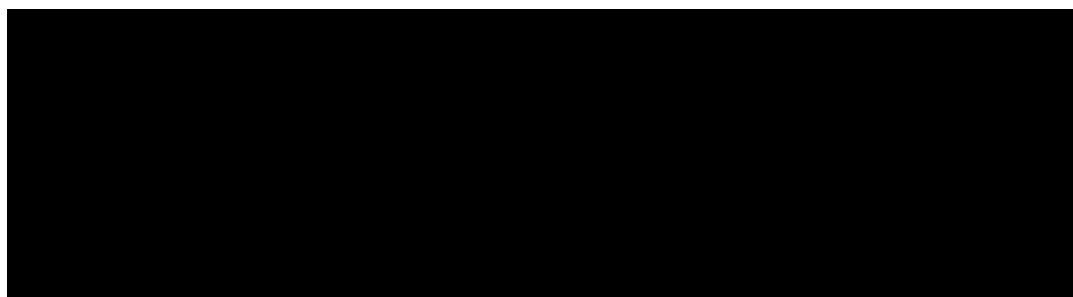


Humira® (adalimumab) w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Analiza efektywności klinicznej



Warszawa

Marzec 2015

Autorzy raportu:

[REDACTED]

Wkład pracy:

[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Abbvie Polska Sp. z o.o.
Market Access
Postępu 21 B
02-676 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]
Abbvie Polska Sp. z o.o.
Market Access
Postępu 21 B
02-676 Warszawa
[REDACTED]

Spis treści

Spis treści	5
Skróty i akronimy	13
Streszczenie	14
1 Analiza problemu decyzyjnego	17
1.1 Populacja	17
1.1.1 Definicja	17
1.1.2 Patogeneza i etiologia	17
1.1.3 Obraz kliniczny	18
1.1.4 Klasyfikacja	19
1.1.4.1 Skala Truelove’a i Wittsa	19
1.1.4.2 Skala Rachmilewicza	19
1.1.4.3 Skala Mayo	21
1.1.4.4 Skala UCDAI	22
1.1.5 Historia naturalna	22
1.1.6 Epidemiologia	23
1.1.7 Rozpoznanie i diagnostyka	27
1.1.8 Leczenie	28
1.1.8.1 Aminosalicylany	28
1.1.8.2 Kortykosteroidy	28
1.1.8.3 Leki immunosupresyjne	28
1.1.8.4 Leczenie chirurgiczne	28
1.1.8.5 Leki biologiczne	29
1.1.9 Leczenie WZJG w Polsce	29
1.1.10 Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG 32	
1.1.11 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych	41
1.1.11.1 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	41
1.1.11.2 Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych	41
1.2 Interwencja	43
1.2.1 Adalimumab	43



1.3	Komparatory.....	45
1.3.1	Uzasadnienie doboru komparatorów	45
1.3.2	Inflixymab.....	46
1.3.3	Golimumab	49
1.3.4	Wedolizumab.....	51
1.4	Oceniane punkty końcowe	53
2	Cel pracy	54
3	Metodyka.....	56
3.1	Metody poszukiwania badań klinicznych.....	56
3.1.1	Strategia.....	56
3.1.2	Kryteria włączenia do opracowania.....	57
3.1.3	Kryteria wyłączenia z opracowania.....	58
3.1.4	Strategia ekstrakcji danych.....	59
3.1.5	Ocena ryzyka błędu systematycznego i jakości badań.....	59
3.2	Strategia analizy badań.....	59
3.2.1	Skuteczność leczenia	59
3.2.2	Bezpieczeństwo leczenia.....	60
4	Wyniki przeglądu systematycznego	61
4.1	Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych.....	61
4.2	Opracowania wtórne	64
4.2.1	Danese 2014.....	64
4.2.2	Stidham 2014.....	66
4.2.3	Thorlund 2014.....	67
4.2.4	Song 2015	68
4.2.5	Yang 2015	69
4.2.6	Huang 2011	70
4.2.7	Fiorino 2011	71
4.2.8	Podsumowanie.....	71
4.3	Ocena ryzyka błędu systematycznego	72
5	Analiza wyników badań pierwotnych.....	76

5.1	Terapia indukcyjna.....	76
5.1.1	Adalimumab vs placebo.....	77
5.1.1.1	Skuteczność	78
5.1.1.1.1	Remisja kliniczna	78
5.1.1.1.2	Odpowiedź kliniczna.....	79
5.1.1.1.3	Wygojenie błony śluzowej.....	80
5.1.1.1.4	IBDQ.....	82
5.1.1.1.5	Częściowa remisja kliniczna.....	83
5.1.1.1.6	Ocena aktywności choroby w skali Mayo	84
5.1.1.1.6.1	Domena „ocena przez lekarza prowadzącego” ≤ 1	84
5.1.1.1.6.2	Domena „częstotliwość oddawania stolca” ≤ 1	86
5.1.1.1.6.3	Domena „krwawienie z odbytnicy” ≤ 1	87
5.1.1.2	Bezpieczeństwo	88
5.1.1.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	89
5.1.1.2.2	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	89
5.1.1.2.3	Zdarzenia niepożądane, których związek z leczeniem uznano za co najmniej możliwy	90
5.1.1.2.4	Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	90
5.1.1.2.5	Poważne zdarzenia niepożądane	91
5.1.1.2.6	Infekcyjne zdarzenia niepożądane	91
5.1.1.2.7	Poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane	92
5.1.1.2.8	Infekcje oportunistyczne	92
5.1.1.2.9	Reakcje w miejscu iniekcji	93
5.1.1.2.10	Nowotwór złośliwy	94
5.1.2	Adalimumab vs infliksymab (porównanie pośrednie).....	95
5.1.2.1	Skuteczność	95
5.1.2.1.1	Remisja kliniczna	95
5.1.2.1.2	Odpowiedź kliniczna.....	96
5.1.2.1.3	Wygojenie błony śluzowej.....	96
5.1.2.2	Bezpieczeństwo	97
5.1.3	Adalimumab vs golimumab (porównanie pośrednie).....	97



5.1.3.1	Skuteczność	97
5.1.3.1.1	Remisja kliniczna	98
5.1.3.1.2	Odpowiedź kliniczna.....	98
5.1.3.1.3	Wygojenie błony śluzowej.....	98
5.1.3.2	Bezpieczeństwo	99
5.1.3.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	99
5.1.3.2.2	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	99
5.1.3.2.3	Poważne zdarzenia niepożądane	100
5.1.3.2.4	Infekcyjne zdarzenia niepożądane	100
5.1.3.2.5	Poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane	100
5.1.3.2.6	Reakcje w miejscu iniekcji	101
5.1.4	Adalimumab vs wedolizumab (porównanie pośrednie)	101
5.1.4.1	Skuteczność	102
5.1.4.1.1	Remisja kliniczna	102
5.1.4.1.2	Odpowiedź kliniczna.....	102
5.1.4.1.3	Wygojenie błony śluzowej.....	103
5.1.4.2	Bezpieczeństwo	103
5.1.4.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	103
5.1.4.2.2	Poważne zdarzenia niepożądane	104
5.1.4.2.3	Infekcyjne zdarzenia niepożądane	104
5.1.4.2.4	Poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane	104
5.2	Leczenie podtrzymujące.....	105
5.2.1	Adalimumab vs placebo.....	106
5.2.1.1	Skuteczność	107
5.2.1.1.1	Utrzymanie remisji klinicznej	107
5.2.1.1.2	Utrzymanie odpowiedzi klinicznej.....	108
5.2.1.1.3	Utrzymanie wygojenia błony śluzowej.....	108
5.2.1.1.4	Remisja kliniczna	109
5.2.1.1.5	Wygojenie błony śluzowej.....	110
5.2.1.2	Bezpieczeństwo	111
5.2.1.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	112

5.2.1.2.2	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	112
5.2.1.2.3	Zdarzenia niepożądane, których związek z leczeniem uznano za co najmniej możliwy	113
5.2.1.2.4	Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	114
5.2.1.2.5	Poważne zdarzenia niepożądane	114
5.2.1.2.6	Infekcyjne zdarzenia niepożądane	114
5.2.1.2.7	Poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane.....	115
5.2.1.2.8	Infekcje oportunistyczne	115
5.2.1.2.9	Reakcja w miejscu iniekcji	115
5.2.1.2.10	Nowotwór złośliwy.....	116
5.2.2	Adalimumab vs infliksymab (porównanie pośrednie).....	116
5.2.2.1	Skuteczność	117
5.2.2.1.1	Utrzymanie remisji klinicznej	117
5.2.2.1.2	Utrzymanie odpowiedzi klinicznej.....	117
5.2.2.1.3	Remisja kliniczna	118
5.2.2.1.4	Wygojenie błony śluzowej.....	118
5.2.2.2	Bezpieczeństwo	118
5.2.2.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	119
5.2.2.2.2	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	119
5.2.2.2.3	Poważne zdarzenia niepożądane	119
5.2.2.2.4	Infekcyjne zdarzenia niepożądane	120
5.2.2.2.5	Poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane.....	120
5.2.3	Adalimumab vs golimumab (porównanie pośrednie).....	120
5.2.3.1	Skuteczność	121
5.2.3.1.1	Utrzymanie remisji klinicznej	121
5.2.3.1.2	Utrzymanie odpowiedzi klinicznej.....	122
5.2.3.1.3	Remisja kliniczna	122
5.2.3.2	Bezpieczeństwo	122
5.2.3.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	123
5.2.3.2.2	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	123
5.2.3.2.3	Poważne zdarzenia niepożądane	123
5.2.3.2.4	Infekcyjne zdarzenia niepożądane	124



5.2.3.2.5	Poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane	124
5.2.3.2.6	Reakcja w miejscu iniekcji	125
5.2.4	Adalimumab vs wedolizumab (porównanie pośrednie)	125
5.2.4.1	Skuteczność	126
5.2.4.1.1	Utrzymanie remisji klinicznej	126
5.2.4.1.2	Utrzymanie odpowiedzi klinicznej.....	126
5.2.4.1.3	Remisja kliniczna	127
5.2.4.1.4	Wygojenie błony śluzowej.....	127
5.2.4.2	Bezpieczeństwo	128
5.2.4.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	128
5.2.4.2.2	Poważne zdarzenia niepożądane	128
5.2.4.2.3	Infekcyjne zdarzenia niepożądane	129
5.2.4.2.4	Poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane.....	129
6	Dyskusja i ograniczenia.....	130
6.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	130
6.2	Zidentyfikowane ograniczenia.....	140
6.3	Wyniki innych analiz	142
6.4	Siła dowodów	143
7	Podsumowanie i wnioski.....	144
Aneks 1.	Strategia przeszukiwania baz danych	146
Aneks 2.	Prace włączone do opracowania.....	149
Aneks 3.	Prace wykluczone z opracowania.....	153
Aneks 4.	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach	155
Aneks 5.	Wyjściowe dane demograficzne i kliniczne – zestawienie.....	162
Aneks 6.	Przyczyny nieukończenia badania	167
Aneks 7.	Podsumowanie metodyki badań.....	173
Aneks 8.	Punkty końcowe uwzględnione w badaniach.....	175
Aneks 9.	Terapia indukcyjna i leczenie podtrzymujące – infliksymab vs placebo	178

Aneks 10. Terapia indukcyjna i leczenie podtrzymujące – golimumab vs placebo	181
Aneks 11. Terapia indukcyjna i leczenie podtrzymujące – wedolizumab vs placebo	185
Aneks 12. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health.....	188
Aneks 13. IBDQ Irritable Bowel Disease Questionnaire.....	192
Aneks 14. Doniesienia dotyczące bezpieczeństwa ze stron URPL, FDA i EMA.....	193
Aneks 15. Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji..	195
Aneks 16. Minimalne wymagania dotyczące analizy klinicznej	200
Spis rycin	211
Piśmiennictwo	213

Skróty i akronimy

ACG	American College of Gastroenterology
CAG	Canadian Association of Gastroenterology
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
dsDNA	dwuniciowy DNA (ang. double-stranded deoxyribonucleic acid)
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
eow	co drugi tydzień (ang. every other week)
ew	co tydzień (ang. every week)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności (Food and Drug Administration)
HACA	ludzkie przeciwciało skierowane przeciw przeciwciałom chimerycznym (ang. Human Anti-Chimeric Antibody)
i.v.	dożylnie
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
IFN	interferon
Ig	immunoglobulina
IL	interleukina
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
MRI	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
NZJ	nieswoiste zapalenia jelit
OB	odczyn Biernackiego
PCDAI	Pediatric Crohn's Disease Activity Index
PGE	prostaglandyna
PGI	prostacyklina
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RR	względne ryzyko (ang. <i>relative risk</i>)
s.c.	podskórnice
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SF-36	kwestionariusz oceny jakości życia Short Form 36
TNF- α	czynnik martwicy nowotworów (ang. <i>tumor necrosis factor</i>)

Streszczenie

Analiza problemu

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG, ang. *ulcerative colitis*) jest rozlanym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w niektórych przypadkach do powstania owrzodzeń. WZJG wraz z chorobą Leśniowskiego-Crohna należy do grupy chorób określanych jako nieswoiste zapalenia jelit.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą przewlekłą, charakteryzującą się występującymi naprzemiennie okresami remisji i nawrotów. Konwencjonalna terapia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego obejmuje zastosowanie specjalnej diety, farmakoterapię przy użyciu aminosalicylanów, kortykosteroidów, leków immunosupresyjnych i interwencję chirurgiczną. Obecnie leczenie biologiczne WZJG (infiksymb) w Polsce finansowane jest wyłącznie w przypadku indukcji remisji ciężkiej postaci choroby. W ramach niniejszej analizy przedstawiono projekt programu lekowego „Leczenie Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego” (ICD-10 K.51) zgodnie z którym, adalimumab będzie stosowany w terapii indukcyjnej i leczeniu podtrzymującym umiarkowanej do ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Zapadalność na WZJG w Europie wynosi około 9,3/100 000 osób i jest o 40% wyższa w północnej niż w południowej Europie. Na podstawie danych epidemiologicznych, dotyczących przede wszystkim krajów Europy Zachodniej, liczbę osób z WZJG w Polsce oszacowano na 46 203. Według danych z literatury, umiarkowana i ciężka postać WZJG występuje u 25% do 45% pacjentów.

Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności adalimumabu (Humira®), rekombinowanego ludzkiego przeciwciała monoklonalnego anti-TNF- α , w terapii indukcyjnej i leczeniu podtrzymującym umiarkowanej do ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) na tle innych leków biologicznych zarejestrowanych w analizowanym wskazaniu, tj. infliksymbu, golimumabu i wedolizumabu.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano przy pomocy skali Jadad. Przeprowadzono syntezę ilościową ekstrahowanych danych przy pomocy oprogramowania RevMan 5.2.3. Ze względu na brak danych pozwalających na bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu z lekami biologicznymi zarejestrowanymi w analizowanym wskazaniu, wykonano porównanie pośrednie przy użyciu metody Buchera.

Wyniki

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano trzy randomizowane, kontrolowane placebo badania kliniczne opisujące skuteczność i

bezpieczeństwo terapii adalimumabem. Badania objęły populację pacjentów z WZJG o co najmniej umiarkowanym nasileniu (tj. 6-12 punktów w skali Mayo), nieskutecznie leczonych doustnymi kortykosteroidami lub tiopurynami. Na użytek porównania pośredniego do analizy włączono również 5 badań porównujących infliksymab, golimumab i wedolizumab z placebo. Ryzyko błędu systematycznego większości włączonych do analizy badań klinicznych można ocenić jako niskie.

Na podstawie analizy badań dotyczących **terapii indukcyjnej WZJG**, dla porównania bezpośredniego **adalimumabu z placebo** stwierdzono wyższą skuteczność adalimumabu dla większości analizowanych punktów końcowych:

- remisja kliniczna;
- odpowiedź kliniczna;
- wygojenie błony śluzowej;
- poprawa jakości życia (IBDQ);
- częściowa remisja kliniczna;
- ocena aktywności choroby w skali Mayo (tj. ocena przez lekarza prowadzącego, częstotliwość oddawania stolca, krwawienie z odbytnicy).

W przypadku pozostałych punktów końcowych (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa) nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic między adalimumabem a placebo. Wyjątek stanowią reakcje w miejscu iniekcji, które występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie placebo.

Porównanie pośrednie **adalimumabu i infliksymabu** wykazało, że adalimumab uzyskał istotnie statystycznie mniej korzystny wynik dla takich punktów końcowych, jak:

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

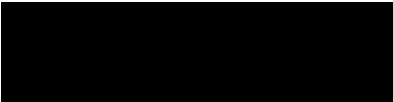
Dla pozostałych punktów końcowych, obie analizowane grupy były porównywalne.

Porównanie pośrednie **adalimumabu i golimumabu** wykazało, że obie grupy były porównywalne pod względem wszystkich analizowanych punktów końcowych (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa).

Porównanie pośrednie **adalimumabu i wedolizumabu** wykazało, że obie grupy były porównywalne pod względem wszystkich analizowanych punktów końcowych (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa).

Na podstawie analizy badań dotyczących **leczenia podtrzymującego WZJG**, dla porównania bezpośredniego **adalimumabu z placebo** stwierdzono wyższą skuteczność adalimumabu dla wszystkich analizowanych punktów końcowych:

- utrzymanie remisji klinicznej;
- utrzymanie odpowiedzi klinicznej;
- utrzymanie wygojenia błony śluzowej;
- remisja kliniczna;
- wygojenie błony śluzowej.



W przypadku oceny bezpieczeństwa terapii nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic między adalimumabem a placebo. Wyjątek stanowią reakcje w miejscu iniekcji, które występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie placebo.

Porównanie pośrednie **adalimumabu i infliksymabu** wykazało, że obie grupy były porównywalne pod względem wszystkich analizowanych punktów końcowych (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa).

Porównanie pośrednie **adalimumabu i golimumabu** wykazało, że obie grupy były porównywalne pod względem wszystkich analizowanych punktów końcowych (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa).

Porównanie pośrednie **adalimumabu i wedolizumabu** wykazało, że adalimumab uzyskał istotnie statystycznie mniej korzystny wynik pod względem wygojenia błony śluzowej w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego, oraz był porównywalny do wedolizumabu pod względem wszystkich pozostałych punktów końcowych.

Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie adalimumabu stanowi bezpieczną i skuteczną opcję terapeutyczną w przypadku terapii indukcyjnej i leczenia podtrzymującego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy, gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych. Skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu jest porównywalne do innych leków biologicznych zarejestrowanych w tym wskazaniu tj. infliksymabu, golimumabu i wedolizumabu.

1 Analiza problemu decyzyjnego

1.1 Populacja

1.1.1 Definicja

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG, ang. *ulcerative colitis*) jest rozlanym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w niektórych przypadkach do powstania owrzodzeń. WZJG wraz z chorobą Leśniowskiego-Crohna należy do grupy chorób określanych jako nieswoiste zapalenia jelit.¹ Proces zapalny w WZJG obejmuje tylko błonę śluzową.

1.1.2 Patogeneza i etiologia

Patogeneza przewlekłych zapalnych chorób jelit, w tym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, jest przedmiotem badań. Uważa się, że choroby te ujawniają się u osób predysponowanych po zadziałaniu środowiskowego czynnika prowokującego (np. infekcje, leki).² Czynniki odgrywające rolę w etiopatogenezie WZJG można podzielić na 3 grupy:

- genetyczne – świadczy o tym rodzinne występowanie WZJG w 6-7% przypadków; ustalono kilka genów podatności na zachorowanie;
- środowiskowe – pod uwagę bierze się przede wszystkim bakterie flory jelitowej; szczególnie szkodliwe mogą być niektóre szczepy *Escherichia coli* i *Bacteroides vulgatus*;¹ dotychczas nie udowodniono znaczenia substancji chemicznych i antygenów pokarmowych;
- immunologiczne – dokładny mechanizm uszkodzeń tkankowych w nieswoistych zapaleniach jelit nie jest wyjaśniony; główną rolę patogenetyczną przypisuje się obecnie cytokinom prozapalnym, w tym TNF- α .³

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego charakteryzuje się najczęściej zapaleniem o typie ciągłym, z początkiem i największym nasileniem zmian w odbytnicy, podatną na uszkodzenia błoną śluzową, niewyraźną siatką naczyń i obecnością owrzodzeń w miejscach nasilonego procesu zapalnego. Ciągły naciek zapalny dotyczy tylko błony śluzowej, głębiej może sięgać jedynie w miejscach rozległych owrzodzeń.⁴

Ryzyko rozwoju choroby jest o 40% niższe u osób palących papierosy w porównaniu do osób niepalących, ale w grupie byłych palaczy ryzyko wystąpienia choroby jest 1,7 razy większe niż u osób nigdy niepalących.⁵ Nie wykazano związku pomiędzy dietą a wystąpieniem choroby.

Do cech histopatologicznych charakterystycznych dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego należą:

- zajęcie jelita grubego z początkiem w odbytnicy;

-
- płaskie, rozległe, nieregularne owrzodzenia;
 - naciek zapalny obejmujący tylko błonę śluzową;
 - naciek złożony z limfocytów i plazmacytów z domieszką granulocytów obojętnochłonnych o jednakowym nasileniu;
 - ciągłe zmiany zapalne, ostra granica między zajęta a zdrową błoną śluzową;
 - zapalenie krypt i ropnie w kryptach;
 - zaburzenie architektoniki krypt i ich zanik;
 - pseudopolipy zapalne;
 - metaplasja komórek Panetha.^{4,6}

1.1.3 Obraz kliniczny

Początek choroby może być powolny, utajony bądź też nagły. Pierwszymi, a zarazem najczęstszymi objawami choroby są biegunka i domieszka krwi w kale. W części przypadków w stolcu mogą być również obecne śluz lub ropa. Ilość wypróżnień oraz intensywność krwawienia zależą od ciężkości przebiegu. W aktywnym zapaleniu całej okrężnicy krwawienie jest znaczne, a liczba wypróżnień może sięgać 20 na dobę, prowadząc do odwodnienia, niedokrwistości oraz zaburzeń elektrolitowych. Ciężkie zaostrzenia przebiegają z gorączką, tachykardią oraz rozlaną lub miejscową bolesnością uciskową jamy brzusznej.³

W przypadku, gdy zmiany zapalne ograniczone są do dystalnej części odbytnicy, mogą występować zaparcia, połączone zwykle z bolesnym parciem na stolec, krwawieniami i dyskomfortem w okolicy zwieracza odbytu.

