. Utilisation and real-world effectiveness of advanced therapies for inflammatory bowel disease in Middle Eastern populations: a systematic review. BMJ Open Gastroenterol. 2025 Dec 1;12(1):1-9
Schreiber-Stainthorp 2025	Niewłaściwa populacja	W badaniu uwzględniono tylko 2 chorych na WZJG. Do badania włączano chorych, u których zwiększono częstość podawania RYZ w podtrzymaniu do co 4 tygodnie, co 6 tygodni lub co 7 tygodni. Zgodnie z zapisami wnioskowanego Programu lekowego podanie RYZ w fazie podtrzymania powinno mieć miejsce co 8 tygodni.	Schreiber-Stainthorp W., Faye A.S., Axelrad J.E., Efficacy of Risankizumab Dose Escalation Among Patients With Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2025 Nov 1;31(11):3225-3227.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

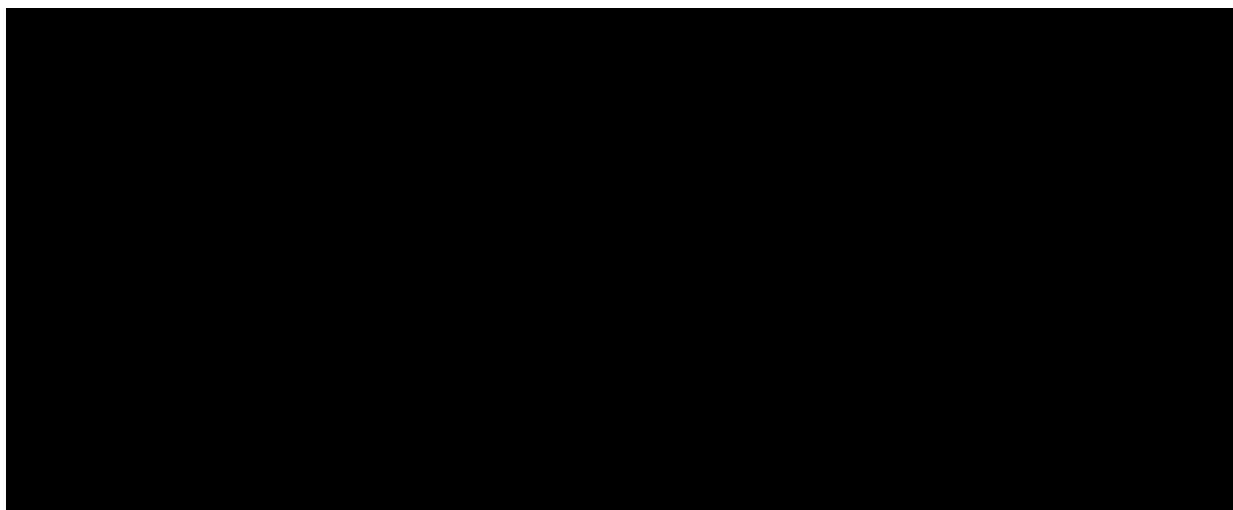


[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]



15.1. Pozostałe referencje bibliograficzne

Odwołanie	Opis bibliograficzny
ACG 2025	Rubin D.T., Ananthakrishnan A.N., Siegel C.A., i in., ACG Clinical Guideline Update: Ulcerative Colitis in Adults. Am J Gastroenterol. 2025;120(6):1187-1224. Published 2025 Jun 3.
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
APD Skyrizi®	Analiza problemu decyzyjnego, Skyrizi® (ryzankizumab) w leczeniu chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2025
BSG 2025	Moran G.W., Gordon M., Sinopoulou V., i in., British Society of Gastroenterology guidelines on inflammatory bowel disease in adults: 2025. Gut. 2025;74(Suppl 2):s1-s101. Published 2025 Jun 23
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)., Version 5.0.,Published: November 27, 2017 U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
Dubinsky 2022	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, Crohn's & Colitis 360 2022; 4:1–11
EMA 2018	European Medicines Agency (EMA). Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of ulcerative colitis. 2018.
Feagan 2023	Feagan B., Sands B., Sandborn W., Guselkumab plus golimumab combination therapy versus guselkumab or golimumab monotherapy in patients with ulcerative colitis (VEGA): a randomised, double-blind, controlled, phase 2, proof-of-concept trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023
Gonciarz 2017	Gonciarz M., Szkudłapski D., Mularczyk A., i in. Wytyczne postępowania z chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit w praktyce lekarza rodzinnego. Lekarz POZ. 2017;3(1):1-11.
Higgins 2024	Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J., i in. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated 2024). Cochrane, 2024. https://training.cochrane.org/handbook/current (data dostępu: 25.02.2026 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?, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
Jani 2004	Jani A.B., Myrianthopoulos L. Vijayakumar S. The application of number needed to treat (NNT) to clinical problems in radiotherapy. Cancer investigation, 2004, 22 (2): 262-270.

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Jani 2005	Jani A.B., Kao J., Heimann R. i in. Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: A utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys, 2005,61(3): 687-694
Lewis 2008	Lewis J., Chuai S., Nessel L., i in., Use of the Non-invasive Components of the Mayo Score to Assess Clinical Response in Ulcerative Colitis, Inflammatory Bowel Diseases 2008, 14(12):1660-1666.
Loftus 2023	Loftus E.V., Panés Jr. J., Lacerda A.P. i in., Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease, N Engl J Med 2023;388:1966-80.
Naegeli 2021	Naegeli A., 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. Crohns Colitis 360. 2021 Feb 23;3(1):otab007
NCT02435992	Safety and Efficacy Trial of RPC1063 for Moderate to Severe Ulcerative Colitis https://clinicaltrials.gov/study/NCT02435992 (data dostępu: 25.02.2026 r.)
NICE 2024	NICE. Developing NICE guidelines: the manual. NICE process and methods [PMG20]. Published: 31 October 2014, Last updated: 29 May 2024 https://www.nice.org.uk/process/pmg20 (data dostępu: 25.02.2026 r.)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r.
PRISMA 2020	PRISMA Statement, PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources, https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram (data dostępu: 25.02.2026 r.)
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 ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i 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, BMJ 2017;358:j4008
Sterne 2019	Sterne J.A.C., Savović J., Page M.J., i in., RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2019; 366: l4898 https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool (data dostępu: 25.02.2026 r.)
Subasinghe 2016	Subasinghe D., Navarathna N.M.M., Samarasekera D.N., Faecal incontinence and health related quality of life in inflammatory bowel disease patients: Findings from a tertiary care center in South Asia, World J Gastrointest Pharmacol Ther 2016 August 6; 7(3): 447-452
Torres 2025	Torres J., Panes J., Siegel C.A. i in., Symptom Resolution and Meaningful Improvement in Quality of Life With Risankizumab in Patients With Ulcerative Colitis: Post Hoc Analysis of the Randomized INSPIRE and COMMAND Studies, Am J Gastroenterol 2025; 00:1–9
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, Gastroenterology 2021, 160(5), 1570-1583.
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)