Z innych objawów WZJG należy wymienić bóle brzucha. Bóle najczęściej zlokalizowane są w okolicy podbrzusza lub lewego dołu biodrowego, często występują przed defekacją, ustępując lub zmniejszając swe nasilenie po oddaniu stolca. Często występują także: osłabienie, chudnięcie, podwyższenie temperatury ciała, obrzęki.

U części chorych na WZJG występują objawy ze strony innych narządów i układów. Choroby towarzyszące, zwane też powikłaniami układowymi, można podzielić na 2 grupy:

- choroby, które pojawiają się głównie w okresach zaostrzeń WZJG (np. zapalenie dużych stawów, zapalenie tęczówki, rumień guzowaty);
- choroby przebiegające niezależnie od zapalenia jelita grubego (np. zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa oraz większość powikłań ze strony wątroby i dróg żółciowych).³

Powikłania wątrobowe mogą przebiegać w postaci łagodnych zmian, takich jak stłuszczenie wątroby, czy zapalenie wokół przewodów żółciowych (*pericholangitis*) lub bardzo ciężkich, postępujących niezależnie od fazy klinicznej choroby, takich jak

pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych czy rak dróg żółciowych. Powikłania kostno-stawowe WZJG mogą przybierać formę osteopenii lub osteoporozy, zapaleń stawów obwodowych i/lub osiowych. Powikłania oczne to przede wszystkim zapalenie spojówek i tęczówki. Zmiany w zakresie narządu wzroku u niektórych pacjentów odpowiadają nasileniu zmian jelitowych. Do powikłań skórnych należą między innymi rumień guzowaty, zgorzelinowe zapalenie skóry.³

1.1.4 Klasyfikacja

Biorąc pod uwagę lokalizację zmian WZJG, można wyróżnić izolowane, krwotoczne zapalenie odbytnicy, zapalenie odbytnicy i esicy, lewostronne lub rozlane zapalenie okrężnicy.

1.1.4.1 Skala Truelove'a i Wittsa

Ze względu na przebieg choroby, wyróżnia się postać łagodną, umiarkowaną i ciężką. Ogólnie przyjętym podziałem ciężkości rzutów choroby jest skala wg Truelove'a i Wittsa.⁷ Na podstawie tego podziału wyróżnia się rzuty lekkie, średnie i ciężkie:

- rzut lekki – charakteryzuje się dobrym ogólnym samopoczuciem chorego, oddawaniem mniej niż 4 stolców na dobę bez krwi w stolcu lub z niewielką domieszką, brak jest objawów ogólnoustrojowych, a wyniki badań dodatkowych są w normie;
- rzut średni – charakteryzuje się oddawaniem 4–6 stolców na dobę z wyraźną domieszką lub dużą ilością krwi w każdym wypróżnieniu. Mogą występować stany podgorączkowe i umiarkowana niedokrwistość;
- rzut ciężki – jest rozpoznawany, gdy chory oddaje więcej niż 6 stolców na dobę, z dużą ilością krwi, niekiedy zaś wypróżnienia następują wyłącznie samą krwią, zmieszaną ze śluzem i ropą. Stolce oddawane są zarówno w dzień, jak i w nocy, występuje gorączka, znaczne ogólne osłabienie, nudności i wymioty, obrzęki kończyn dolnych. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się przyspieszone OB > 30, leukocytozę, niedokrwistość, hypoalbuminemię, zaburzenia elektrolitowe.

1.1.4.2 Skala Rachmilewitza

Skala Rachmilewitza⁸ to skala oceniająca nasilenie WZJG. Skala składa się z części klinicznej i endoskopowej. Część endoskopowa ma maksimum 12 punktów, a część kliniczna – 23 punkty – patrz tabela 1.

W części endoskopowej ocenia się następujące cechy:

- granulację śluzówki jelita grubego;

- rysunek naczyniowy śluzówki jelita grubego;
- wrażliwość śluzówki jelita;
- uszkodzenie śluzówki;
- obecność śluzu, włókniaka, wysięku, nadżerek lub owrzodzeń.

W części klinicznej ocenia się następujące domeny:

- liczbę stolców w tygodniu;
- obecność krwi w stolcu (średnio tygodniowo);
- stan ogólny chorego;
- obecność bólów brzucha;
- temperaturę ciała (powyżej 38°C);
- obecność objawów pozajelitowych;
- odczyn Biernackiego (OB) i stężenie hemoglobiny.

O remisji choroby świadczy wartość parametrów klinicznych wynosząca ≤ 4 punkty.

Tabela 1. Wskaźnik aktywności WZJG wg Rachmilewicza.

Kryteria	Punkty
Część endoskopowa	
Powierzchnia błony śluzowej o charakterze ziarnistym	
Tak	0
Nie	2
Rysunek naczyniowy	
Prawidłowy	0
Zatarty	1
Nieobecny	2
Wrażliwość śluzówki	
Bez zmian	0
Nieco wzmożona	2
Znacznie wzmożona	4
Uszkodzenie śluzówki – śluz, włókniak, wysięk, nadżerki, wrzodzenia	
Brak	0
Nieznaczne	2
Nasilone	4
Część kliniczna	
Liczba stolców w tygodniu	
<18	0
18-35	1
36-60	2
>60	3
Obecność krwi w stolcu – średnio tygodniowo	
Brak	0
W małej ilości, <30% krwistych stolców	2
W dużej ilości; >30% krwistych stolców	4
Ocena stanu ogólnego chorego	

Dobry	0
Średni	1
Zły	2
Bardzo zły	3
Bóle brzucha	
Brak	0
Łagodne	1
Umiarkowane	2
Silne	3
Temperatura spowodowana zapaleniem jelit	
37-38°C	0
>38°C	3
Objawy pozajelitowe	
Zapalenie tęczy	3
Rumień guzowaty	3
Zapalenie stawów	3
Wyniki badań laboratoryjnych	
OB >50 mm/h	1
OB >100 mm/h	2
Hemoglobina <10 g%	4

1.1.4.3 Skala Mayo

Skala służąca do oceny aktywności choroby. Ocenę stanu pacjenta dokonuje się w następujących domenach:

- częstość oddawania stolca;
- krwawienie z odbytnicy;
- zmiany endoskopowe;
- ocena przez lekarza prowadzącego.

W obrębie każdej domeny zakres możliwej oceny wynosi od 0 do 3 punktów. Większym wartościom przypisana jest bardziej aktywna postać choroby. Łączna ocena jest sumą ocen cząstkowych uzyskanych w poszczególnych domenach – 12 punktów. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę poszczególnych domen wraz z odpowiadającą im punktacją.

Tabela 2. Ocena aktywności choroby w skali Mayo.⁹

Domena	Ocena	Opis zmian
Częstość oddawania stolca	0	normalna
	1	1-2 więcej niż zwykle
	2	3-4 więcej niż zwykle
	3	5 i powyżej więcej niż zwykle
Krwawienie z odbytnicy	0	bez krwawienia
	1	smugi krwi w mniej niż połowie stolców

	2	krwawienie w większości stolców
	3	krwawienie
Zmiany endoskopowe	0	bez zmian lub choroba nieaktywna
	1	łagodna postać – zaczerwienienie, łagodna kruchość naczyń
	2	umiarkowana postać – znaczne zaczerwienienie, kruchość, nadżerki
	3	ciężka postać choroby – samoczynne krwawienia, owrzodzenia
Ocena przez lekarza prowadzącego	0	normalna
	1	łagodna postać choroby
	2	umiarkowana postać choroby
	3	ciężka postać choroby

Remisja – stan kliniczny oceniony w skali Mayo na co najwyżej 2 punkty, przy co najwyżej 1 punkcie w pojedynczej domenie.

Odpowiedź na leczenie – zmniejszenie wyjściowej oceny w skali Mayo o ≥ 3 punkty i $\geq 30\%$ w stosunku do wartości początkowej, łącznie ze zmniejszeniem krwawienia z odbytnicy o ≥ 1 punkt lub wartością 1 lub 0 w tej domenie.

1.1.4.4 Skala UCDAI

Skala UCDAI (ang. *Ulcerative Colitis Disease Activity Index* lub *Disease Activity Index* lub *Sutherland Index*) jest 12-pkt. skalą oceny aktywności choroby bazującą na ocenie 4 zmiennych (częstość oddawania stolca, krwawienie z odbytnicy, wygląd błony śluzowej, ocena przez lekarza prowadzącego).^{10,11,12} Autorzy badania Sutherland 1987 zdefiniowali poprawę kliniczną jako zmniejszenie wyniku o 3 lub więcej punktów, remisję – jako wynik 1 lub mniejszy z krwawieniem i oceną częstości oddawania stolca na 0 i co najmniej 1-punktowe zmniejszenie oceny w odniesieniu do wartości początkowej pod względem sigmoidoskopii i kruchości. W kolejnych badaniach klinicznych definicja remisji uległa zmianie (przyjęto bardziej rygorystyczne warunki). Pomimo braku formalnej walidacji wskaźnika, wykazano, że wynik $< 2,5$ pkt. jest skorelowany z remisją choroby wg oceny chorego.¹³

1.1.5 Historia naturalna

W większości przypadków WZJG przebiega z okresami zaostrzeń i remisji, które mogą mieć charakter spontaniczny lub rozwijać się w odpowiedzi na zastosowane leczenie.^{14,15} Choroba ma cięższy przebieg, a nawroty są częstsze u młodszych chorych (< 40 . r.ż.), a także u tych, u których pierwszy rzut był ciężki lub zmiany obejmowały całą okrężnicę (ang. *pancolitis*).³ Zależność ta jednak nie jest bezwzględna, poza tym

u jednego chorego mogą występować rzuty o różnym nasileniu, jak również nasilenie objawów może zmieniać się w trakcie trwania rzutu.

Ostry rzut choroby trwa kilka tygodni do kilku miesięcy.³ Wyjątkowo rzadko pierwszy rzut choroby jest jednocześnie ostatnim. Częstość występowania zaostrzeń może wahać się od kilku w ciągu roku do 1-2 na przestrzeni wielu lat. Stosunkowo rzadko mamy do czynienia z ciągłym utrzymywaniem się mniej lub bardziej nasilonych objawów bez wyraźnie zaznaczonych okresów remisji. W okresach remisji pacjenci nie zgłaszają objawów, a wyniki badań dodatkowych pozostają w granicach normy.

Zaostrzenia mogą być wywoływane przez infekcje przewodu pokarmowego, jak również innych narządów (największe znaczenie mają zakażenia *Clostridium difficile* i wirusem cytomegalii, antybiotyki, szczepienia, niesteroidowe leki przeciwzapalne, stres psychiczny, zmiany w sposobie odżywiania). Często jednak nie udaje się ustalić przyczyny wystąpienia nawrotu.

Powikłania WZJG mogą dotyczyć jelita lub też innych narządów. Najczęstszym (~13%) miejscowym powikłaniem WZJG jest polipowatość zapalna (rzekoma), będąca objawem ciężkiego uszkodzenia błony śluzowej. Może powstać już w czasie pierwszego rzutu choroby.³

Wśród powikłań jelitowych, jednym z najcięższych zagrażających życiu jest toksyczne rozdęcie jelita grubego (łac. *megacolon toxicum*). Występuje ono w 1-5% przypadków, najczęściej w przebiegu ciężkich rzutów z całkowitym zajęciem okrężnicy.

Najpoważniejszym odległym powikłaniem WZJG jest rak jelita grubego. Występuje u ~2% chorych po 10 latach trwania WZJG i u 8% po 20 latach.³ Czynnikiem predysponującym do rozwoju choroby jest długi czas trwania choroby (ponad 8 lat), rozległe zajęcie jelita, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, rak jelita grubego w rodzinie.³

Rokowanie co do długości życia pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego jest dobre; wśród chorych na WZJG umieralność jest prawdopodobnie nieznacznie większa niż w populacji ogólnej. Mimo to WZJG pozostaje poważną chorobą o niekiedy trudnym do przewidzenia przebiegu i niepewnym rokowaniu. U ok. 10-30% chorych z zajęciem całej okrężnicy dochodzi do proktokolektomii. Rokowanie co do wyleczenia (bez proktokolektomii) jest niekorzystne.³

1.1.6 Epidemiologia

Dane epidemiologiczne dotyczące wrzodziejącego zapalenia jelita grubego są zróżnicowane. Choroba występuje na całym świecie, jest jednak znacznie częstsza u przedstawicieli rasy białej i w rozwiniętych krajach Europy i Ameryki Północnej. Zapadalność wynosi w Europie około 10/100 000 osób/rok, a w Stanach Zjednoczonych jest szacowana na 2-7/100 000 osób/rok.^{16,17,18} Zgodnie z danymi NICE,

rozpowszechnienie w Wielkiej Brytanii szacowane jest na około 100-200/100 000 osób.¹⁹

Ze statystyk JGP wynika, że w 2013 roku liczba hospitalizacji z powodu wrzodziejącego zapalenia jelit wyniosła 10 029, w tym 1421 z pewnością dotyczyło populacji dziecięcej (grupa F57 i grupa P11). W pozostałych grupach (tj. F51, F52, F53, F56 i F96) również hospitalizowani byli pacjenci poniżej 18. roku życia, jednak ze względu na brak wyszczególnienia których rozpoznań ICD-10 dotyczyły te hospitalizacje, nie jest możliwe jednoznaczne określenie odsetka hospitalizacji spowodowanych wrzodziejącym zapaleniem jelita. Szacowana liczba hospitalizacji dorosłych pacjentów, związanych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wynosi 8284 – tabela poniżej.

Tabela 3. Liczba hospitalizacji z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w 2013 roku wg statystyk JGP.

Grupa	Opis	Liczba / % hospitalizacji łącznie
F51 Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit	Ogólna liczba hospitalizacji	355
	W tym dorośli	93,24%
	Hospitalizacje związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (ogólna populacja)	152
	W tym dorośli	142
F52 Duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit	Ogólna liczba hospitalizacji	1256
	W tym dorośli	80,49%
	Hospitalizacje związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (ogólna populacja)	297
	W tym dorośli	239
F53 Średnie i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit	Ogólna liczba hospitalizacji	3032
	W tym dorośli	92,45%
	Hospitalizacje związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (ogólna populacja)	1680
	W tym dorośli	1553
F56 Choroby zapalne jelit > 17. r.ż.	Ogólna liczba hospitalizacji	16808
	W tym dorośli	98,58%
	Hospitalizacje związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (ogólna populacja)	5946
	W tym dorośli	5862
F96 Choroby odbytu	Ogólna liczba hospitalizacji	3244
	W tym dorośli	91,58
	Hospitalizacje związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (populacja dzieci)	533
	W tym dorośli	488
F57 Choroby zapalne jelit < 18. r.ż.	Ogólna liczba hospitalizacji	4755
	W tym dorośli	0
	Hospitalizacje związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (populacja dzieci)	1174

	W tym dorośli	0
P11 Poważne choroby żołądkowo-jelitowe i metaboliczne	Ogólna liczba hospitalizacji	8228
	W tym dorośli	0
	Hospitalizacje związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (populacja dzieci)	247
	W tym dorośli	0
Liczba hospitalizacji związana z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego		10 029
Szacowana liczba hospitalizacji dorosłych pacjentów, związanych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego		8284

Zapadalność na WZJG w Europie oszacowano na około 9,3/100 000 osób (obliczenia własne tj. średnia ze zidentyfikowanych badań epidemiologicznych - patrz tabela 6). Na podstawie przeprowadzonego przeglądu piśmiennictwa odnotowano również, iż znacznie częściej dochodzi do rozpoznania nowych przypadków WZJG wśród populacji zamieszkującej Europę Północną w porównaniu do populacji zamieszkującej Europę Południową i Środkową – patrz tabela 6.

Brak jest jednoznacznych danych określających wielkość populacji pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w Polsce.

Z dostępnych danych wynika, że chorobowość na wrzodziejące zapalenie jelita grubego waha się w szerokim zakresie od 2,4 do 243 – patrz tabela 5. Na potrzeby analizy przyjęto, że chorobowość w Polsce wynosi około 100/100 tys. osób (obliczenia własne tj. średnia ze zidentyfikowanych badań epidemiologicznych – patrz tabela 5). Na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego, populacja osób dorosłych w Polsce w roku 2013 wynosiła 31 500 297 osób.²⁰ Według tych danych liczbę osób z chorobami zapalnymi jelit oszacowano na 31 500.

Według danych z literatury, umiarkowana i ciężka postać WZJG występuje u 25% do 45% pacjentów.^{21,22,23} Na potrzeby analizy przyjęto, że średnia częstość występowania umiarkowanej i ciężkiej postaci WZJG wynosi 35%. Odsetek ten jest zbliżony do odsetka pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby Crohna.²⁴ Zgodnie z tym, liczba pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego wynosi w Polsce 11 025.

Szacuje się, że u około 15-30% pacjentów choroba ma charakter przewlekłe aktywny. Pacjenci nie przechodzą w stan remisji pomimo intensywnej terapii steroidami trwającej ponad 6 miesięcy (steroidooporność) lub choroba nasila się po zmniejszeniu dawki kortykosteroidów (steroidozależność).^{25,26,27} W ostrej, ciężkiej postaci WZJG oporność na leczenie kortykosteroidami podawanymi dożylnie wynosi około 30-40%.^{28,29} Na potrzeby analizy przyjęto, że odsetek pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG, niereagujących na leczenie kortykosteroidami wyniesie około 22,5% (wartość pośrednia między 15% a 30%). Według tych danych, liczba pacjentów z WZJG

w Polsce kwalifikujących się do leczenia biologicznego wyniesie około 2481 – patrz tabela poniżej.

Tabela 4. Liczebność populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Scenariusz	Odsetek pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG	Liczba pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG	Odsetek pacjentów niereagujących na leczenie steroidami	Liczba pacjentów w programie
Średni	35%	11 025	22,5%	2481
Minimalny	25%	7875	15%	1181
Maksymalny	45%	14 175	30%	4253

Tabela 5. Chorobowość wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Publikacja	Kraj	Okres czasu ujęty w badaniu	Chorobowość/100 000
Europa			
Manninen 2010 ³⁰	Finlandia	1986-1999	205
Stone 2003 ³¹	Wielka Brytania	2002	243
Salkic 2010 ⁴⁶	Bośnia i Hercegowina	2006	43,1
Saro Gismera 2003 ³²	Hiszpania	1997	110
Azevado 2010 ³³	Portugalia	2003-2007	57
Dal Pont 2010 ³⁴	Włochy	2008	93
Tsianos 2005 ³⁵	Grecja	1981-1997	4,9
Jullierat 2008 ³⁶	Szwajcaria	2003-2004	105
Gheorghe 2004 ³⁷	Rumunia	2002-2003	2,4
Lakatos 2004 ³⁸	Węgry	1991-2001	101
Inne państwa			
Herrinton 2008 ³⁹	USA	2002	156
Chow 2009 ⁴⁰	Chiny	1985-2006	26,5
Gearry 2006 ⁴¹	Nowa Zelandia	2004	145
Średnia ze wszystkich publikacji:			100

Tabela 6. Zapadalność wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Publikacja	Kraj	Okres czasu ujęty w badaniu	Zapadalność/100 000
Europa Północna			
Vind 2006 ⁴²	Dania	2003-2005	13,4
Manninen 2010 ³⁰	Finlandia	1986-1999	16,5
Romberg-Camps 2008 ⁴³	Holandia	1991-2003	7,72
Bengtson 2009 ⁴⁴	Norwegia	1990-1993	12,8
Rubin 2000 ⁴⁵	Wielka Brytania	1990-1994	13,9
Średnia (Europa Północna)			12,9
Europa Środkowa i Południowa			
Salkic 2010 ⁴⁶	Bośnia i Hercegowina	1995-2006	3,43
Sincic 2006 ⁴⁷	Chorwacja	2000-2004	4,6
Lopez-Serrano 2009 ⁴⁸	Hiszpania	1998-2005	7,1
Cottone 2006 ⁴⁹	Włochy	1979-2002	5,8
Cachia 2008 ⁵⁰	Malta	1993-2005	7,88
Średnia (Europa Środkowa i Południowa)			5,8
Średnia (Europa)			9,3

1.1.7 Rozpoznanie i diagnostyka

Rozpoznanie WZJG dokonuje się na podstawie zespołu charakterystycznych objawów klinicznych, badania endoskopowego z badaniem histopatologicznym pobranych wycinków oraz ujemnego badania parazytologicznego i mikrobiologicznego kału. Ponadto w wywiadach należy uwzględnić występowanie powszechnie znanych czynników zaostrzających WZJG, takich jak zaprzestanie palenia tytoniu czy przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych.⁵¹ U każdego pacjenta, u którego wystąpił pierwszy epizod objawów, należy wykluczyć infekcyjne zapalenie jelita grubego, ponieważ może ono być przyczyną rozwinięcia objawów identycznych jak w przebiegu WZJG. Tło infekcyjne należy również brać pod uwagę u osób z WZJG w okresie remisji lub z łagodnym, stabilnym stanem choroby, u których nagle rozwija się ciężkie zaostrzenie objawów.⁵² W tym celu próbki świeżego kału należy poddać badaniu w kierunku pasożytów oraz wykonać posiew w celu wykrycia takich drobnoustrojów, jak *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia* lub *Escherichia coli* O157:H7.



1.1.8 Leczenie

Wrzodzące zapalenie jelita grubego jest chorobą przewlekłą, charakteryzującą się występującymi naprzemiennie okresami remisji i nawrotów. Żadna z dostępnych metod terapeutycznych nie zapewnia wyleczenia. Kompleksowe leczenie obejmuje farmakoterapię, leczenie żywieniowe, psychoterapię i leczenie chirurgiczne. Ponadto pacjenci powinni unikać stresów psychicznych, zakażeń pokarmowych, doustnych antybiotyków i leków przeciwbólowych oraz innych czynników, które pacjent kojarzy z wystąpieniem zaostrzenia. Terapia WZJG ma na celu łagodzenie objawów, eliminowanie i opóźnianie powstania powikłań, a także niwelowanie wczesnych i odroczonego skutków ubocznych leczenia. W prowadzeniu chorych bardzo istotny jest również komfort życia pacjentów.

1.1.8.1 Aminosalicylany

Aminosalicylany (kwas 5-aminosalicylowy oraz sulfasalazyna) stosuje się przede wszystkim w leczeniu chorych z postacią łagodną i umiarkowaną WZJG oraz w zapobieganiu nawrotom choroby.

1.1.8.2 Kortykosteroidy

Glikokortykosteroidy są skuteczne w indukcji remisji. W umiarkowanej postaci WZJG glikokortykosteroidy podaje się doustnie w dawkach równoważnych 40-60 mg prednizonu na dobę. W ciężkim rzucie choroby stosuje się dożylnie metyloprednizolon lub hydrokortyzon.

1.1.8.3 Leki immunosupresyjne

W leczeniu immunosupresyjnym zastosowanie znajdują tiopuryny: azatiopryna i 6-merkaptopuryna oraz cyklosporyna. Tiopuryny są skuteczne zarówno w leczeniu aktywnej postaci choroby, jak i w podtrzymaniu remisji. W ostrych rzutach WZJG opornych na steroidoterapię stosuje się cyklosporynę A. Podawana dożylnie wraz z doustną 6-MP indukuje remisję, co pozwala na uniknięcie lub odroczenie terminu leczenia operacyjnego.

1.1.8.4 Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne jest wskazane w przypadku powikłań oraz braku skuteczności farmakoterapii w ciężkim rzucie WZJG (brak wyraźnej poprawy w ciągu 4-7 dni intensywnego leczenia). W mniej ciężkich postaciach leczenie to należy rozważyć przy nietolerancji leczenia farmakologicznego z powodu nasilonych działań niepożądanych.

Leczenie chirurgiczne WZJG stanowi integralną składową terapii szczególnie u chorych z wieloletnim przebiegiem. Leczenie operacyjne dotyczy większości przypadków, w których występują powikłania lub leczenie zachowawcze nie przynosi spodziewanych rezultatów. Natomiast optymalny dobór metod i czasu interwencji rozpatrywany jest indywidualnie dla każdego chorego.^{53,54,55}

W ramach zabiegu chirurgicznego usunięte powinno zostać całe jelito grube wraz z chorobowo zmienioną śluzówką, gdyż pozostawienie pozornie zdrowego odcinka grozi nawrotem choroby. Wśród metod leczenia operacyjnego można wyróżnić proktokolektomię całkowitą – usunięcie okrężnicy i odbytnicy z jednoczesnym połączeniem jelita krętego (ileum) ze skórą, tworząc ileostomię.

Wykonywana jest również proktokolektomia odtwórcza polegająca na usunięciu zmienionej chorobowo części jelita grubego i połączeniu jelita cienkiego z kanałem odbytnicy z jednoczesnym wytworzeniem zbiornika jelitowego, uszytego z końcowego odcinka jelita cienkiego (**j-pouch**), pełniącego rolę bańki odbytnicy. W ostatnich latach przeprowadza się operacje polegające na zespoleniu jelita krętego bezpośrednio z odbytnicą. Ta metoda przynosi dobre rezultaty u ludzi młodych, u których jelito cienkie przejmuje częściowo rolę jelita grubego. Metody te, aczkolwiek trudniejsze technicznie są obecnie coraz częściej stosowane, gdyż pozwalają pacjentowi na zachowanie komfortu życia.⁵⁶

1.1.8.5 Leki biologiczne

Leki biologiczne pozwalają na bezpośrednią ingerencję w proces zapalny. Do tej grupy leków zaliczamy: inhibitory czynnika martwicy nowotworów (TNF- α), inhibitory selektywnych cząsteczek adhezyjnych, inhibitory odpowiedzi zależnej od Th1, inhibitory migracji limfocytów. Obecnie w WZJG zarejestrowane są cztery leki biologiczne: adalimumab, infliksymab, golimumab i wedolizumab.

1.1.9 Leczenie WZJG w Polsce

Leczenie biologiczne WZJG w Polsce jest obecnie finansowane wyłącznie w przypadku indukcji remisji ciężkiej postaci tej choroby. Finansowaniem objęty jest tylko infliksymab.

Poniżej przedstawiono szczegółowy opis wnioskowanego projektu Programu Lekowego „Leczenie Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego” (ICD-10 K.51) zgodnie z którym, adalimumab będzie stosowany w terapii indukcyjnej i leczeniu podtrzymującym umiarkowanej do ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego co jest zgodne z zapisami w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Kryteria włączenia

Wiek ponad 18 lat.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10 K.51) o średniej i dużej aktywności (6 lub więcej punktów w łącznej – klinicznej i endoskopowej skali Mayo oraz 2 lub więcej punktów w endoskopowej skali Mayo) nieodpowiadające na GK i immunosupresanty (azatiopryna lub merkaptopuryna) lub odpowiadające niedostatecznie* lub występowanie przeciwwskazań lub nietolerancja tych leków.

Schemat dawkowania leków w programie

W ramach **terapii indukcyjnej**:

- pierwsza dawka adalimumabu wynosi 160 mg we wstrzyknięciu podskórnym;
- druga dawka adalimumabu wynosi 80 mg podana pacjentowi po 14 dniach od podania pierwszej dawki;
- trzecia i kolejne dawki adalimumabu wynoszą 40 mg podawane pacjentowi po każdym kolejnych 14 dniach od podania poprzedniej dawki aż do 8 tygodnia terapii adalimumabem włącznie.

W **leczeniu podtrzymującym** adalimumab podaje się w dawce 40 mg podskórnice co 14 dni.

Określenie czasu leczenia w programie

- 1) terapia indukcyjna adalimumabem – trwa 8 tygodni;
- 2) leczenie podtrzymujące adalimumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki.

Kryteria wyłączenia z programu

- 1) nadwrażliwość na leki stosowane w programie;
- 2) ciężkie zakażenia wirusowe, grzybicze lub bakteryjne;
- 3) umiarkowana lub ciężka niewydolność mięśnia sercowego;

* Szczególną sytuacją jest ostry, ciężki rzut colitis ulcerosa definiowany na podstawie kryteriów Truelove'a i Wittsa w modyfikacji ECCO. Taki rzut jest stanem zagrażającym życiu i wymaga intensywnego leczenia w szpitalu. Lekami pierwszego wyboru są GK stosowane dożylnie (hydrokortyzon lub metyloprednizolon). Jeśli po 3-5 dniach nie ma odpowiedzi na te leki, stosuje się cyklosporynę dożylnie lub adalimumab stosowany podskórnice w dawce 160 mg. Następne dawki (po 2 i 4 tygodniach) są uzależnione od odpowiedzi na lek.

- 4) niestabilna choroba wieńcowa;
- 5) przewlekła niewydolność oddechowa;
- 6) przewlekła niewydolność nerek;
- 7) przewlekła niewydolność wątroby;
- 8) zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół;
- 9) choroba alkoholowa, poalkoholowe uszkodzenie wątroby lub każda czynna postępująca choroba wątroby;
- 10) ciąża lub karmienie piersią;
- 11) rozpoznanie stanów przednowotworowych lub nowotworów złośliwych w okresie 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu;
- 12) powikłania wymagające zmiany postępowania (np. radykalnego leczenia operacyjnego – zamykanie przetok może i powinno odbywać się w miarę wskazań klinicznych w trakcie leczenia biologicznego).

Zakończenie leczenia

- 1) brak efektów leczenia;
- 2) pogorszenie stanu zdrowia pacjenta;
- 3) wystąpienie powikłań wymagających innego specyficznego leczenia.

Zakończenie leczenia powinno nastąpić w przypadku spełnienia przynajmniej jednego kryterium spośród punktów 1-3.

W przypadku wystąpienia u pacjenta kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia w ramach programu lekowego możliwa jest uzasadniona medycznie ponowna kwalifikacja do programu jednak nie wcześniej niż w okresie 8 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii.

Monitorowanie leczenia

W przypadku stosowania adalimumabu **w leczeniu indukcyjnym**, świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać co najmniej po 2 tygodniach od podania ostatniej dawki leku następujące badania: morfologię krwi obwodowej, CRP, AlAT i AspAT. Wtedy też należy przeprowadzić ocenę wskaźnika Mayo.

W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać w/w badania oraz ocenę wskaźnika Mayo co najmniej raz na 3 miesiące.



1.1.10 Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG

Poszukiwano wytycznych klinicznych opisujących leczenie umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG. Zidentyfikowano 5 wytycznych praktyki klinicznej, z czego 1 poświęcone było wyłącznie przypadkowi ciężkiej postaci WZJG, natomiast 4 pozostałe wszystkim stopniom zaawansowania WZJG.

Zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne:

- Polskie wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit (PTGE) z 2007 roku;
- amerykańskie wytyczne American College of Gastroenterology (ACG) z 2010 roku;
- kanadyjskie wytyczne Canadian Association of Gastroenterology (CAG) z 2012 roku;
- brytyjskie wytyczne European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) z 2012 roku;
- brytyjskie wytyczne National Institute of Clinical Excellence (NICE) z 2013 roku.

Zalecenia postępowania terapeutycznego opisane w 5 zidentyfikowanych dokumentach podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 7. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska, Europa	PTGE, 2007 ⁵⁷	<p style="text-align: center;">Średniociężki rzut:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeważnie wymagane jest leczenie szpitalne; • zalecana jest dieta ubogoresztkowa, dostarczająca odpowiedniej ilości kalorii i białka (w niektórych przypadkach rozważane również wyłączenie mleka z diety); • niekiedy konieczne staje się przetoczenie krwi i uzupełnienie niedoborów elektrolitowych drogą dożylną; • farmakoterapia: <ul style="list-style-type: none"> ○ glukokortykosteroidy podawane doustnie w dawkach równoważnych 40–60 mg prednizonu na dobę (0,75–1 mg/kg m.c.); Często stosowanym preparatem kortykosteroidowym jest metyloprednizolon. Po uzyskaniu poprawy, zwykle w ciągu 7–14 dni, dawka tych leków jest zmniejszana o 5 mg co 7–10 dni aż do ich odstawienia. Cała kuracja doustnymi preparatami kortykosteroidów zajmuje 2–3 miesiące; ○ sulfasalazyna lub któryś z preparatów 5-ASA podawane doustnie; ○ hydrokortyzon drogą doodbytniczą (50–100 mg na wlewkę) bądź inne preparaty kortykoidowe. <p><u>Ciężki rzut:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie chirurgiczne w przypadku wykazania we wstępnym badaniu w przypadku obecności <i>megacolon toxicum</i> lub perforacji okrężnicy; • w pozostałej grupie chorych wdrażane jest intensywne leczenie zachowawcze, obejmujące: <ul style="list-style-type: none"> ○ glukokortykosteroidy: hydrokortyzon lub metyloprednizolon w dawkach wynoszących odpowiednio 300 i 60 mg/dobę; ○ antybiotyki podawane dożylnie: cyprofloksacyna (0,4–0,8 g/dobę) i metronidazol działające na florę beztlenową (1,5 g/dobę); ○ cyklosporyna podawana dożylnie w dawce 2 mg/kg m.c./dobę przez 5–7 dni (stosowana gdy w 3. dniu parenteralnego leczenia glukokortykosteroidami utrzymują się takie objawy jak: 8 lub więcej wypróżnień na dobę albo 3–8 wypróżnień na dobę i wysokie stężenie CRP (>45 mg/l)); ○ infliksymab w przypadku braku odpowiedzi na leczenie glukokortykosteroidami; w leczeniu indukcyjnym lek stosuje się dożylnie w dawce 5 mg/kg m.c. wg schematu 0–2–6 tyg. U chorych z dobrą odpowiedzią podawanie infliksymabu powinno być kontynuowane w regularnych odstępach 8-tygodniowych. <p>Jeżeli wyżej wymienione leczenie nie przyniesie poprawy, chorzy powinni być operowani.</p>



		Wytyczne nie odnoszą się do stosowania adalimumabu w leczeniu WZJG.
USA, Ameryka Północna	ACG, 2010 ⁵⁸	<p><u>Łagodna do umiarkowanej postać WZJG</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Indukcja remisji:<ul style="list-style-type: none">○ sulfasalazyna podawana doustnie w dawce 4-6 g/dobę lub któryś z preparatów 5-ASA podawany doustnie (siła zalecenia A);○ doustne sterydy są wskazane gdy wstępne leczenie aminosalicylanami w skojarzeniu z lekami stosowanymi miejscowo nie przynosi efektu, lub objawy choroby są na tyle niepokojące, że stan pacjenta wymaga natychmiastowej poprawy (siła zalecenia B);○ azatiopryna i 6-merkaptopuryna (6-MP) są wskazane u pacjentów, którzy nie odpowiadają na doustne leczenie sterydami, u których nadal utrzymuje się umiarkowana postać WZJG ale ich stan zdrowia nie jest na tyle poważny aby konieczne było wprowadzenie leczenia dożylnego (siła zalecenia A);○ infliksymab jest wskazany u chorych opornych na leczenie sterydami lub sterydozależnych pomimo stosowania tiopuryn lub w przypadku ich nietolerancji, w leczeniu indukcyjnym lek stosuje się dożylnie w dawce 5 mg/kg m.c. wg schematu 0–2–6 tyg. (siła zalecenia A).• Leczenie podtrzymujące:<ul style="list-style-type: none">○ sulfasalazyna, olsalazyna, mesalamina i balsalazyd są wskazane w zapobieganiu nawrotom choroby (siła zalecenia A);○ pacjenci nie powinni być leczeni przewlekłe sterydami. Azatiopryna lub 6-MP są wskazane u pacjentów z postacią sterydozależną, ponieważ pełnią wtedy rolę leków „oszczędzających sterydy (ang. <i>steroid-sparing</i>). Są wskazane również wtedy, gdy próby utrzymania remisji aminosalicylanami nie dały pożądaných rezultatów (siła zalecenia A);○ infliksymab jest wskazany u chorych, którzy odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie tym lekiem lub w przypadku nieskuteczności innych opcji terapeutycznych (siła zalecenia A). <p><u>Ciężka postać WZJG</u></p> <ul style="list-style-type: none">• chorzy oporni na leczenie maksymalnymi dawkami doustnego prednizolonu, aminosalicylanów i leków miejscowych, powinni być leczeni infliksymabem w dawce 5 mg/kg m.c., jeśli nie wymagają pilnej hospitalizacji (siła zalecenia A);• pacjenci, u których wystąpiły objawy toksyczne, powinni być hospitalizowani i otrzymać dożylnie sterydy w dawce dziennej odpowiadającej 300 mg hydrokortyzonu lub 60 mg metyloprednizolonu (siła zalecenia C). Niepowodzenie

		<p>leczenia w ciągu 3-5 dni jest wskazaniem do kolektomii (siła zalecenia B) lub leczenia cyklosporyną podaną dożylnie (siła zalecenia A);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infliksymab może zapobiegać kolektomii u chorych po niepowodzeniu dożylnych sterydów, ale jego długofalowa skuteczność nie jest znana (siła zalecenia A). <p>Wytyczne nie odnoszą się do stosowania adalimumabu w leczeniu WZJG.</p>
<p>Kanada, Ameryka Północna</p>	<p>CAG, 2012⁵⁹</p>	<p>Wytyczne CAG dotyczą postępowania w ciężkim WZJG:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w ciężkim WZJG kortykosteroidy są leczeniem pierwszego wyboru (stopień zaleceń 1A). Pacjentom, którzy w ciągu 72 godzin nie odpowiedzieli na leczenie kortykosteroidami podawanymi dożylnie, zaleca się zabieg chirurgiczny lub leczenie drugiej linii (stopień zaleceń 1B); • jako terapię drugiej linii zaleca się dożylnie podanie cyklosporyny lub infliksymabu (stopień zaleceń 1A). Ocena skuteczności terapii należy przeprowadzić po 5-7 dniach od jej rozpoczęcia (stopień zaleceń 1C); • pacjentom, którzy odpowiedzieli na leczenie cyklosporyną podawaną dożylnie zaleca się w terapii podtrzymującej doustną cyklosporynę, a następnie azatioprynę lub 6-merkaptopurynę (stopień zaleceń 1C); • pacjentom, którzy odpowiedzieli na pojedynczą dawkę infliksymabu zaleca się podanie kolejnych dwóch i kontynuowanie infliksymabu jako terapii podtrzymującej (stopień zaleceń 1B); • pilna interwencja chirurgiczna jest zalecana u pacjentów z objawami toksyczności ogólnoustrojowej lub ostrym rozstępem okrężnicy (poziom zaleceń 1B); • u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie infliksymabem zaleca się interwencję chirurgiczną (stopień zaleceń 1B). <p>Wytyczne nie odnoszą się do stosowania adalimumabu w ciężkiej postaci WZJG.</p>
<p>Wielka Brytania, Europa</p>	<p>ECCO, 2012⁶⁰</p>	<p><u>Indukcja remisji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowana postać WZJG - adalimumab lub infliksymab zalecany jest u chorych z umiarkowanie aktywną postacią choroby, którzy nie odpowiedzieli na leczenie doustnymi sterydami (poziom dowodów 1b, stopień zalecenia B) i tiopurynami (poziom dowodów 1b, stopień zalecenia B); • ciężka postać WZJG - w ciężkiej aktywnej postaci choroby z objawami toksycznymi leczenie powinno odbywać się w warunkach szpitalnych (jakość dowodu 5; siła zalecenia D) i polegać na podaniu dożylnym glikokortykosteroidów. W przypadku nietolerancji glikokortykosteroidów podawanych dożylnie, opcją terapeutyczną jest stosowanie dożylnie



		<p>cyklosporyny (poziom dowodów 1b, stopień zalecenia B), infliksymabu (poziom dowodów 1b, stopień zalecenia B) lub takrolimusu (poziom dowodów 4, stopień zalecenia C). Takrolimus jest zalecany także u chorych z umiarkowanie aktywną postacią choroby, którzy nie odpowiedzieli na leczenie doustnymi sterydami (poziom dowodów 2b, stopień zalecenia C) lub tiopurynami (poziom dowodów 4, stopień zalecenia C). W przypadku pogorszenia stanu klinicznego lub braku poprawy w ciągu 4-7 dni zazwyczaj rekomendowane jest wykonanie kolektomii (poziom dowodów 4, stopień zalecenia C).</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p> <ul style="list-style-type: none">wszystkim chorym, którzy odpowiedzieli na leczenie zaleca się kontynuację leczenia (terapię podtrzymującą) – jakość dowodu 1a, siła zalecenia A. Wybór terapii zależy od charakteru i przebiegu choroby, a także wcześniejszego leczenia;leczenie biologiczne w monoterapii lub w skojarzeniu z tiopurynami zaleca się również w terapii podtrzymującej u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie (poziom dowodów 1a, stopień zalecenia A).
Wielka Brytania, Europa	NICE, 2013 ⁶¹	<p><u>Indukcja remisji</u> Łagodna do umiarkowanej postać WZJG</p> <ul style="list-style-type: none">Pierwszy etap leczenia - <u>zapalenie odbytnicy lub proctosigmoiditis</u><ul style="list-style-type: none">W celu indukcji remisji u osób z łagodnym do umiarkowanego pierwszym rzutem lub zaostrzeniem zapalenia odbytnicy lub proctosigmoiditis zalecane jest:<ul style="list-style-type: none">miejscowe stosowanie aminosalicylanu w monoterapii (czopek lub lewatywa w zależności od preferencji pacjenta) lubrozważenie dodania aminosalicylanu doustnie do aminosalicylanu podawanego miejscowo lubrozważenie podawania aminosalicylanu doustnie w zależności od preferencji pacjenta; jednocześnie należy uświadomić pacjenta, iż taki schemat leczenia nie będzie równie skuteczny jak schematy sugerowane powyżej.W celu indukcji remisji u osób z łagodnym do umiarkowanego pierwszym rzutem lub zaostrzeniem zapalenia odbytnicy lub proctosigmoiditis i które jednocześnie nie tolerują leczenia aminosalicylanami lub u których jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych zalecane jest:<ul style="list-style-type: none">miejscowe stosowanie kortykosteroidów lubrozważenie doustnego podania prednizolonu w zależności od preferencji pacjenta.W celu indukcji remisji u osób z podoстрыm zapaleniem odbytnicy lub proctosigmoiditis należy rozważyć doustne stosowanie prednizolonu w zależności od preferencji pacjenta.Pierwszy etap leczenia – <u>Lewostronne i rozległe WZJG</u>

- W celu indukcji remisji u dorosłych z łagodnym do umiarkowanego pierwszym rzutem lub zaostrzeniem lewostronnym i rozległym WZJG zalecane jest:
 - stosowanie aminosalicylanu w dużej dawce podawanego doustnie **lub**
 - rozważenie dodania aminosalicylanu stosowanego miejscowo lub dipropionianu beklometazonu doustnie w zależności od preferencji pacjenta.
- W celu indukcji remisji u osób z łagodnym do umiarkowanego podoстрыm lewostronnym i rozległym WZJG, które jednocześnie nie tolerują leczenia aminosalicylanami lub u których jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych zalecane jest doustne stosowanie prednizolonu.
- Druga etap leczenia – cały zakres wskazań dotyczących WZJG:
 - rozważenie dodania prednizolonu doustnie do terapii aminosalicylanem w celu indukcji remisji u osób z łagodną do umiarkowanej postacią WZJG jeśli w przeciągu 4 tygodni od rozpoczęcia terapii aminosalicylanem (pierwszy etap leczenia) nie uzyskano poprawy lub jeśli objawy się nasilają mimo stosowanego leczenia. Należy zaprzestać przyjmowania dipropionianu beklometazonu jeśli w drugim etapie leczenia dodano prednizolon doustnie;
 - rozważenie dodania takrolimusu doustnie w celu indukcji remisji u osób z łagodną do umiarkowanej postacią WZJG jeśli nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi w trakcie 2-4 tygodni doustnej terapii prednizolonem;
 - w podoстрыch stanach umiarkowanej i ciężkiej postaci WZJG (TA140, kwiecień 2008 r.), która może być leczona w warunkach ambulatoryjnych i nie wymaga hospitalizacji ani pilnej interwencji chirurgicznej, infliksymab nie jest opcją rekomendowaną przez NICE.*

* W grudniu 2014 roku NICE zmieniło swoje stanowisko w sprawie leczenia umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG i wydało pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania infliksymabu, adalimumabu i golimumabu w drugiej linii leczenia umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG (TA329).⁶²

Ciężka postać WZJG

- Pierwszy etap leczenia:
 - Dla pacjentów wymagających hospitalizacji z ciężką postacią WZJG (pierwszy rzut lub zaostrzenie) zalecane jest:
 - dożylne podanie kortykosteroidów w indukcji remisji **lub**
 - należy ocenić zasadność przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego.
 - Należy rozważyć dożylne podanie cyklosporyny lub zabieg chirurgiczny u osób:

- które nie tolerują lub odmawiają przyjmowania kortykosteroidów dożylnie **lub**
- dla których dożylne leczenie kortykosteroidami jest przeciwwskazane.

Wybór odpowiedniego schematu leczenia powinien uwzględniać również preferencje pacjenta.

- Drugi etap leczenia:
 - Należy rozważyć dodanie cyklosporyny dożylnie do dożylnej terapii kortykosteroidami lub rozważyć zabieg chirurgiczny u osób:
 - u których nastąpiła nieznaczna poprawa lub jej brak w przebiegu 72 godzin od rozpoczęcia dożylnej terapii kortykosteroidami lub
 - u których objawy uległy nasileniu w jakimkolwiek momencie trwania terapii kortykosteroidami.
 Wybór odpowiedniego schematu leczenia powinien uwzględniać również preferencje pacjenta.
 - W ciężkiej aktywnej postaci WZJG u chorych z ostrym zaostrzeniem (ang. acute exacerbation) zalecane jest stosowanie trzech dawek infliksymabu, jeśli leczenie cyklosporyną jest niezalecane lub przeciwwskazane.

Leczenie podtrzymujące

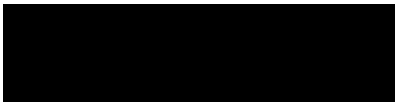
Łagodna do umiarkowanej postać WZJG

- Zapalenie odbytnicy lub proctosigmoiditis
 - W celu utrzymania remisji po łagodnym do umiarkowanego zaostrzeniu zapalenia odbytnicy lub proctosigmoiditis należy rozważyć następujące opcje terapeutyczne przy uwzględnieniu preferencji pacjenta:
 - miejscowe podanie aminosalicylanu w monoterapii (codziennie lub z przerwami) lub
 - aminosalicylan doustnie w skojarzeniu z aminosalicylanem stosowanym miejscowo (codziennie lub z przerwami) lub
 - aminosalicylan doustnie w monoterapii; jednocześnie należy uświadomić pacjenta, iż taki schemat leczenia nie będzie równie skuteczny jak oba schematy sugerowane powyżej.
- Lewostronne i rozległe WZJG
 - W celu utrzymania remisji u dorosłych po łagodnym do umiarkowanego zaostrzeniu lewostronnego i rozległego WZJG:
 - zalecana jest niska dawka podtrzymująca aminosalicylanu
 - wybór doustnego aminosalicylanu powinien uwzględniać preferencje pacjenta, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem oraz koszt leku.

Ciężka postać WZJG

- Cały zakres wskazań dotyczących WZJG
 - Należy rozważyć podanie azatiopryny doustnie lub merkaptopuryny doustnie w celu utrzymania remisji:
 - u pacjentów po 2 lub większej ilości zaostrzeń zapalnych, które pojawiły się w przebiegu 12 miesięcy i wymagane jest leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi lub
 - jeśli terapia aminosalicylanem nie zapewnia utrzymania remisji.
 - W celu utrzymania remisji po pojedynczym rzucie ciężkiej aktywnej postaci WZJG:
 - należy rozważyć stosowanie azatiopryny doustnie lub merkaptopuryny doustnie;
 - należy rozważyć doustne stosowanie aminosalicylanu u osób, które nie tolerują lub odmawiają przyjmowania azatiopryny lub merkaptopuryny, lub u których leki te są przeciwwskazane.

Wytuczne nie odnoszą się do stosowania adalimumabu w ciężkiej postaci WZJG.



Zgodnie z wytycznymi, w I linii leczenia najczęściej wybieraną terapią początkową jest leczenie farmakologiczne. Jako leki pierwszego wyboru w leczeniu łagodnych i średnich rzutów choroby najczęściej wymieniane są preparaty kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA – sulfasalazyna, mesalazyna), które podaje się doustnie lub miejscowo. W leczeniu umiarkowanego WZJG jako leki pierwszego wyboru wymieniane są również glikokortykosteroidy (prednizon), a w przypadkach ciężkich zaostrzeń zalecany jest metyloprednizon podawany dożylnie. Stosowanie leków immunosupresyjnych (azatiopryna, merkaptopuryna) wskazane jest tylko w pewnych sytuacjach klinicznych, takich jak oporność na leczenie glikokortykosteroidami, ponadto w celu zmniejszenia dawek podawanych glikokortykosteroidów oraz gdy występują ciężkie działania niepożądane związane ze stosowanym leczeniem. W ciężkich postaciach stosuje się także inne leki, tj. cyklosporyna, takrolimus oraz przeciwciało monoklonalne – infliksymab. W sytuacji gdy ciężki rzut WZJG nie poddaje się leczeniu farmakologicznemu konieczne jest przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego.

Wybór odpowiedniego leczenia na każdym etapie jest uzależniony od stopnia zaawansowania choroby oraz typu WZJG. Ostateczną decyzję podejmuje lekarz po konsultacji z pacjentem.

Możliwość zastosowania adalimumabu jak dotąd uwzględniono w europejskich wytycznych European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) z 2012. Lek uzyskał rejestrację w analizowanym wskazaniu, gdy większość wytycznych (z wyjątkiem ECCO i NICE*) została już opublikowana (*European Medicines Agency*; kwiecień 2012, *U.S. Food and Drug Administration*; październik 2012). Należy podkreślić, iż NICE wydało w grudniu 2014 pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania adalimumabu w drugiej linii leczenia umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG (rozdział 1.1.11).

*W wytycznych NICE z 2013 roku nie uwzględniono możliwości stosowania adalimumabu, jednak rok później (grudzień 2014) NICE wydało pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania adalimumabu w drugiej linii leczenia umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG – patrz rozdział 1.1.11

1.1.11 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych

1.1.11.1 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Na stronie polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie odnaleziono żadnej rekomendacji, która dotyczyłaby zastosowania adalimumabu we wnioskowanym wskazaniu. Odnaleziono natomiast siedem rekomendacji w innych wskazaniach. Szczegółowe dane przedstawiono w aneksie 14 do niniejszej analizy.

1.1.11.2 Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych

Przeszukano strony internetowe agencji oceny technologii medycznych działających w innych krajach pod kątem wytycznych stosowania adalimumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG.

Odnaleziono rekomendacje stosowania inhibitorów TNF w następujących agencjach:

- National Institute of Clinical Excellence (NICE);
- Greater Manchester Medicines Management Group (GMMM);
- Scottish Medicines Consortium (SMC);
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).

Tabela 8. Zestawienie zaleceń agencji oceny technologii medycznych dotyczących leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego przy użyciu adalimumabu.

Kraj	Agencja	Rekomendacja	Miesiąc i rok	Komentarz
Wielka Brytania	NICE ⁶²	pozytywna	12.2014	<p>Wskazanie</p> <p>Rekomendacja dotyczy leczenia umiarkowanej do ciężkiej postaci czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie.</p> <p>Komentarz</p> <p>Wydano pozytywną rekomendację dla 3 inhibitorów TNF alfa, tj. adalimumabu, infliksymabu i golimumabu. Wybór metody leczenia pomiędzy trzema wyżej wymienionymi preparatami należy podjąć indywidualnie po rozmowie lekarza prowadzącego z pacjentem podczas której pacjent zostanie pouczony na temat wad i zalet danego schematu leczenia. W przypadku gdy więcej niż 1 terapia jest odpowiednia należy wybrać najtańszą z nich (uwzględniając koszt podania oraz koszt pojedynczej dawki).</p>

Wielka Brytania	GMMG ⁶³	pozytywna	11.2013	<p>Wskazanie</p> <p>Rekomendacja we wskazaniu: leczenie umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie, lub wtedy, gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane oraz u chorych u których w opinii ekspertów kolektomia nie jest wskazana.</p> <p>Komentarz</p> <p>Pacjenci powinni być w wystarczająco dobrym stanie aby możliwe było prowadzenie leczenia w warunkach ambulatoryjnych. Po 8 tygodniach leczenia odpowiedź kliniczna poddawana jest ocenie. Kryterium według którego jest ona oceniana powinno być jasno sprecyzowane (ocena wskaźnika Mayo lub Harvey-Bradshaw) i ustandaryzowane. Przebieg leczenia powinien być odpowiednio udokumentowany, konieczne jest również regularne monitorowanie efektów leczenia. W przypadku gdy pacjent nie odpowiada na leczenie powinien je zaprzestać.</p>
Szkocja	SMC ⁶⁴	negatywna	07.2012	<p>Wskazanie</p> <p>Rekomendacja dotyczy leczenia umiarkowanej do ciężkiej postaci czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy, gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych.</p> <p>Komentarz</p> <p>Brak złożenia przez producenta leku wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku w danym wskazaniu.</p>
Australia	PBAC ⁶⁵	negatywna	11.2013	<p>Wskazanie</p> <p>Rekomendacja dotyczy leczenia umiarkowanej do ciężkiej postaci czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów.</p> <p>Komentarz</p> <p>Negatywna rekomendacja wynika z braku możliwości oszacowania opłacalności stosowania adalimumabu na podstawie złożonej analizy ekonomicznej. Jednocześnie PBAC przyznaje iż jest miejsce dla adalimumabu w leczeniu umiarkowanej do</p>

				ciężkiej postaci WZJG. Wśród korzyści wynikających z leczenia adalimumabem wymieniane jest uniknięcie zabiegu chirurgicznego i umożliwienie powrotu do pracy.
--	--	--	--	---

1.2 Interwencja

1.2.1 Adalimumab

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	adalimumab
Opatentowana nazwa handlowa	Humira®
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (L04AB02)
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	AbbVie Ltd; Maidenhead SL6 4XE Wielka Brytania
Data dopuszczenia do obrotu w UE	08 września 2003

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.⁶⁶

Postać farmaceutyczna i skład jakościowy

Przezroczysty roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Każda ampułko-strzykawka 0,8 ml (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu. Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Wskazania rejestracyjne leku

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy, gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych.

Pozostałe wskazania w jakich zarejestrowana jest Humira®:

- reumatoidalne zapalenie stawów
- młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów; osiowa spondyloartropatia:
 - zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK);

-
- osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK;

- łuszczycowe zapalenie stawów;
- łuszczycyca;
- choroba Leśniowskiego-Crohna.

Mechanizm działania

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego. Konfekcjonowany jest jako przezroczysty roztwór do wstrzykiwań w fiolkach. Każda fiołka 0,8 ml (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu.

Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC50 wynosi 0,1-0,2 nM).

Po leczeniu produktem Humira u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów zaobserwowano szybkie obniżenie się poziomu wskaźników fazy ostrej zapalenia (białko C-reaktywne (CRP) i odczyn opadania krwinek (OB)) oraz stężenia cytokin (IL-6) w surowicy w porównaniu do wartości przed rozpoczęciem leczenia. Po podaniu produktu Humira zmniejszeniu uległy również stężenia metaloproteinaz macierzy (MMP-1 i MMP-3), które powodują przebudowę tkanek odpowiedzialną za zniszczenie chrząstki. U pacjentów leczonych produktem Humira zwykle obserwowano poprawę hematologicznych wskaźników przewlekłego zapalenia. Szybkie zmniejszenie aktywności białka C-reaktywnego obserwowano również u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie produktem Humira powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu wszystkich chorób w których produkt Humira jest stosowany. Pacjenci leczeni produktem Humira powinni otrzymać specjalną kartę informującą o możliwych zagrożeniach.

Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt Humira, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.

W czasie leczenia produktem Humira należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego (np. kortykosteroidami i [lub] lekami immunomodulującymi).

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

- Dorośli

Zalecana dawka produktu Humira w schemacie leczenia indukcyjnego dla dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wynosi 160 mg w tygodniu 0 (dawkę można podać w czterech wstrzyknięciach w ciągu jednej doby lub w dwóch wstrzyknięciach na dobę przez dwa kolejne dni) oraz 80 mg w 2. tygodniu. Po leczeniu indukcyjnym, zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

W okresie leczenia podtrzymującego, dawki kortykosteroidów można stopniowo zmniejszać zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w danym kraju.

U niektórych pacjentów, którzy wykazują zmniejszenie odpowiedzi na leczenie, może być korzystne zwiększenie częstości podawania dawki do 40 mg produktu Humira co tydzień.

Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną zazwyczaj osiąga się w ciągu 2-8 tygodni leczenia. Nie zaleca się kontynuacji leczenia produktem Humira u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi w tym okresie.

- Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana zmiana dawkowania.

- Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Humira u dzieci w wieku od 4 do 17 lat. Brak dostępnych danych. Stosowanie produktu Humira u dzieci w wieku poniżej 4 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Sposób podawania

Produkt Humira podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania podano w ulotce dołączonej do opakowania.

1.3 Komparatory

1.3.1 Uzasadnienie doboru komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 12 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu,

konieczne jest przeprowadzenie szeregu analiz, w tym klinicznej zawierającej opis technologii opcjonalnych, czyli procedur medycznych* możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, które dostępne są na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Należy ponadto wyszczególnić refundowane technologie opcjonalne oraz określić sposób i poziom ich finansowania. Wykonane analizy powinny zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną lub, w przypadku jej braku, z inną technologią opcjonalną.

Konwencjonalna terapia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego obejmuje zastosowanie specjalnej diety, farmakoterapię przy użyciu aminosalicylanów, kortykosteroidów, leków immunosupresyjnych i interwencję chirurgiczną. Zważywszy, że adalimumab jest zarejestrowany w leczeniu choroby WZJG w przypadku, gdy konwencjonalna terapia zawiodła, a leczenia chirurgiczne zarezerwowane jest dla pacjentów tylko z ciężkim rzutem choroby lub powikłaniami, żadna z wyżej wymienionych opcji terapeutycznych nie wydaje się stanowić komparatora dla adalimumabu.

Spośród dostępnych na rynku preparatów leczniczych tożsame z adalimumabem wskazanie rejestracyjne (dotyczące leczenia WZJG) mają trzy preparaty: infliksymab, golimumab i wedolizumab. Biorąc pod uwagę, iż w analizowanym wskazaniu w chwili składania wniosku żaden z preparatów nie był refundowany, komparatorem dla analizowanej interwencji powinny być wszystkie trzy wymienione powyżej preparaty (tj. infliksymab, golimumab i wedolizumab).

1.3.2 Infliksymab

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Infliksymab
Preparaty zarejestrowane w Polsce	Remicade®, Inflectra® (biosimilar), Remsima®(biosimilar)
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (L04AB02)
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Janssen Biologics B.V.; Alvogen Poland Sp. z o.o.; Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Data dopuszczenia do obrotu w UE	13 sierpień 1999 r.

* **procedura medyczna** (w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych) – postępowanie diagnostyczne, lecznicze, pielęgnacyjne, profilaktyczne, rehabilitacyjne lub orzecznicze przy uwzględnieniu wskazań do jego przeprowadzenia, realizowane w warunkach określonej infrastruktury zdrowotnej przy zastosowaniu produktów leczniczych, wyrobów medycznych i środków pomocniczych; **technologia medyczna** – leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne.

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.⁶⁷

Postać farmaceutyczna i skład jakościowy

Proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji. Proszek jest w postaci liofilizowanej białej peletki.

Każda fiolka zawiera 100 mg infliksymabu. Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wytwarzanym przez mysią linię komórkową hybridoma przy zastosowaniu technologii rekombinacji DNA. Po rozpuszczeniu każdy ml zawiera 10 mg infliksymabu.

Wskazania do stosowania

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Produkt leczniczy Remicade jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Remicade jest wskazany w leczeniu ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

Pozostałe wskazania w jakich zarejestrowany jest Remicade®:

- reumatoidalne zapalenie stawów (RZS);
- choroba Crohna u dorosłych;
- choroba Crohna u dzieci;
- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa;
- łuszczykowe zapalenie stawów;
- łuszczyca.

Mechanizm działania

Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α - tumour necrosis factor) ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNF β).

Dawkowanie i sposób podawania

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Dawkowanie

- Dorośli (w wieku ≥ 18 lat)

5 mg/kg m.c. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg m.c., a potem co 8 tygodni. Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 14 tygodni leczenia, tj. po podaniu trzech dawek. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w tym czasie.

- Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie przeprowadzono specjalnych badań produktu leczniczego Remicade w populacji pacjentów w podeszłym wieku. W badaniach klinicznych nie obserwowano większej różnicy w klirensie lub objętości dystrybucji w zależności od wieku pacjenta. Nie ma konieczności dostosowania dawki.

- Dzieci i młodzież (6 do 17 lat)

5 mg/kg m.c. podawane w infuzji dożylniej, następnie infuzje w dawce 5 mg/kg m.c. po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a potem co 8 tygodni. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Remicade u dzieci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w wieku poniżej 6 lat. Aktualne dane farmakokinetyczne przedstawiono w punkcie 5.2, ale brak jest zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Remicade powinien być podawany w infuzji dożylniej trwającej 2 godziny. Wszystkich pacjentów, którym podano produkt leczniczy Remicade należy obserwować przez co najmniej 1-2 godziny po infuzji, aby zauważyć ostre reakcje związane z infuzją leku. Musi być dostępny zestaw reanimacyjny, taki jak adrenalina, środki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz aparatura do sztucznego oddychania. Pacjenci mogą otrzymać wcześniej np. lek przeciwhistaminowy, hydrokortyzon i (lub) paracetamol; można również zmniejszyć szybkość infuzji, w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z infuzją, szczególnie w przypadkach, gdy reakcje związane z infuzją występowały w przeszłości.

Krótszy czas podawania wlewu we wskazaniach dla dorosłych

U starannie wybranych dorosłych pacjentów, którzy tolerowali przynajmniej trzy początkowe 2-godzinne wlewy produktu leczniczego Remicade (faza indukcji)

i otrzymują leczenie podtrzymujące, można uwzględnić podanie kolejnych wlewów w czasie nie krótszym niż 1 godzina. Jeśli w wyniku podania krótszego wlewu u pacjenta wystąpi reakcja poinfuzyjna, a leczenie ma być kontynuowane, można rozważyć wolniejsze tempo podawania wlewu. Nie przeprowadzono badań dotyczących krótszego czasu podawania wlewu w dawkach > 6 mg/kg.

1.3.3 Golimumab

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Golimumab
Preparaty zarejestrowane w Polsce	Simponi®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alpha (TNF-α) (L04AB06)
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Janssen Biologics B.V. Einsteinweg 101 2333 CB Leiden The Netherlands
Data dopuszczenia do obrotu w UE	1 października 2009

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.⁶⁸

Postać farmaceutyczna i skład jakościowy

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, SmartJect. Roztwór jest klarowny do lekko opalizującego, w odcieniach bezbarwnym do jasnożółtego. Golimumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1, wytwarzane przez mysią linię komórkową hybridoma z użyciem technologii rekombinacji DNA.

Wskazania do stosowania

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ang. UC - Ulcerative colitis)

Produkt leczniczy Simponi jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub którzy źle tolerowali leczenie, lub u których były przeciwwskazania do takiego leczenia.

Pozostałe wskazania w jakich zarejestrowany jest produkt Simponi®:

- reumatoidalne zapalenie stawów (ang. RA - Rheumatoid arthritis);
- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ang. AS - Ankylosing spondylitis);
- łuszczycowe zapalenie stawów (ang. PsA - Psoriatic arthritis).

Mechanizm działania

Golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i przezbłonowej postaci ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α), zapobiegając wiązaniu się TNF- α z jego receptorami.

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie produktem Simponi powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu zarejestrowanych wskazań. Pacjenci leczeni produktem Simponi powinni otrzymać specjalną Kartę Bezpieczeństwa.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

- Dorośli
 - pacjenci o masie ciała mniejszej niż 80 kg - Produkt leczniczy Simponi podaje się w dawce początkowej wynoszącej 200 mg, w dawce 100 mg w 2. tygodniu, a następnie w dawce wynoszącej 50 mg raz na 4 tygodnie;
 - pacjenci o masie ciała wynoszącej co najmniej 80 kg - Produkt leczniczy Simponi podaje się w dawce początkowej wynoszącej 200 mg, w dawce 100 mg w 2. tygodniu, a następnie w dawce wynoszącej 100 mg raz na 4 tygodnie.

Podczas leczenia podtrzymującego dawki kortykosteroidów można stopniowo zmniejszać zgodnie z zaleceniami przyjętymi w praktyce klinicznej.

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczną zwykle uzyskuje się w ciągu 12 - 14 tygodni leczenia (po podaniu 4 dawek). U pacjentów, u których w tym okresie nie stwierdza się żadnych korzyści terapeutycznych, należy ponownie rozważyć zasadność dalszego leczenia

- Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

- Dzieci i młodzież

Produkt Simponi nie jest zalecany do stosowania u pacjentów poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku w tej grupie wiekowej

Sposób podawania

Produkt Simponi należy podawać podskórnie. Pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt Simponi po odpowiednim przeszkoleniu dotyczącym techniki podskórnego wstrzykiwania, jeżeli lekarz zdecyduje, że jest to właściwe i będzie to powiązane z obserwacją medyczną. Pacjenci powinni zostać pouczeni, że należy wstrzykiwać całą ilość produktu Simponi zgodnie z obszerną instrukcją dotyczącą podawania przedstawioną w ulotce dla pacjenta. Jeśli konieczne jest podanie kilku wstrzyknięć, należy je wykonać w różnych miejscach ciała.

1.3.4 Wedolizumab

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Wedolizumab
Preparaty zarejestrowane w Polsce	Entyvio®
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	selektywne leki immunosupresyjne (L04AA33)
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Takeda Pharma A/S Dybendal Alle 10 2630 Taastrup Dania
Data dopuszczenia do obrotu w UE	b.d.

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.⁶⁹

Postać farmaceutyczna i skład jakościowy

Entyvio 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Każda fiolka zawiera 300 mg wedolizumabu. Po rozpuszczeniu każdy ml roztworu zawiera 60 mg wedolizumabu. Wedolizumab jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem IgG1 wiążącym się z ludzką integryną $\alpha 4\beta 7$, wytwarzanym przez komórki jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese hamster ovary, CHO).

Wskazania do stosowania

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ang. UC - Ulcerative colitis)

Produkt Entyvio jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub leczenia antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF α).

Pozostałe wskazania w jakich zarejestrowany jest produkt Entyvio®:

- choroba Leśniowskiego-Crohna.

Mechanizm działania

Wedolizumab jest selektywnym wobec jelit, biologicznym produktem immunosupresyjnym. Jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się swoiście z integryną $\alpha4\beta7$, która ulega preferencyjnej ekspresji na wychwytywanych w jelitach pomocniczych limfocytach T. Wedolizumab, wiążąc się z $\alpha4\beta7$ na odpowiednich limfocytach, hamuje ich przyleganie do cząsteczki adhezyjnej MAdCAM-1 (ang. mucosal addressin cell adhesion molecule-1), ale nie do cząsteczki adhezyjnej VCAM-1(ang. vascular cell adhesion molecule-1). MAdCAM-1 ulega ekspresji głównie na komórkach śródbłonna naczyń jelita i odgrywa zasadniczą rolę w zatrzymywaniu limfocytów T w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego. Wedolizumab nie wiąże się, ani nie hamuje działania integryny $\alpha4\beta1$ i $\alpha E\beta7$.

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

- Dorośli

Zalecany schemat dawkowania obejmuje 300 mg produktu Entyvio podawane we wlewie dożylnym w Tygodniu 0, Tygodniu 2 i Tygodniu 6, a następnie co 8 tygodni.

W razie braku widocznej korzyści terapeutycznej u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ciągu 10 tygodni należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia.

U pacjentów, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, korzystne może być zwiększenie częstości dawkowania do 300 mg produktu Entyvio co cztery tygodnie.

U pacjentów, którzy zareagowali na leczenie produktem Entyvio można zmniejszyć dawkę i (lub) odstawić kortykosteroidy zgodnie z przyjętym standardem opieki.

Wznowienie leczenia - w razie przerwania leczenia i konieczności wznowienia leczenia produktem Entyvio można rozważyć podawanie produktu co cztery tygodnie. Okres przerwy w leczeniu w badaniach klinicznych wynosił do jednego roku. Podczas wznowienia leczenia ponownie uzyskano skuteczność wedolizumabu bez dowodów zwiększonej częstości i nasilenia zdarzeń niepożądanych lub reakcji związanych z wlewem.

- Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Analizy farmakokinetyki populacyjnej nie wykazały zależności od wieku.

- Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności wedolizumabu u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Entyvio przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego. Przed podaniem dożylnym produkt należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć zgodnie z podanymi zaleceniami. Produkt Entyvio podaje się we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. Pacjentów należy obserwować w trakcie i po podaniu wlewu.

1.4 Oceniane punkty końcowe

Terapia adalimumabem pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego może mieć wpływ na takie punkty końcowe, jak:

- w terapii indukcyjnej:
 - odsetek pacjentów w remisji (remisja kliniczna i endoskopowa);
 - odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź kliniczna i endoskopowa;
 - odsetek chorych z wygojeniem błony śluzowej;
 - poprawa jakości życia oceniana za pomocą kwestionariusz IBDQ;
- w leczeniu podtrzymującym:
 - odsetek pacjentów, którzy utrzymali remisję kliniczną;
 - odsetek pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź kliniczną;
 - odsetek pacjentów, którzy utrzymali wygojenie błony śluzowej;
 - odsetek pacjentów w remisji (remisja kliniczna i endoskopowa);
- bezpieczeństwo, zdefiniowane jako:
 - działania niepożądane ogółem;
 - działania niepożądane prowadzące do przerwania badania;
 - poważne działania niepożądane;
 - infekcyjne działania niepożądane;
 - poważne infekcyjne działania niepożądane;
 - działania niepożądane w miejscu iniekcji.

2 Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności adalimumabu (Humira®), rekombinowanego ludzkiego przeciwciała monoklonalnego anty-TNF- α , w terapii indukcyjnej i leczeniu podtrzymującym umiarkowanej do ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) na tle innych leków biologicznych zarejestrowanych w analizowanym wskazaniu, tj. infliksymabu, golimumabu i wedolizumabu.

Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO:

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy, gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych.
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none">Adalimumab (w skojarzeniu ze standardową opieką)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none">Infliksymab (w skojarzeniu ze standardową opieką)Golimumab (w skojarzeniu ze standardową opieką)Wedolizumab (w skojarzeniu ze standardową opieką)Placebo (w skojarzeniu ze standardową opieką) – komparator na użytek porównania pośredniego
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none">W zakresie skuteczności terapii indukcyjnej:<ul style="list-style-type: none">remisja kliniczna;odpowiedź kliniczna;wygojenie błony śluzowej;poprawa jakości życia (IBDQ);częściowa remisja kliniczna;ocena aktywności choroby w skali Mayo (tj. ocena przez lekarza prowadzącego, częstotliwość oddawania stolca, krwawienie z odbytnicy);w zakresie skuteczności leczenia podtrzymującego:<ul style="list-style-type: none">utrzymanie remisji klinicznej;utrzymanie odpowiedzi klinicznej;utrzymanie wygojenia błony śluzowej;remisja kliniczna w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego;w zakresie bezpieczeństwa:<ul style="list-style-type: none">działania niepożądane ogółem;działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;poważne działania niepożądane;infekcyjne działania niepożądanepoważne infekcyjne działania niepożądane;działania niepożądane w miejscu iniekcji.

Rodzaj badań (S)	Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne
------------------	---

3 Metodyka

3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych

3.1.1 Strategia

Przeszukano następujące bazy danych:

- W zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz, bazy bibliograficzne i rejestry badań:
 - Medline;
 - EMBASE;
 - The Cochrane Library.
- Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:
 - Center for Reviews and Dissemination;
 - strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod kątem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE dla danych pierwotnych przedstawiono w aneksie 1. W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych;
- wyszukiwarek internetowych;
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych;
- <http://www.clinicaltrials.gov/>, <http://www.controlled-trials.com/>.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (B.S., M.D.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 03.03.2015.

3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano jedynie prace opublikowane w języku angielskim.

Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację były oceniane pod względem zgodności z następującymi kryteriami:

- Badana populacja:
 - dorośli pacjenci z rozpoznany wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-MP lub AZA.
- Badana interwencja:
 - terapia indukcyjna:
 - adalimumab, schemat dawkowania zgodny z ChPL: 160 mg w tygodniu 0, 80 mg w tygodniu 2. i 40 mg w tygodniu 4. i 6.;
 - leczenie podtrzymujące:
 - adalimumab, schemat dawkowania zgodny z ChPL: 40 mg co 2. tydzień.
- Komparator:
 - terapia indukcyjna:
 - placebo (komparator na użytek porównania pośredniego)
 - infliksymab, schemat dawkowania zgodny z ChPL: 5 mg/kg m.c. w tygodniu 0, 2. i 6.;
 - golimumab, schemat dawkowania zgodny z ChPL: pacjenci o m.c. < 80kg – 200 mg w tygodniu 0, 100 mg w tygodniu 2.; pacjenci o m.c. ≥ 80kg – 200 mg w tygodniu 0, 100 mg w tygodniu 2.;
 - wedolizumab, schemat dawkowania zgodny z ChPL: 300 mg w tygodniu 0, 300 mg w tygodniu 2. i 6.;
 - terapia indukcyjna:
 - placebo (komparator na użytek porównania pośredniego)
 - infliksymab, schemat dawkowania zgodny z ChPL: 5 mg/kg m.c. co 8 tygodni;
 - golimumab, schemat dawkowania zgodny z ChPL: pacjenci o m.c. < 80kg – 50 mg raz na 4 tygodnie; pacjenci o m.c. ≥ 80kg – 100 mg raz na 4 tygodnie;
 - wedolizumab, schemat dawkowania zgodny z ChPL: 300 mg co 8 tygodni.
- Badane punkty końcowe:
 - terapia indukcyjna - skuteczność leczenia oceniana jako:

-
- odsetek pacjentów z remisją;
 - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie;
 - odsetek pacjentów z wygojeniem błony śluzowej;
 - poprawa jakości życia (IBDQ);
 - leczenie podtrzymujące - skuteczność leczenia oceniana jako:
 - utrzymanie remisji klinicznej;
 - utrzymanie odpowiedzi klinicznej;
 - utrzymanie wygojenia błony śluzowej;
 - bezpieczeństwo leczenia - zarówno w terapii indukcyjnej jak i w leczeniu podtrzymującym.
 - Metodyka badania:
 - prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą bądź podwójnie ślepą próbą) badania kliniczne z randomizacją.

Do analizy włączono również opracowania wtórne dotyczące zastosowania adalimumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG, w których:

- dane były analizowane przez co najmniej 2 autorów;
- dane uzyskano w wyniku przeszukiwania, co najmniej dwóch wymienionych baz danych (Medline, EMBASE).

3.1.3 Kryteria wyłączenia z opracowania

- Badana populacja:
 - pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku;
 - dzieci.
- Interwencja:
 - adalimumab podawany w innej dawce niż zarejestrowana.
- Komparator:
 - infliksymab podawany w innej dawce niż zarejestrowana;
 - golimumab podawany w innej dawce niż zarejestrowana;
 - vedolizumab podawany w innej dawce niż zarejestrowana.
- Horyzont obserwacji:
 - leczenie podtrzymujące trwające nie krócej niż 12 miesięcy (zapis wnioskowanego programu lekowego).
- Metodyka badania:
 - opisy przypadków;
 - badania pogłądowe;
 - badania retrospektywne, nierandomizowane, niekontrolowane.

3.1.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące obu rodzajów badań, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (P.W.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2013), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (B.S.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz. Jedynie dane z najnowszych publikacji zostały włączone do opracowania (odrzucono m.in. abstrakty lub publikacje dotyczące wstępnych wyników, jeśli dostępne były pełne opracowania końcowych wyników badania).

3.1.5 Ocena ryzyka błędu systematycznego i jakości badań

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad.⁷⁰ Prace oceniano także pod kątem:


- wielkości badanej populacji;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- czasu badania;
- protokołu badania;
- opisu użytych metod statystycznych;
- uzasadnienia liczebności populacji;
- opisu udziału sponsora;
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania.

Oceny metodyki prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy (B.S., P.W.). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

3.2 Strategia analizy badań

3.2.1 Skuteczność leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ryzyka względnego (*odds ratio*, OR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (*fixed effect model*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$), przedstawiono również wszystkie wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych



(*random effect model*). Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.3 oraz arkusza Microsoft Excel 2013.

W przypadku braku badań porównujących bezpośrednio skuteczność adalimumabu z poszczególnymi komparatorami (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia przy użyciu metody Buchera.⁷¹ Na potrzeby porównania pośredniego użyto wyników ryzyka względnego oszacowanego przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effect*) (Review Manager ver. 5.2.3). W przypadku, gdy dane dotyczące interwencji były przedstawione w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego, nie ekstrahowano danych dotyczących komparatorów dla poszczególnych punktów końcowych.

3.2.2 Bezpieczeństwo leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. Wyniki przedstawiono w formie ilorazu szans (*odds ratio*, OR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTH. Liczbę NNTH obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.3 oraz arkusza Excel 2013.

W przypadku braku badań porównujących bezpośrednio bezpieczeństwo adalimumabu z poszczególnymi komparatorami (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio bezpieczeństwo leczenia przy użyciu metody Buchera. Na potrzeby porównania pośredniego użyto wyników ryzyka względnego oszacowanego przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effect*) (Review Manager ver. 5.2.3).

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych na użytek porównania pośredniego. Poszukiwano badań stanowiących zestawienie adalimumabu, bądź któregośkolwiek z komparatorów z placebo.

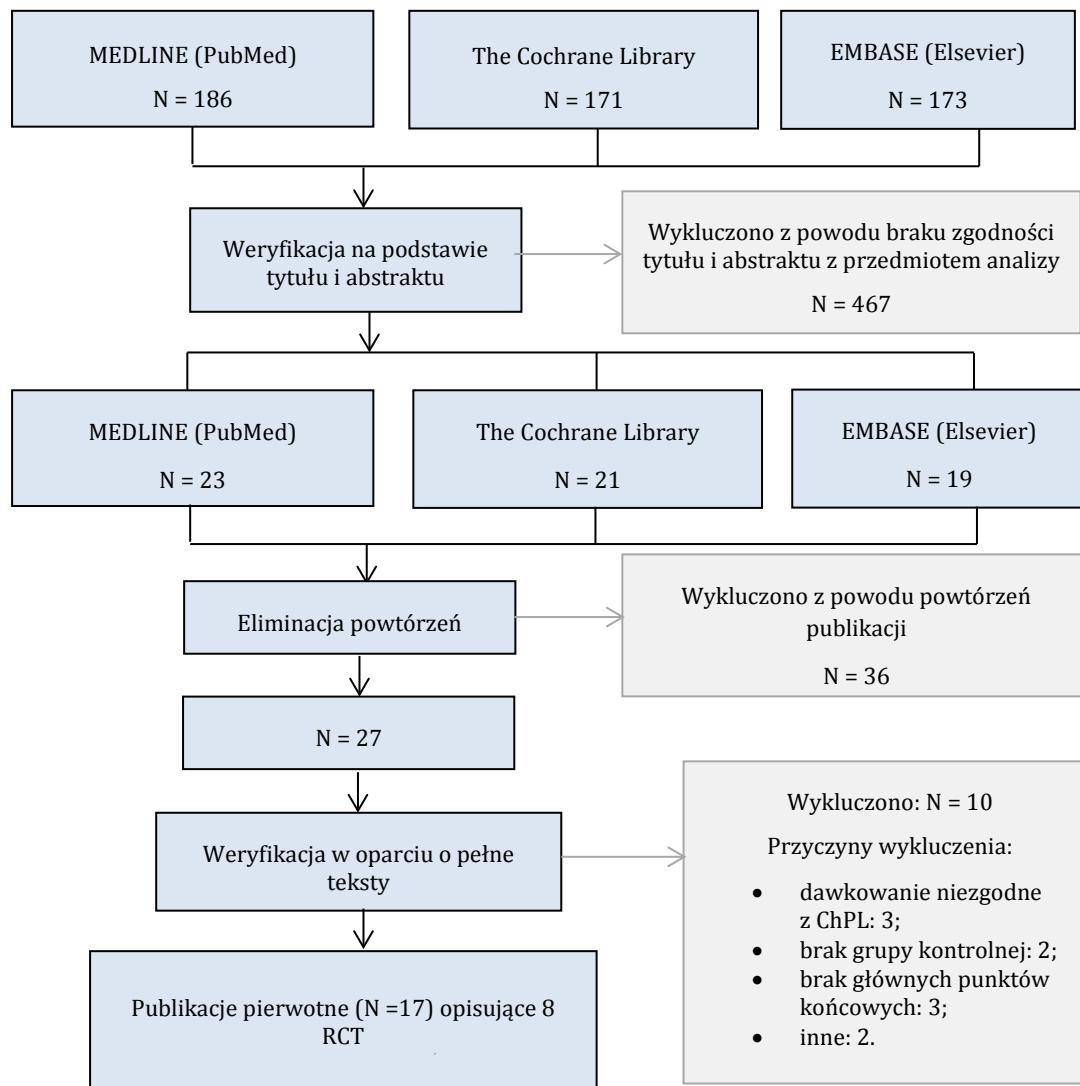
Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie clinicaltrials.gov, przedstawiono w aneksie 12.

W toku przeszukiwań baz danych 530 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 27 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Spośród tych prac do analizy włączono 17 opracowań pierwotnych, opisujących 8 randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu włączono:

- Terapia indukcyjna:
 - 3 badania porównujące adalimumab z placebo (ULTRA 1, ULTRA 2 i Suzuki 2014);
 - 2 badania porównujące infliksymab z placebo (ACT 1 i ACT 2);
 - 1 badanie porównujące golimumab z placebo (PURSUIT-SC);
 - 1 badanie porównujące wedolizumab z placebo (GEMINI 1).
- Leczenie podtrzymujące:
 - 2 badanie porównujące adalimumab z placebo (ULTRA 2 i Suzuki 2014);
 - 1 badanie porównujące infliksymab z placebo (ACT 1);
 - 1 badanie porównujące golimumab z placebo (PURSUIT-M);
 - 1 badanie porównujące wedolizumab z placebo (GEMINI 1).

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono poniżej.

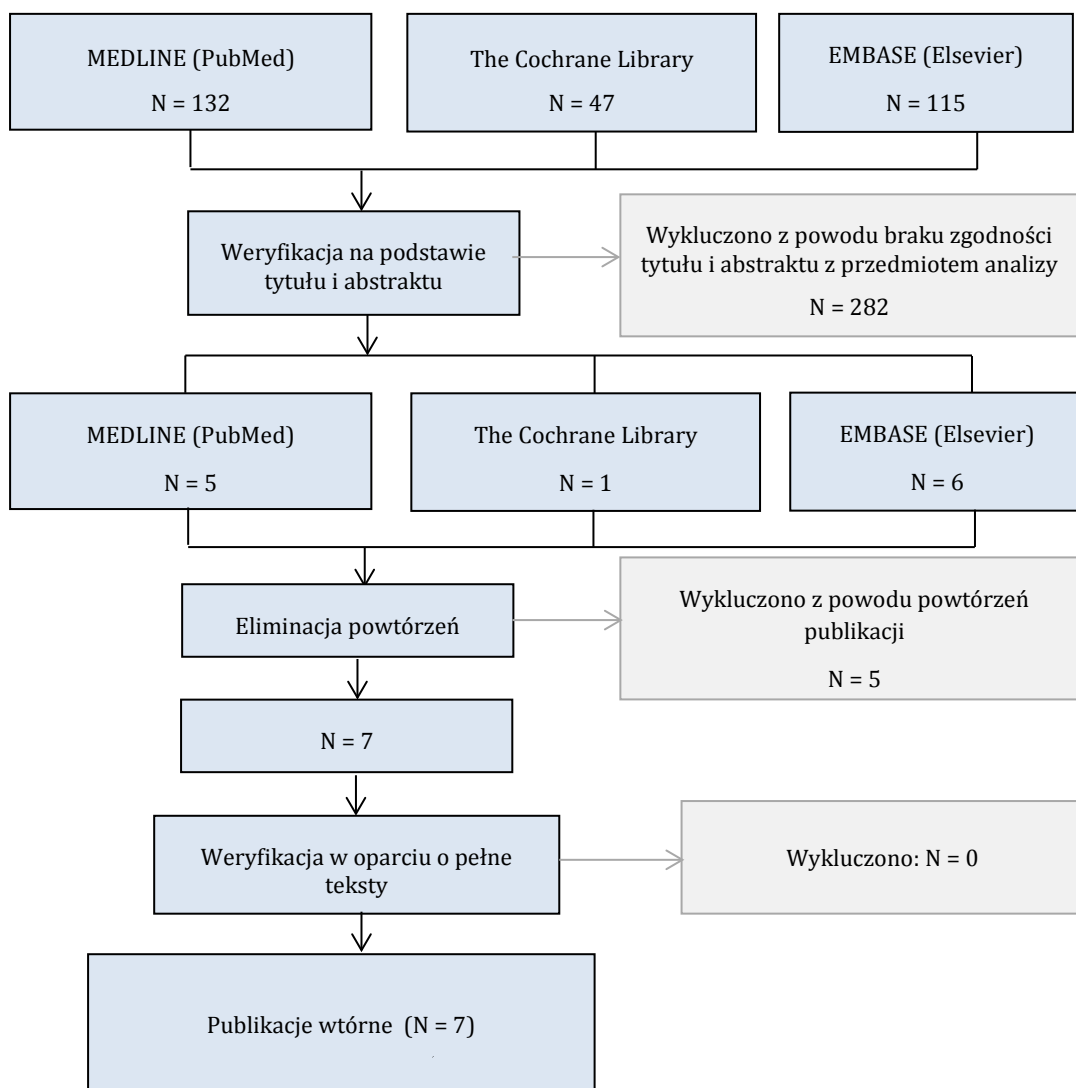
Rysunek 1. Selekcja prac pierwotnych włączonych do opracowania (porównanie pośrednie) – diagram QUORUM.



W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (patrz rozdział 3.1.2) w toku przeszukiwań baz danych 294 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 7 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do ostatecznej analizy włączono 7 opracowań wtórnych. Diagram przedstawiający proces selekcji badań wtórnych włączonych do opracowania przedstawiono poniżej.

Nie było istotnych niezgodności pomiędzy autorami (B.S., M.D.) w zakresie selekcji prac.

Rysunek 2. Selekcja prac wtórnych włączonych do opracowania – diagram QUORUM.



4.2 Opracowania wtórne

Do analizy włączono opracowania wtórne dotyczące zastosowania adalimumabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, w których:

- dane były analizowane przez co najmniej 2 autorów;
- dane uzyskano w wyniku przeszukiwania, co najmniej dwóch wymienionych baz danych (Medline, EMBASE).

Łącznie zidentyfikowano 7 opracowań spełniających powyższe kryteria:

- Danese 2014;⁷²
- Sidham 2014;⁷³
- Thorlund 2014;⁷⁴
- Song 2015;⁷⁵
- Yang 2015;⁷⁶
- Huang 2011;⁷⁷
- Fiorino 2011.⁷⁸

Dwa zidentyfikowane przeglądy systematyczne dotyczyły wyłącznie adalimumabu i koncentrowały się na ocenie jego skuteczności i bezpieczeństwa w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W pozostałych opracowaniach analizowano łącznie całą grupę nowych leków biologicznych – obejmującą takie substancje, jak infliksymab, golimumab i wedolizumab.

Zidentyfikowane opracowania wtórne oraz uzyskane w nich najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia adalimumabem przedstawiono poniżej.

4.2.1 Danese 2014

Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Lucenteforte E, Virgili G, Moja L, Bonovas S. Biological agents for moderately to severely active Ulcerative Colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014 May 20;160(10):704-11. doi: 10.7326/M13-2403.

Przegląd Danese 2014 miał na celu ocenę skuteczności oraz szkodliwości leków biologicznych (adalimumab, infliksymab, golimumab, wedolizumab), stosowanych u dorosłych pacjentów w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) o średniej i dużej aktywności.

Autorzy przeglądu przeprowadzili wyszukiwanie w następujących bazach: Medline, Embase, Cochrane Library. Przeszukano również bazy danych ClinicalTrials.gov, oraz

strony internetowe Europejskiej agencji Leków i Agencji ds. Żywności i Leków (w USA). Badania były oceniane przez dwóch niezależnych badaczy. Badacze zidentyfikowali 6 publikacji, w których przedstawione były wyniki 7 badań (ULTRA 1 i ULTRA 2 (adalimumab), ACT 1 i ACT 2 (infliksymab), PURSUIT-SC i PURSUIT-M (golimumab), GEMINI 1 (wedolizumab)). W wyniku przeszukania baz danych ClinicalTrials.gov badacze zidentyfikowali dodatkowo badanie NCT00853099 (badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu, przeprowadzone wśród japońskich pacjentów).

Wszystkie leki biologiczne (adalimumab, golimumab, infliksymab i wedolizumab) w wyniku przeprowadzonej metaanalizy, wykazały przewagę nad placebo zarówno w indukcji odpowiedzi klinicznej, remisji oraz wygojeniu śluzówki (wyjątek stanowił adalimumab, w przypadku gdy ocenianym punktem końcowym była remisja kliniczna). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Porównanie skuteczności leków biologicznych z placebo (terapia indukcyjna).

Punkt końcowy	Lek biologiczny vs grupa kontrolna	OR (95% CI)
Odpowiedź kliniczna	ADA (160/80/40 mg SC)	1,76 (1,19; 2,56)
	GLM (200/100 mg SC)	2,11 (1,18; 3,28)
	IFX (5 mg/kg IV)	4,13 (2,39; 7,16)
	VDZ (300 mg IV)	3,23 (1,42; 7,42)
Remisja kliniczna	ADA (160/80/40 mg SC)	1,91 (0,98; 3,72)
	GLM (200/100 mg SC)	2,90 (1,19; 6,54)
	IFX (5 mg/kg IV)	5,33 (2,28; 13,63)
	VDZ (300 mg IV)	4,51 (1,13; 20,76)
Wygojenie śluzówki	ADA (160/80/40 mg SC)	1,64 (1,18; 2,31)
	GLM (200/100 mg SC)	1,84 (1,18; 2,81)
	IFX (5 mg/kg IV)	3,31 (2,07; 5,32)
	VDZ (300 mg IV)	-

ADA- adalimumab, GLM – golimumab, IFX- infliksymab, VDZ- wedolizumab, SC – subcutaneous.

Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że infliksymab jest bardziej skuteczny przy indukowaniu odpowiedzi klinicznej (OR = 2,36 (95% CI (1,22; 4,63)) i wygojeniu śluzówki (OR = 2,02 (95% CI (1,13; 3,59)) niż adalimumab.

W celu oceny leczenia podtrzymującego wyodrębnione badania podzielono na dwie grupy. Grupa A – adalimumab i infliksymab (ACT 1, ACT 2, ULTRA 2, NCT00853099) – terapia podtrzymująca uwzględniająca zarówno osoby, które odpowiedziały jak i nie odpowiedziały na indukcję oraz Grupa B – golimumab i wedolizumab (PURSUIT-M,

GEMINI 1) – terapia podtrzymująca ograniczona do osób, które odpowiedziały na indukcję. Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że zarówno w grupie A jak i w grupie B, oceniane leki biologiczne miały większą skuteczność niż placebo. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Porównanie skuteczności leków biologicznych z placebo (terapia podtrzymująca).

Punkt końcowy	Grupa A vs placebo		Grupa B vs placebo		
	IFX OR (95% CI)	ADA OR (95% CI)	VDZ 300 mg co 4 tygodnie OR (95% CI)	VDZ 300 mg co 8 tygodni OR (95% CI)	GLM OR (95% CI)
Odpowiedź kliniczna	2,89 (1,96; 4,28)	1,90 (1,27; 2,86)	3,54 (1,79; 6,99)	5,19 (2,59; 10,42)	2,24 (1,41; 3,56)
Remisja kliniczna	2,78 (1,75; 4,41)	2,30 (1,37; 3,86)	3,93 (1,90; 8,12)	3,61 (1,74; 7,48)	1,81 (1,10; 3,00)
Wygojenie śluzówki	2,65 (1,79; 3,92)	1,99 (1,30; 3,06)	-	-	-

ADA- adalimumab, GLM - golimumab, IFX- infliksymab, VDZ- wedolizumab.

Występowanie zdarzeń niepożądanych nie różniło się pomiędzy inhibitorami TNF- α a placebo.

Według autorów przeglądu leki biologiczne dają skuteczne efekty w leczeniu WZJG, jednak w celu ustalenia najlepszych opcji terapeutycznych, pożądane są badania bezpośrednio porównujące inhibitory TNF- α .

4.2.2 Stidham 2014

Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, Elmunzer BJ, Saini SD, Vijan S, Waljee AK. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor-alpha agents for the treatment of Ulcerative Colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Apr;39(7):660-71. doi: 10.1111/apt.12644. Epub 2014 Feb 9.

Przegląd Stidham 2014 miał na celu porównanie skuteczności inhibitorów TNF- α (adalimumab, infliksymab, golimumab) stosowanych w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG).

Autorzy przeglądu przeprowadzili wyszukiwanie w następujących bazach: PubMed, Embase. Badania były oceniane przez dwóch niezależnych badaczy. Do analizy włączono 7 badań (ULTRA 1 i ULTRA 2 (adalimumab), ACT 1 i ACT 2 (infliksymab), PURSUIT-SC i PURSUIT-M (golimumab)) obejmujących 1823 uczestników – terapia indukcyjna oraz 1070 uczestników – terapia podtrzymująca. Wszystkie włączone badania stanowiły porównanie różnych inhibitorów TNF- α z placebo.

Tradycyjna metaanaliza wykazała, że inhibitory TNF- α w porównaniu z placebo, skutkują wyższym prawdopodobieństwem indukcji remisji i odpowiedzi (RR = 2,45 (95% CI (1,72; 3,47) i RR = 1,65 (95% CI (1,37; 1,99) odpowiednio) jak również podtrzymaniem remisji i odpowiedzi (RR = 2,00 (95% CI (1,52; 2,62) i RR = 1,76 (95% CI (1,46; 2,14) odpowiednio).

Wykonane metaanalizy sieciowe zarówno w przypadku terapii indukcyjnej jak i w przypadku leczenia podtrzymującego nie wykazały istotnych statystycznie różnic przy porównaniu poszczególnych leków biologicznych. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wyniki metaanalizy sieciowej.

Punkt końcowy	Porównywana para	Terapia indukcyjna RR (95% CI)	Leczenie podtrzymujące RR (95% CI)
Remisja	IFX vs. ADA	2,08 (0,32; 12,03)	1,18 (0,19; 8,02)
	IFX vs. GLM	1,18 (0,13; 10,63)	1,22 (0,18; 8,43)
	ADA vs GLM	1,75(0,17; 16,86)	1,04 (0,16; 6,96)
Odpowiedź	IFX vs. ADA	2,15 (0,73; 5,80)	1,70 (0,17; 16,59)
	IFX vs. GLM	1,48 (0,38; 4,69)	1,47 (0,15; 14,43)
	ADA vs. GLM	1,46 (0,42; 5,38)	1,14 (0,11; 10,92)

ADA- adalimumab, GLM – golimumab, IFX- infliksymab, VDZ- wedolizumab.

Wyżej opisane badanie wtórne pokazało, że leki biologiczne (infliksymab, adalimumab i golimumab) w porównaniu z placebo są skuteczne zarówno w przypadku indukcji jak i podtrzymaniu remisji u pacjentów ze zdiagnozowanym WZJG. Uzyskane wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że żaden pojedynczy lek nie jest klinicznie lepszy od pozostałych, dlatego też przy wyborze konkretnych inhibitorów TNF- α należy brać pod uwagę inne czynniki (koszt, bezpieczeństwo, preferencje pacjentów).

4.2.3 Thorlund 2014

Thorlund K, Druyts E, Mills EJ, Fedorak RN, Marshall JK. Adalimumab versus infliximab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in adult patients naïve to anti-TNF therapy: an indirect treatment comparison meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2014 Jul 1;8(7):571-81. doi: 10.1016/j.crohns.2014.01.010. Epub 2014 Feb 1.

Przegląd Thorlund 2014 miał na celu porównanie skuteczności adalimumabu i infliksymabu w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.

Autorzy przeglądu przeprowadzili wyszukiwanie w następujących bazach: Medline, Embase, Centralny Rejestr Badań Kontrolowanych Biblioteki Cochrane. Badania były oceniane przez dwóch niezależnych badaczy. Badacze zidentyfikowali 5 publikacji, w których przedstawiono wyniki 4 badań (dwa badania oceniające adalimumab (ULTRA 1, ULTRA 2,) i dwa badania oceniające infliksymab (ACT 1, ACT 2)).

Wyniki uzyskane z przeprowadzonej metaanalizy wykazały, że infliksymab jak i adalimumab są skuteczniejsze niż placebo, zarówno w terapii indukcyjnej, jak i leczeniu podtrzymującym (wyjątek stanowił adalimumab w przypadku wygojenia śluzówki po 8 tygodniach, adalimumab w przypadku przedłużonej remisji i infliksymab w przypadku kolektomii po 52 tygodniach). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Porównanie skuteczności leków biologicznych z placebo.

Punkt Końcowy	ADA OR (95% CI)	IFX OR (95% CI)	ADA vs IFX OR (95% CI)
Wyniki po 8 tygodniach			
Remisja kliniczna	2,22 (1,23; 3,98)	5,26 (2,94; 9,99)	0,42 (0,17; 0,97)
Odpowiedź kliniczna	1,87 (1,18; 2,97)	4,15 (2,53; 6,82)	0,45 (0,23; 0,89)
Wygojenie śluzówki	1,51 (0,96; 2,39)	3,26 (2,21; 0,84)	0,46 (0,25; 0,86)
Odpowiedź IBDQ*	1,98 (1,24; 3,18)	2,36 (1,72; 3,25)	0,84 (0,48; 1,50)
Kolektomia	-	4,86 (1,37; 17,2)	-
Wyniki po 52 tygodniach			
Remisja kliniczna	1,99 (1,08; 3,89)	2,73 (1,50; 5,14)	0,72 (0,31; 1,76)
Odpowiedź kliniczna	1,81 (1,09; 3,05)	3,39 (1,94; 6,06)	0,54 (0,25; 1,13)
Wygojenie śluzówki	1,91 (1,12; 3,31)	3,77 (2,12; 6,89)	0,50 (0,23; 1,11)
Odpowiedź IBDQ*	1,73 (1,02; 2,92)	-	-
Kolektomia	-	1,32 (0,78; 2,25)	-

* IBDQ - inflammatory bowel disease questionnaire, ADA- adalimumab, IFX- infliksymab.

W przypadku zdarzeń niepożądanych i przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, wyniki uzyskane dla adalimumabu i infliksymabu były podobne do wyników uzyskanych dla grupy kontrolnej.

4.2.4 Song 2015

Song Y.-N. Zheng P. Efficacy and safety of tumor necrosis factor-(alpha) blockers for Ulcerative Colitis: A systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials. Journal of Food and Drug Analysis (2015) 23:1 (1-10). Date of Publication: 1 Mar 2015.

Przegląd Song 2015 miał na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów TNF- α (adalimumab, infliksymab, golimumab) stosowanych w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG).

Autorzy przeglądu przeprowadzili wyszukiwanie w następujących bazach: PubMed, Web of Science, Embase i Cochrane Badania Kliniczne. Badania były oceniane przez dwóch niezależnych badaczy. Badacze zidentyfikowali 9 badań (4 badania: porównanie infliksymabu z placebo, 2 badania: porównanie infliksymabu z kortykosteroidami, 2 badania: porównanie adalimumabu z placebo, 1 badanie: porównanie golimumab z placebo).

Odpowiedź krótkoterminowa, krótkoterminowa remisja, długoterminowa remisja i wygojenie błon śluzowych miały lepszy wynik w grupie z inhibitorami TNF- α niż w grupie kontrolnej ($p < 0,05$). Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że infliksymab (OR = 3,87 (95% CI (2,80; 5,34)), adalimumab (OR = 1,63 (95% CI (1,27; 2,09))) i golimumab (OR = 2,71 (95% CI (1,97; 3,73))) są skuteczniejsze w przypadku osiągnięcia krótkoterminowej odpowiedzi niż placebo. W przypadku wygojenia śluzówki, adalimumab (OR = 1,23 (95% CI (0,96; 1,59)) nie osiągnął lepszych wyników niż grupa kontrolna.

W przypadku krótkoterminowej remisji oraz długoterminowej remisji (OR = 2,49 (95% CI, (1,60; 3,89), OR = 2,71 (95% CI, (1,97; 3,73)), odpowiednio) uzyskane wyniki analizy potwierdziły, że inhibitory TNF- α są skuteczniejsze niż grupa kontrolna.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że inhibitory TNF- α przyczyniają się do zmniejszenia wskaźnika kolektomii oraz liczby reakcji niepożądanych ($p < 0,05$) (OR = 0,32 (95% CI, (0,18; 0,58), OR = 0,69 (95% CI (0,53; 0,88)), odpowiednio).

Wyżej opisane badanie wtórne wykazało, że inhibitory TNF- α dają lepsze wyniki niż grupa kontrolna w przypadku krótkoterminowej odpowiedzi/remisji klinicznej, długoterminowej remisji, gojenia śluzówki oraz zmniejszają wskaźnik kolektomii i liczbę reakcji niepożądanych.

4.2.5 Yang 2015

Yang Z. Ye X.-Q. Zhu Y.-Z. Liu Z. Zou Y. Deng Y. Guo C.-C. Garg S.K. Feng J.-S. Short-term effect and adverse events of adalimumab versus placebo in inducing remission for moderate-to-severe Ulcerative Colitis: A meta-analysis. International Journal of Clinical and Experimental Medicine (2015) 8:1 (86-93). Date of Publication: 30 Jan 2015.

Przegląd Yang 2015 miał na celu ocenę skuteczności i działań niepożądanych adalimumabu w porównaniu z placebo. Podstawowym ocenianym punktem była indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG).

Autorzy przeglądu przeprowadzili wyszukiwanie w następujących bazach: Medline, Embase, Centralny Rejestr Badań Kontrolowanych Biblioteki Cochrane, Ovid, Biosis, artykuły z konferencji. Badania były oceniane przez dwóch niezależnych badaczy. Badacze zidentyfikowali 2 randomizowane, kontrolowane badania, obejmujące 754 uczestników, z których 378 otrzymało adalimumab, a 376 otrzymało placebo.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że adalimumab jest skuteczniejszy w indukcji remisji niż placebo. W przypadku remisji klinicznej łączne ryzyko względne wyniosło RR = 1,85 (95% CI (1,26; 2,72)), w przypadku odpowiedzi klinicznej RR = 1,40 (95% CI (1,19; 1,65)), w przypadku wygojenia śluzówki RR = 1,23 (95% CI (1,03 – 1,47)), natomiast w przypadku działań niepożądanych RR = 1,00 (95% CI (0,93; 1,09)).

W porównaniu z placebo, podanie adalimumabu może zwiększyć odsetek pacjentów uzyskujących remisję kliniczną, odpowiedź kliniczną i wygojenie śluzówki w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.

4.2.6 Huang 2011

Huang X, Lv B, Jin HF, Zhang S. A meta-analysis of the therapeutic effects of tumor necrosis factor- α blockers on ulcerative colitis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011 Aug;67(8):759-66.

Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów TNF- α (adalimumab, infliksymab) stosowanych w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG).

Autorzy przeglądu przeprowadzili wyszukiwanie w następujących bazach: Cochrane Library, PubMed, OVID Evidence Based Medicine Database, EMBASE, pełnotekstowa baza czasopism chińskich, VIP, baza Wanfang. Ponadto przeszukano ręcznie numery z 2010 roku następujących czasopism: czasopisma Chinese Journal of Digestion, Chinese Journal of Internal Medicine, Chinese Journal of Gastroenterology, Gastroenterology i Gut. Bazy i czasopisma przeglądało niezależnie dwóch badaczy. Do przeglądu włączono 9 badań klinicznych, które objęły populację 1226 pacjentów, z których 806 otrzymało inhibitory TNF- α , a 420 kontrolę, którą były leki lub placebo. W ośmiu badaniach pacjenci przyjmowali infliksymab, jedno badanie dotyczyło adalimumabu. W 7 badaniach kontrolą było placebo, w pozostałych dwóch prednizolon lub metylprednizolon.

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz przedstawiono w tabeli poniżej. Z analizy wynika, że terapia anty-TNF charakteryzuje się lepszym działaniem we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego o umiarkowanym do ciężkiego nasileniu niż grupa kontrolna. Inhibitory TNF- α (adalimumab i infliksymab) mają istotny wpływ na indukcję odpowiedzi krótkoterminowej, pozwalają na utrzymanie odpowiedzi długoterminowej.

Ponadto, zmniejszają odsetek kolektomii i poważnych zdarzeń niepożądanych. Metaanaliza wykazała, że inhibitory TNF- α porównywalnie do kontroli wpływają na ogólną liczbę zdarzeń niepożądanych, a także na wygojenie śluzówki i jakość życia.

Tabela 13. Wyniki metaanalizy - porównanie inhibitorów TNF- α (adalimumab, infliksymab) z grupą kontrolną (placebo, prednizolon, metylprednizolon).

Punkt końcowy	OR (95 % CI)
Odpowiedź krótkoterminowa	2,36 (1,34; 4,15)
Remisja krótkoterminowa	2,42 (1,22, 4,81)
Odpowiedź długoterminowa	3,22 (2,28; 4,55)
Remisja długoterminowa	2,82 (1,91, 4,16)
Odsetek kolektomii	0,31 (0,20; 0,48)
Wygojenie śluzówki	1,59 (0,91; 2,78)
Zdarzenia niepożądane	1,07 (0,55, 2,09)
Poważne zdarzenia niepożądane	0,65 (0,48; 0,89)

4.2.7 Fiorino 2011

Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Repici A, Malesci A, Danese S. Adalimumab in ulcerative colitis: hypes and hopes. *Expert Opin Biol Ther.* 2011 Jan;11(1):109-16.

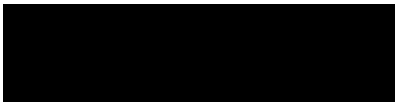
Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu stosowanego w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Autorzy przeglądu przeprowadzili wyszukiwanie w następujących bazach: PubMed, MEDLINE, EMBASE, Cochrane i Ovid. Do przeglądu włączono również abstrakty z następujących konferencji: United European Gastroenterology Week, Digestive Disease Week and European Crohn's Colitis Organization Congress. W toku przeszukiwań zidentyfikowano jedno randomizowane (ULTRA 1), kontrolowane badanie kliniczne, 5 badań otwartych, dwa badania retrospektywne i jedną publikację opisującą przypadek dwóch pacjentów.

Autorzy nie przeprowadzili analizy ilościowej. Na podstawie danych przeanalizowanych ze zidentyfikowanych publikacji, autorzy w podsumowaniu podkreślili, że adalimumab może być opcją terapeutyczną w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, zarówno wśród pacjentów leczonych, jak i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α .

4.2.8 Podsumowanie

Zidentyfikowano 7 opracowań spełniających kryterium przeglądu systematycznego piśmiennictwa. Dwa zidentyfikowane przeglądy systematyczne dotyczyły wyłącznie



adalimumabu – koncentrowały się na ocenie jego skuteczności i bezpieczeństwa w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W pozostałych opracowaniach analizowano łącznie całą grupę nowych leków biologicznych – obejmującą takie substancje, jak infliksymab, golimumab i wedolizumab.

Prezentowane w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych wyniki pokrywają się w znacznej mierze z wynikami przedstawionymi w części szczegółowej niniejszego opracowania, dotyczącej oceny skuteczności adalimumabu w porównaniu do pozostałych inhibitorów TNF- α (infliksymab, golimumab), selektywnych leków immunosupresyjnych (wedolizumab), czy też w porównaniu do placebo.

Z dostępnych badań wtórnych wynika, że adalimumab stanowi bezpieczną i skuteczną opcję terapeutyczną w przypadku leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

4.3 Ocena ryzyka błędu systematycznego

W niniejszym rozdziale przytoczono ocenę metodyki badań pierwotnych włączonych do analizy w zakresie ryzyka popełnienia błędu systematycznego.

Oceny badań włączonych do opracowania dokonano na podstawie pracy:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17 (1):1-12.

Po przeczytaniu artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania*:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytania dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytania dodać 0 punktów.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

* Opracowano na podstawie: *Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials*. 1996 Feb;17 (1):1-12.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepa próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego w skali Jadad.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie randomizacji	Podwójnie ślepa próba	Opis metody zaślepienia	Opis pacjentów, którzy przegrali badanie	Ocena w skali JADAD
Terapia indukcyjna						
Adalimumab vs placebo						
ULTRA 1	1	1	1	1	1	5
Inflixymab vs placebo						
ACT 2	1	1	1	0	0	3
Golimumab vs placebo						
PURSUIT-SC	1	1	1	1	1	5
Wedolizumab vs placebo						
GEMINI 1	1	1	1	0	1	4
Leczenie podtrzymujące						
Golimumab vs placebo						
PURSUIT-M	1	1	1	1	1	5
Wedolizumab vs placebo						
GEMINI 1	1	1	1	0	1	4
Terapia indukcyjna w połączeniu z leczeniem podtrzymującym						
Adalimumab vs placebo						
ULTRA 2	1	1	1	0	1	4
Suzuki 2014	1	1	1	0	1	4
Inflixymab vs placebo						
ACT 1	1	1	1	0	0	3

Szczegółowe wnioski dla poszczególnych porównań przedstawiono poniżej.

Terapia indukcyjna

Adalimumab/Infliksymab/Golimumab/Wedolizumab vs placebo

W przypadku trzech badań (ULTRA 1, PURSUIT-SC, GEMINI 1) ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie. Maksymalną liczbę punktów w skali Jadad, tj. 5 punktów, otrzymało badanie ULTRA 1 i PURSUIT-SC. Badanie GEMINI 1 otrzymało 4 punkty w skali Jadad. Przyczyną obniżenia punktacji był brak szczegółowego opisu metody zaślepienia, co uniemożliwiło w efekcie końcowym weryfikację metody przeprowadzenia zaślepienia.

Ryzyko błędu systematycznego w przypadku badania ACT 2 oceniono jako umiarkowane – uzyskało ono 3 punkty w skali Jadad. Obniżenie punktacji spowodowane było takimi czynnikami, jak: brak szczegółowego opisu metody zaślepienia oraz brak precyzyjnego opisu przyczyn nieukończenia badania.

Leczenie podtrzymujące

Golimumab/Wedolizumab vs placebo

W badaniach: PURSUIT-M – badanie porównujące golimumab z placebo oraz Gemini 1 – badanie porównujące wedolizumab z placebo, ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie. Maksymalną liczbę punktów w skali Jadad, tj. 5 punktów, otrzymało badanie PURSUIT-M. Badanie GEMINI 1 otrzymało 4 punkty w skali Jadad. Przyczyną obniżenia punktacji, podobnie jak w przypadku terapii indukcyjnej, był brak szczegółowego opisu metody zaślepienia.

Terapia indukcyjna w połączeniu z leczeniem podtrzymującym

Adalimumab/Infliksymab vs placebo

W przypadku dwóch badań (ULTRA 2, Suzuki 2014) ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie, oba badania uzyskały 4 punkty w skali Jadad. Przyczyną obniżenia punktacji był brak szczegółowego opisu metody zaślepienia, co uniemożliwiło w efekcie końcowym weryfikację metody przeprowadzenia zaślepienia.

Ryzyko błędu systematycznego w przypadku badania ACT 1 oceniono jako umiarkowane – uzyskało ono 3 punkty w skali Jadad. Obniżenie punktacji spowodowane było takimi czynnikami, jak: brak szczegółowego opisu metody zaślepienia oraz brak precyzyjnego opisu przyczyn nieukończenia badania.

5 Analiza wyników badań pierwotnych

5.1 Terapia indukcyjna

W przypadku terapii indukcyjnej umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG komparatorami dla adalimumabu są trzy preparaty lecznicze o tożsamym z adalimumabem wskazaniu rejestracyjnym, tj. infliksymab, golimumab i wedolizumab. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących adalimumab z którymkolwiek z komparatorów (badania typu *head-to-head*) przeprowadzono porównanie pośrednie (metodą Buchera) poprzez wspólny komparator, placebo.

W przypadku każdego porównania*, analizowano leki pod względem następujących punktów końcowych:

pod względem skuteczności:

- remisja kliniczna – zdefiniowana jako ≤ 2 punkty w skali Mayo i jednocześnie ocena w poszczególnych domenach nie wyższa niż 1;
- odpowiedź kliniczna – zdefiniowana jako redukcja o co najmniej 3 punkty w skali Mayo i co najmniej 30% w porównaniu ze stanem początkowym, i jednocześnie zmniejszenie składowej „krwawienia z odbytnicy” o co najmniej 1 punkt lub ocena w domenie „częstotliwość stolców” nieprzekraczająca 1 punktu;
- wygojenie błony śluzowej – zdefiniowane jako wynik ≤ 1 punkt w domenie zmian endoskopowych skali Mayo;
- zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ – wzrost o co najmniej 16 punktów w kwestionariuszu IBDQ;
- częściowa remisja kliniczna – zdefiniowana jako ≤ 2 punkty w skali Mayo i jednocześnie ocena w poszczególnych domenach nie wyższa niż 1 (bez oceny domeny zmian endoskopowych);
- ocena aktywności choroby w skali Mayo:
 - domena „ocena przez lekarza prowadzącego” ≤ 1 – uzyskanie maksymalnie 1 punktu w tej domenie wskazuje na niską aktywność choroby;
 - domena „częstotliwość oddawania stolca” ≤ 1 ;
 - domena „krwawienie z odbytnicy” ≤ 1 .

Pod względem bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;

* Nie dla wszystkich komparatorów uzyskano dane dotyczące wszystkich punktów wymienionych powyżej.

- zdarzenia niepożądane, których związek z leczeniem uznano za co najmniej możliwy;
- ciężkie zdarzenia niepożądane - zdarzenia powodujące przerwanie codziennych czynności i wymagające leczenia (definicja odnosi się do nasilenia dolegliwości związanych z wystąpieniem działania niepożądanego);
- poważne zdarzenia niepożądane – zgodnie z definicją FDA, poważne działanie niepożądane to zdarzenie prowadzące do zgonu, zagrożenia życia, konieczności hospitalizacji lub jej przedłużenia, trwałego lub znacznego uszczerbku na zdrowiu lub wady wrodzonej płodu;
- infekcyjne zdarzenia niepożądane;
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane;
- infekcje oportunistyczne;
- reakcja w miejscu iniekcji;
- nowotwór złośliwy.

5.1.1 Adalimumab vs placebo

W niniejszym rozdziale przedstawiono porównanie adalimumabu i leczenia standardowego (placebo) w terapii indukcyjnej umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG. Do analizy włączono następujące badania kliniczne porównujące adalimumab z placebo*:

- ULTRA 1;
- ULTRA 2;
- Suzuki 2014.

Powyższe badania miały odmienną metodykę. Do badań ULTRA 1 oraz Suzuki 2014 zakwalifikowano pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α lub innymi lekami biologicznymi, natomiast w badaniu ULTRA 2 około 40% pacjentów przyjmowało wcześniej inhibitory TNF- α . Ze względu na tak niejednorodnie zdefiniowaną populację we włączonych do analizy badaniach klinicznych, tam, gdzie było to możliwe, analizę skuteczności przeprowadzano w obrębie następujących populacji:

- pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF- α (ULTRA 1, ULTRA 2 i Suzuki 2014);
- pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami TNF- α (ULTRA 2);
- pacjenci nieleczeni i leczeni wcześniej inhibitorami TNF- α (ULTRA 1, ULTRA 2 i Suzuki 2014).

* Dla adalimumabu ekstrahowano wyłącznie dane w dawce 160/80 mg.

5.1.1.1 Skuteczność

Skuteczność adalimumabu i leczenia standardowego (placebo) porównywano pod względem następujących punktów końcowych:

- remisja kliniczna;
- odpowiedź kliniczna;
- wygojenie błony śluzowej;
- zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ;
- częściowa remisja kliniczna;
- ocena aktywności choroby w skali Mayo:
 - domena „ocena przez lekarza prowadzącego” ≤ 1 ;
 - domena „częstotliwość oddawania stolca” ≤ 1 ;
 - domena „krwawienie z odbytnicy” ≤ 1 .

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w podrozdziałach poniżej.

5.1.1.1.1 Remisja kliniczna

W zakresie tego punktu końcowego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α). W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – patrz tabela i rysunek poniżej.

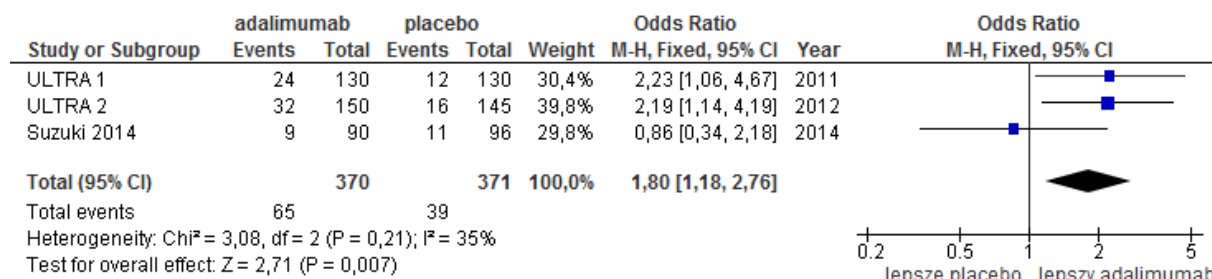
Tabela 15. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w 8. tygodniu obserwacji – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR(95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF- α									
ULTRA 1*	24	130	18,5	12	130	9,2	2,23 (1,06; 4,67)	0,034	10,83 (5,70; 109,95)
ULTRA 2	32	150	21,3	16	145	11,0	2,19 (1,14; 4,19)	0,018	9,71 (5,37; 50,18)
Suzuki 2014*	9	90	10,0	11	96	11,5	0,86 (0,34; 2,18)	0,749	-
Metaanaliza (fixed model)							1,80 (1,18; 2,76)	0,007	14,29 (8,33; 50,00)
pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami TNF- α									
ULTRA 2	9	98	9,2	7	101	6,9	1,36 (0,49; 3,80)	0,560	-
pacjenci leczeni i nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF- α									
ULTRA 1*	24	130	18,5	12	130	9,2	2,23 (1,06; 4,67)	0,034	10,83 (5,70; 109,95)
ULTRA 2	41	248	16,5	23	246	9,3	1,92 (1,11; 3,31)	0,019	13,92 (7,65; 76,95)

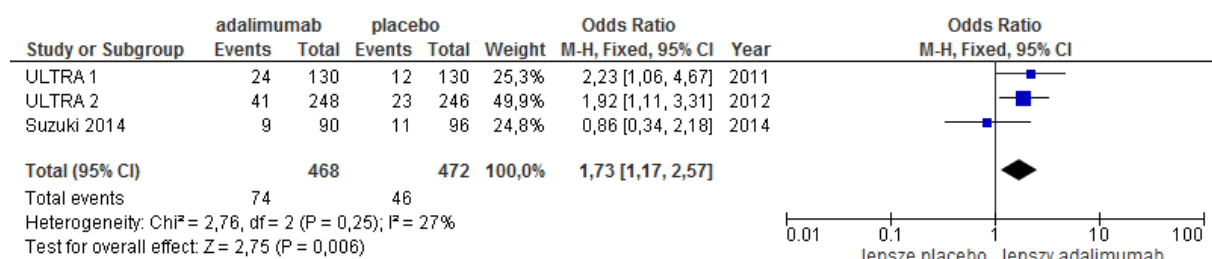
Suzuki 2014*	9	90	10,0	11	96	11,5	0,86 (0,34; 2,18)	0,749	-
Metaanaliza (fixed model)							1,73 (1,17; 2,57)	0,006	16,67 (10,00; 50,00)

* Wartości wyznaczone na podstawie dostępnych danych procentowych.

Rysunek 3. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-α – adalimumab vs placebo.



Rysunek 4. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-α – adalimumab vs placebo.



5.1.1.1.2 Odpowiedź kliniczna

W zakresie tego punktu końcowego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-α, jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-α). W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – patrz tabela i rysunek poniżej.

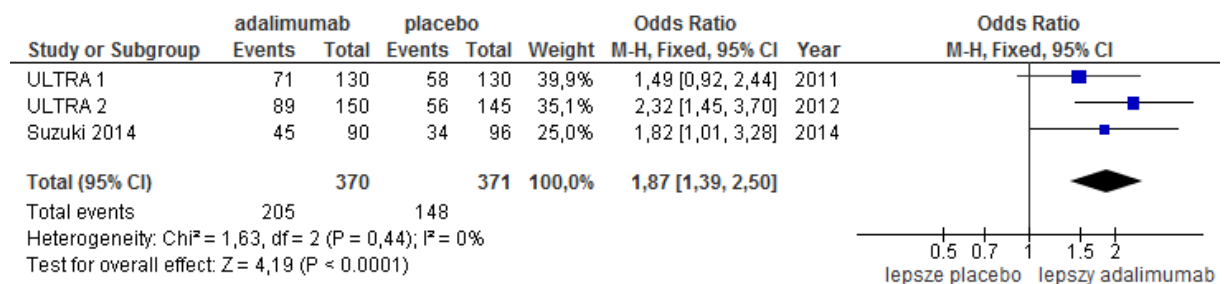
Tabela 16. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w 8. tygodniu obserwacji – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR(95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									

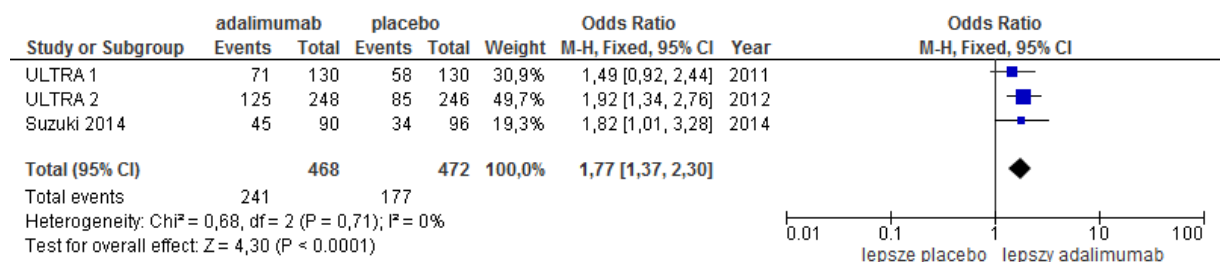
ULTRA 1*	71	130	54,6	58	130	44,6	1,49 (0,92; 2,44)	0,107	-
ULTRA 2	89	150	59,3	56	145	38,6	2,32 (1,45; 3,70)	0,0004	4,83 (3,14; 10,47)
Suzuki 2014*	45	90	50,0	34	96	35,4	1,82 (1,01; 3,28)	0,045	6,86 (3,49; 198,62)
Metaanaliza (fixed model)							1,87 (1,39; 2,50)	<0,0001	6,46 (4,43; 11,92)
pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami TNF- α									
ULTRA 2	36	98	36,7	29	101	28,7	1,44 (0,79; 2,61)	0,229	-
pacjenci leczeni i nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF- α									
ULTRA 1*	71	130	54,6	58	130	44,6	1,49 (0,92; 2,44)	0,107	-
ULTRA 2	125	248	50,4	85	246	34,6	1,92 (1,34; 2,76)	0,0004	6,31 (4,09; 13,80)
Suzuki 2014*	45	90	50,0	34	96	35,4	1,82 (1,01; 3,28)	0,045	6,86 (3,49; 198,62)
Metaanaliza (fixed model)							1,77 (1,37; 2,30)	<0,0001	7,13 (4,93; 12,91)

* Wartości wyznaczone na podstawie dostępnych danych procentowych.

Rysunek 5. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs placebo.



Rysunek 6. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs placebo.



5.1.1.1.3 Wygojenie błony śluzowej

W zakresie tego punktu końcowego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i

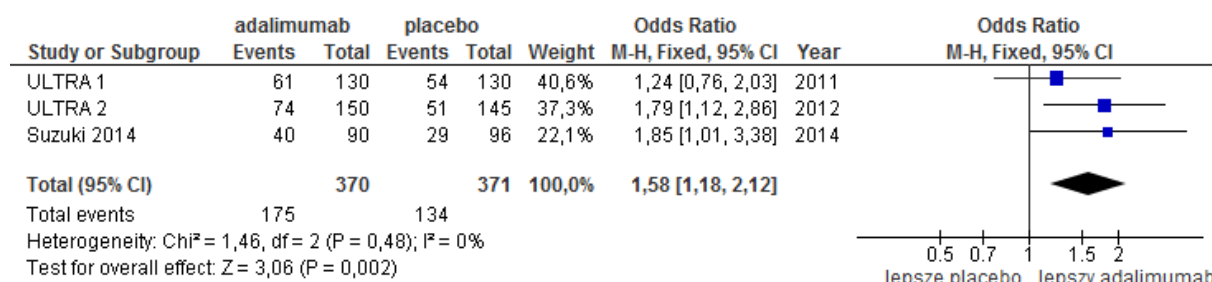
nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α). W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 17. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w 8. tygodniu obserwacji – adalimumab vs placebo.

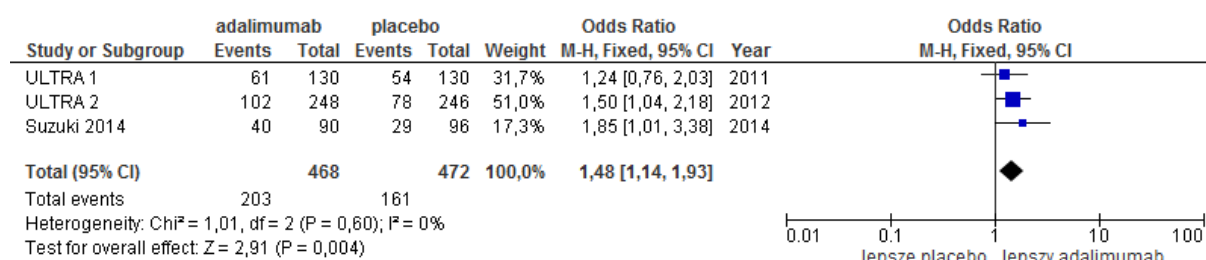
Badanie	Adalimumab			Placebo			OR(95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF- α									
ULTRA 1*	61	130	46,9	54	130	41,5	1,24 (0,76; 2,03)	0,382	-
ULTRA 2	74	150	49,3	51	145	35,2	1,79 (1,12; 2,86)	0,014	7,06 (3,95; 33,26)
Suzuki 2014*	40	90	44,4	29	96	30,2	1,85 (1,01; 3,38)	0,046	7,02 (3,57; 217,03)
Metaanaliza (fixed model)							1,58 (1,18; 2,12)	0,002	8,94 (5,49; 24,09)
pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami TNF- α									
ULTRA 2	28	98	28,6	27	101	26,7	1,10 (0,59; 2,04)	0,772	-
pacjenci leczeni i nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF- α									
ULTRA 1*	61	130	46,9	54	130	41,5	1,24 (0,76; 2,03)	0,382	-
ULTRA 2	102	248	41,1	78	246	31,7	1,50 (1,04; 2,18)	0,030	10,61 (5,60; 102,41)
Suzuki 2014*	40	90	44,4	29	96	30,2	1,85 (1,01; 3,38)	0,046	7,02 (3,57; 217,03)
Metaanaliza (fixed model)							1,48 (1,14; 1,93)	0,004	10,72 (6,45; 31,76)

* Wartości wyznaczone na podstawie dostępnych danych procentowych.

Rysunek 7. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs placebo.



Rysunek 8. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs placebo.



5.1.1.1.4 IBDQ

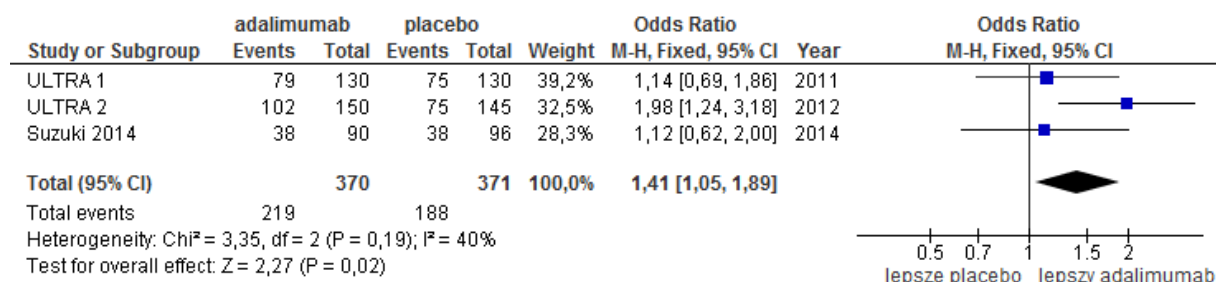
W zakresie tego punktu końcowego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α). W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 18. Odsetek pacjentów z poprawą jakości życia określaną jako co najmniej 16-punktowa poprawa w kwestionariuszu IBDQ w 8. tygodniu obserwacji – adalimumab vs placebo.

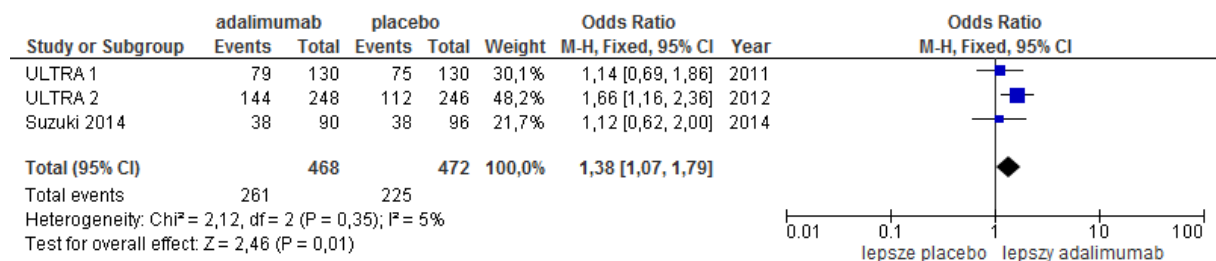
Badanie	Adalimumab			Placebo			OR(95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF- α									
ULTRA 1*	79	130	60,8	75	130	57,7	1,14 (0,69; 1,86)	0,614	-
ULTRA 2	102	150	68,0	75	145	51,7	1,98 (1,24; 3,18)	0,005	6,14 (3,66; 19,10)
Suzuki 2014	38	90	42,2	38	96	39,6	1,12 (0,62; 2,00)	0,715	-
Metaanaliza (fixed model)							1,41 (1,05; 1,89)	0,02	12,50 (6,67; 100,00)
pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami TNF- α									
ULTRA 2	42	98	42,9	37	101	36,6	1,30 (0,73; 2,29)	0,370	-
pacjenci leczeni i nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF- α									
ULTRA 1*	79	130	60,8	75	130	57,7	1,14 (0,69; 1,86)	0,614	-
ULTRA 2	144	248	58,1	112	246	45,5	1,66 (1,16; 2,36)	0,005	7,98 (4,70; 26,37)
Suzuki 2014	38	90	42,2	38	96	39,6	1,12 (0,62; 2,00)	0,715	-
Metaanaliza (fixed model)							1,38 (1,07; 1,79)	0,01	13,00 (6,92; 108,34)

* Dane z clinicaltrials.gov (wartości wyznaczone na podstawie dostępnych danych procentowych).

Rysunek 9. Odsetek pacjentów z poprawą jakości życia określaną jako co najmniej 16-punktowa poprawa w kwestionariuszu IBDQ w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-α – adalimumab vs placebo.



Rysunek 10. Odsetek pacjentów z poprawą jakości życia określaną jako co najmniej 16-punktowa poprawa w kwestionariuszu IBDQ w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-α – adalimumab vs placebo.



5.1.1.1.5 Częściowa remisja kliniczna

W zakresie tego punktu końcowego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-α, jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-α) – patrz tabela i rysunek poniżej.

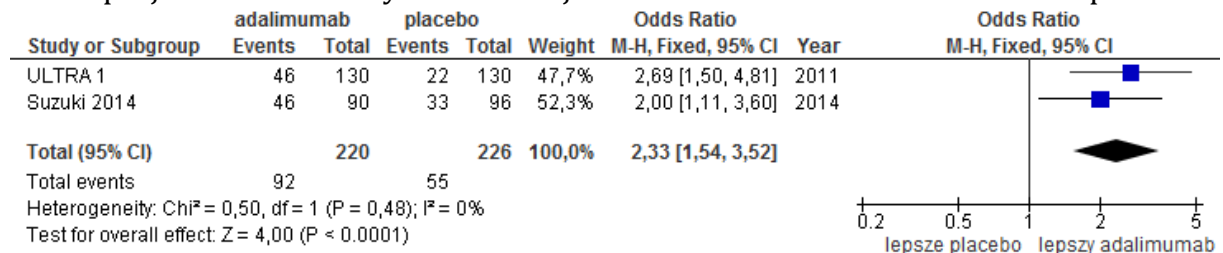
Tabela 19. Odsetek pacjentów z częściową remisją kliniczną w 8. tygodniu obserwacji – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 1*	46	130	35,4	22	130	16,9	2,69 (1,50; 4,81)	0,001	5,42 (3,46; 12,48)
Suzuki 2014**	46	90	51,1	33	96	34,4	2,00 (1,11; 3,60)	0,022	5,98 (3,25; 37,00)
Metaanaliza (fixed model)							2,33 (1,54; 3,52)	<0,0001	5,60 (3,81; 10,56)
pacjenci leczeni i nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 1*	46	130	35,4	22	130	16,9	2,69 (1,50; 4,81)	0,001	5,42 (3,46; 12,48)

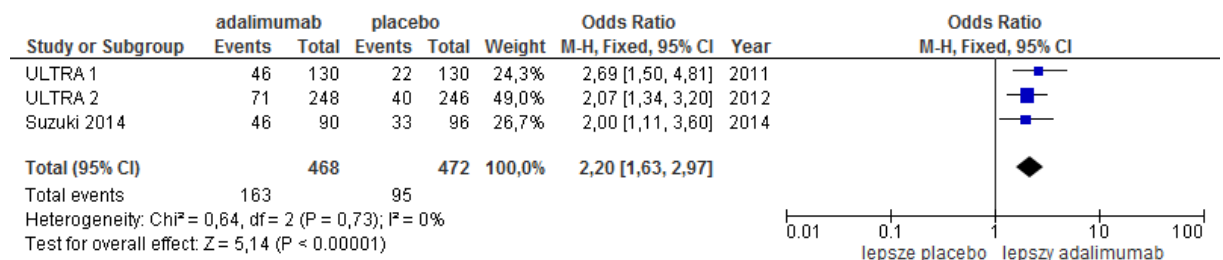
ULTRA 2*	71	248	28,6	40	246	16,3	2,07 (1,34; 3,20)	0,001	8,08 (5,09; 19,63)
Suzuki 2014**	46	90	51,1	33	96	34,4	2,00 (1,11; 3,60)	0,022	5,98 (3,25; 37,00)
Metaanaliza (fixed model)							2,20 (1,63; 2,97)	<0,0001	6,79 (4,95; 10,83)

* Wartości odczytano z wykresu; ** Wartości wyznaczone na podstawie dostępnych danych procentowych.

Rysunek 11. Odsetek pacjentów z częściową remisją kliniczną w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs placebo.



Rysunek 12. Odsetek pacjentów z częściową remisją kliniczną w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs placebo.



5.1.1.1.6 Ocena aktywności choroby w skali Mayo

5.1.1.1.6.1 Domena „ocena przez lekarza prowadzącego” ≤ 1

W zakresie tego punktu końcowego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α oraz populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α). W przypadku populacji pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – patrz tabela i rysunek poniżej.

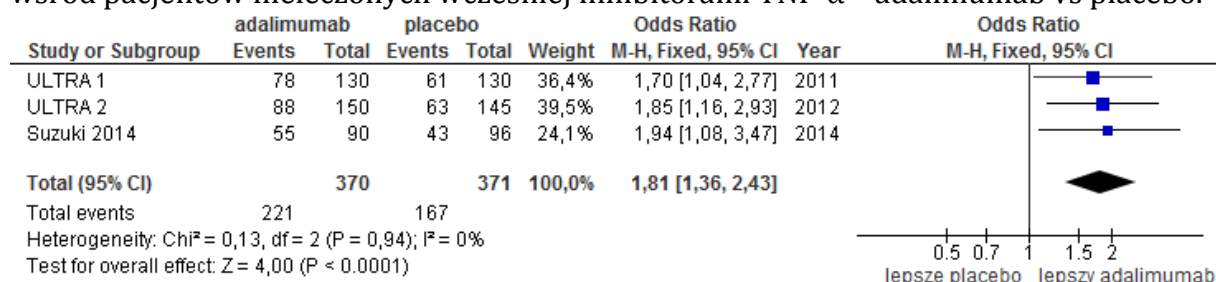
Tabela 20. Odsetek pacjentów z oceną domeny „PGA” ≤ 1 w 8. tygodniu obserwacji – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab	Placebo	OR(95% CI)	Wartość	NNTB
---------	------------	---------	------------	---------	------

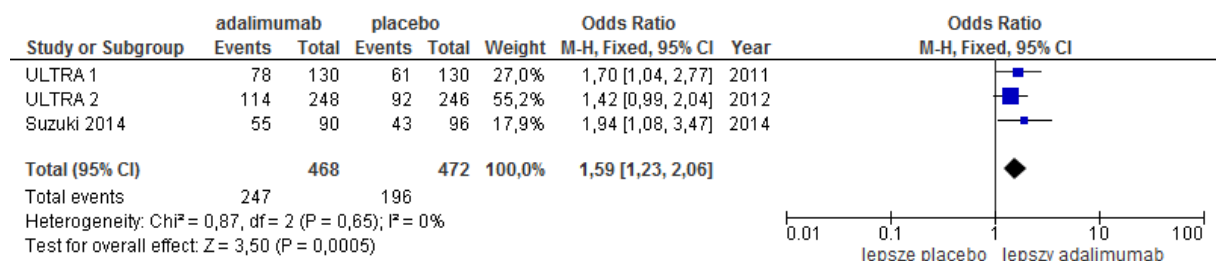
	n	N	%	n	N	%		p	
pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 1*	78	130	60,0	61	130	46,9	1,70 (1,04; 2,77)	0,035	7,65 (3,98; 94,76)
ULTRA 2	88	150	58,7	63	145	43,4	1,85 (1,16; 2,93)	0,009	6,57 (3,77; 25,38)
Suzuki 2014	55	90	61,1	43	96	44,8	1,94 (1,08; 3,47)	0,027	6,13 (3,28; 46,23)
Metaanaliza (fixed model)							1,81 (1,36; 2,43)	<0,0001	6,78 (4,57; 13,10)
pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 2	26	98	26,5	29	101	28,7	0,90 (0,48; 1,67)	0,731	-
pacjenci leczeni i nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 1*	78	130	60,0	61	130	46,9	1,70 (1,04; 2,77)	0,035	7,65 (3,98; 94,76)
ULTRA 2	114	248	46,0	92	246	37,4	1,42 (0,99; 2,04)	0,054	-
Suzuki 2014	55	90	61,1	43	96	44,8	1,94 (1,08; 3,47)	0,027	6,13 (3,28; 46,23)
Metaanaliza (fixed model)							1,59 (1,23; 2,06)	0,001	8,82 (5,67; 19,83)

* Wartości wyznaczone na podstawie dostępnych danych procentowych.

Rysunek 13. Odsetek pacjentów z oceną domeny „PGA” ≤1 w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-α – adalimumab vs placebo.



Rysunek 14. Odsetek pacjentów z oceną domeny „PGA” ≤1 w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-α – adalimumab vs placebo.



5.1.1.1.6.2 Domena „częstotliwość oddawania stolca” ≤ 1

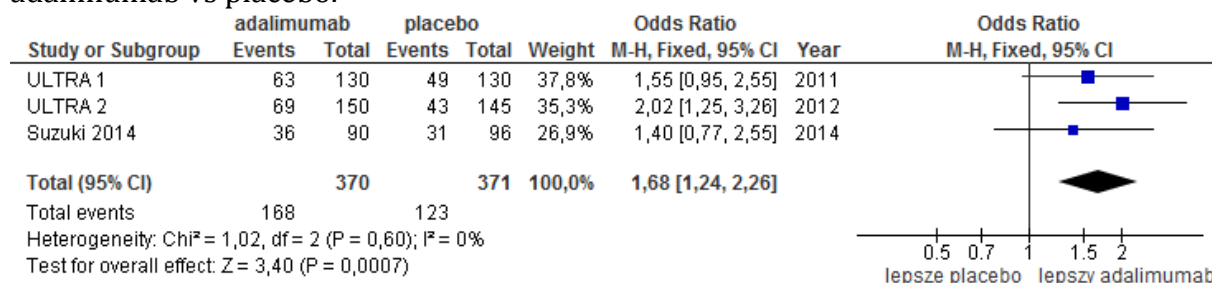
W zakresie tego punktu końcowego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α). W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 21. Odsetek pacjentów z oceną domeny „częstotliwość oddawania stolca” ≤ 1 w 8. tygodniu obserwacji – adalimumab vs placebo.

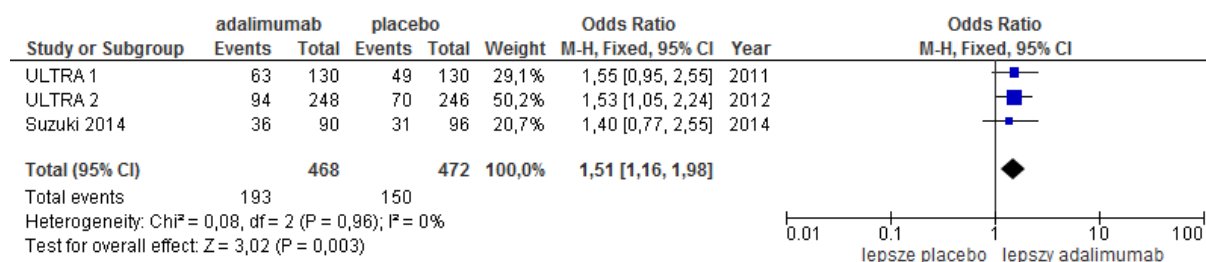
Badanie	Adalimumab			Placebo			OR(95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF- α									
ULTRA 1*	63	130	48,5	49	130	37,7	1,55 (0,95; 2,55)	0,080	-
ULTRA 2	69	150	46,0	43	145	29,7	2,02 (1,25; 3,26)	0,004	6,12 (3,67; 18,38)
Suzuki 2014	36	90	40,0	31	96	32,3	1,40 (0,77; 2,55)	0,275	-
Metaanaliza (fixed model)							1,68 (1,24; 2,26)	0,0007	8,16 (5,20; 18,86)
pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami TNF- α									
ULTRA 2	25	98	25,5	27	101	26,7	0,94 (0,50; 1,77)	0,844	-
pacjenci leczeni i nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF- α									
ULTRA 1*	63	130	48,5	49	130	37,7	1,55 (0,95; 2,55)	0,080	-
ULTRA 2	94	248	37,9	70	246	28,5	1,53 (1,05; 2,24)	0,026	10,58 (5,65; 84,28)
Suzuki 2014	36	90	40,0	31	96	32,3	1,40 (0,77; 2,55)	0,275	-
Metaanaliza (fixed model)							1,51 (1,16; 1,98)	0,003	10,58 (6,43; 29,82)

* Wartości wyznaczone na podstawie dostępnych danych procentowych.

Rysunek 15. Odsetek pacjentów z oceną domeny „częstotliwość oddawania stolca” ≤ 1 w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs placebo.



Rysunek 16. Odsetek pacjentów z oceną domeny „częstotliwość oddawania stolca” ≤ 1 w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs placebo.



5.1.1.1.6.3 Domena „krwawienie z odbytnicy” ≤ 1

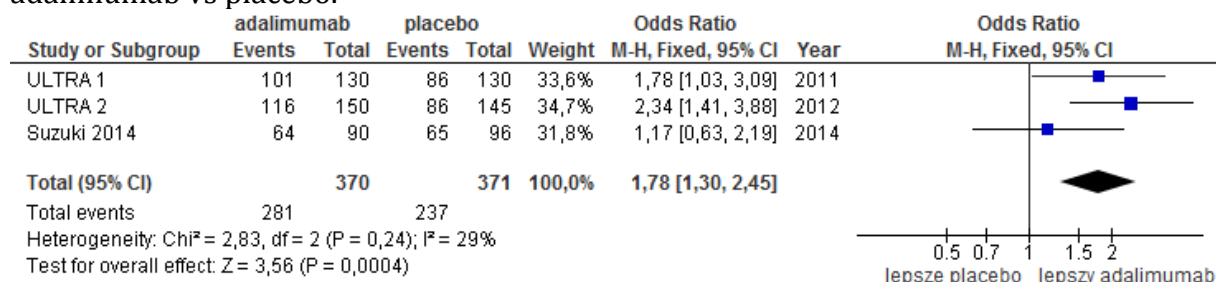
W zakresie tego punktu końcowego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α). W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 22. Odsetek pacjentów z oceną domeny „krwawienia z odbytnicy” ≤ 1 w 8. tygodniu obserwacji – adalimumab vs placebo.

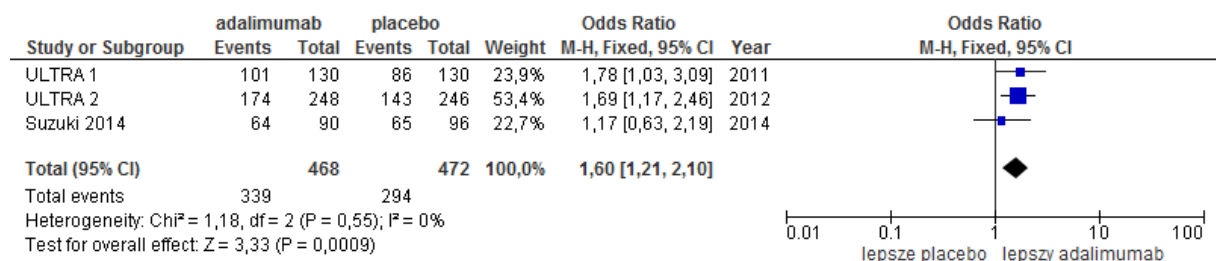
Badanie	Adalimumab			Placebo			OR(95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF- α									
ULTRA 1*	101	130	77,7	86	130	66,2	1,78 (1,03; 3,09)	0,040	8,67 (4,47; 142,01)
ULTRA 2	116	150	77,3	86	145	59,3	2,34 (1,41; 3,88)	0,001	5,55 (3,51; 13,17)
Suzuki 2014	64	90	71,1	65	96	67,7	1,17 (0,63; 2,19)	0,615	-
Metaanaliza (fixed model)							1,78 (1,30; 2,45)	0,0004	8,49 (5,07; 26,00)
pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami TNF- α									
ULTRA 2	58	98	59,2	57	101	59,4	1,12 (0,64; 1,97)	0,695	-
pacjenci leczeni i nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF- α									
ULTRA 1*	101	130	77,7	86	130	66,2	1,78 (1,03; 3,09)	0,040	8,67 (4,47; 142,01)
ULTRA 2	174	248	70,2	143	246	58,1	1,69 (1,17; 2,46)	0,006	8,31 (4,90; 27,48)
Suzuki 2014	64	90	71,1	65	96	67,7	1,17 (0,63; 2,19)	0,615	-
Metaanaliza (fixed model)							1,60 (1,21; 2,10)	0,001	9,85 (6,22; 23,70)

* Wartości wyznaczone na podstawie dostępnych danych procentowych.

Rysunek 17. Odsetek pacjentów z oceną domeny „krwawienia z odbyticy” ≤ 1 w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs placebo.



Rysunek 18. Odsetek pacjentów z oceną domeny „krwawienia z odbyticy” ≤ 1 w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs placebo.



5.1.1.2 Bezpieczeństwo

W przypadku analizy bezpieczeństwa ujęci zostali wyłącznie pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF- α , ponieważ w badaniu ULTRA 2 (tj. badaniu do którego włączono również pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowano jedynie z całego okresu leczenia (terapia indukcyjna w połączeniu z leczeniem podtrzymującym).

Bezpieczeństwo adalimumabu i leczenia standardowego (placebo) porównywano pod względem następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane, których związek z leczeniem uznano za co najmniej możliwy;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- infekcyjne zdarzenia niepożądane;
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane;
- infekcje oportunistyczne;

- reakcja w miejscu iniekcji;
- nowotwór złośliwy.

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w podrozdziałach poniżej.

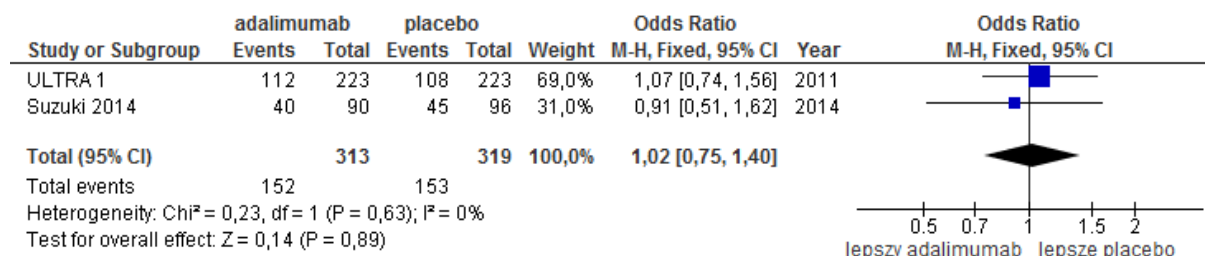
5.1.1.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Wszystkie zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie adalimumabu i w grupie placebo – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 23. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p
	n	N	%	n	N	%		
ULTRA 1	112	223	50,2	108	223	48,4	1,07 (0,74; 1,56)	0,705
Suzuki 2014	40	90	44,4	45	96	46,9	0,91 (0,51; 1,62)	0,740
Metaanaliza (fixed model)							1,02 (0,75; 1,40)	0,89

Rysunek 19. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs placebo.



5.1.1.2.2 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

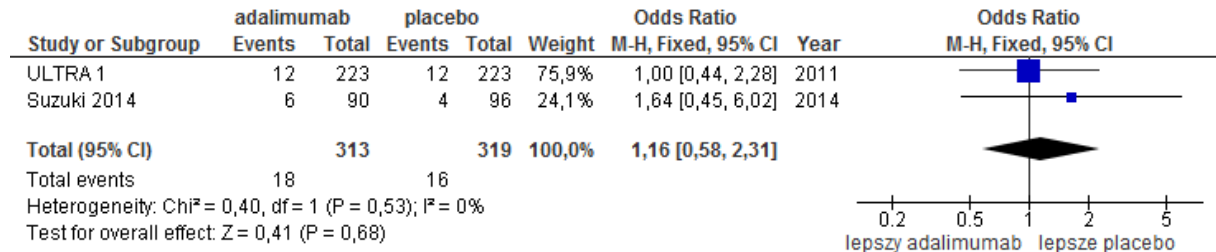
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały z porównywalną częstością w grupie adalimumabu i w grupie placebo – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 24. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii indukcyjnej – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p
	n	N	%	n	N	%		
ULTRA 1	12	223	5,4	12	223	5,4	1,00 (0,44; 2,28)	1,00

Suzuki 2014	6	90	6,7	4	96	4,2	1,64 (0,45; 6,02)	0,454
Metaanaliza (fixed model)							1,16 (0,58; 2,31)	0,68

Rysunek 20. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii indukcyjnej – adalimumab vs placebo.



5.1.1.2.3 Zdarzenia niepożądane, których związek z leczeniem uznano za co najmniej możliwy

Zdarzenia niepożądane, których związek z leczeniem uznano za co najmniej możliwy występowały z porównywalną częstością w grupie adalimumabu i w grupie placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 25. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane, których związek z leczeniem uznano za co najmniej możliwy – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p
	n	N	%	n	N	%		
Suzuki 2014	12	90	13,3	10	96	10,4	1,32 (0,54; 3,23)	0,539

5.1.1.2.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie adalimumabu i w grupie placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 26. Analiza bezpieczeństwa – ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p
	n	N	%	n	N	%		
ULTRA 1	19	223	8,5	17	223	7,6	1,13 (0,57; 2,23)	0,728

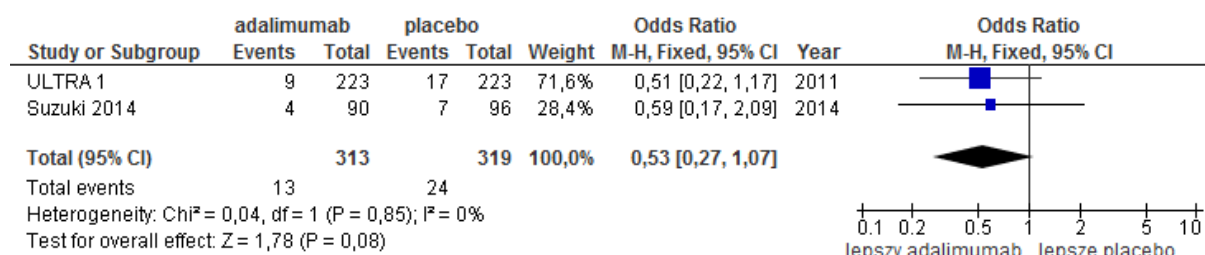
5.1.1.2.5 Poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie adalimumabu i w grupie placebo – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 27. Analiza bezpieczeństwa – poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p
	n	N	%	n	N	%		
ULTRA 1	9	223	4,0	17	223	7,6	0,51 (0,22; 1,17)	0,112
Suzuki 2014	4	90	4,4	7	96	7,3	0,59 (0,17; 2,09)	0,415
Metaanaliza (fixed model)							0,53 (0,27; 1,07)	0,08

Rysunek 21. Analiza bezpieczeństwa – poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs placebo.



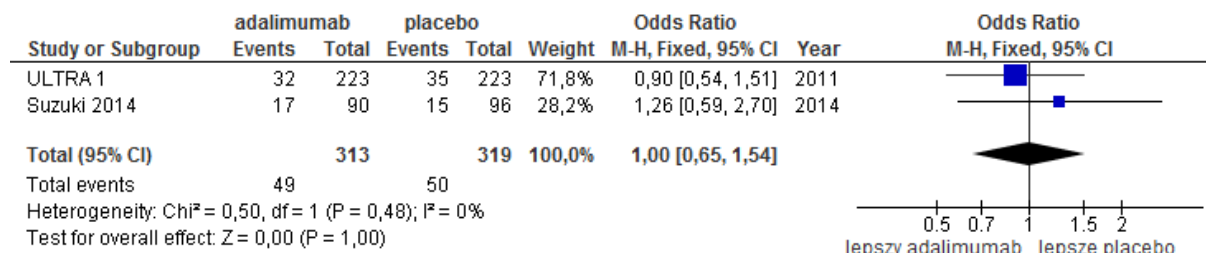
5.1.1.2.6 Infekcyjne zdarzenia niepożądane

Infekcyjne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie adalimumabu i w grupie placebo – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 28. Analiza bezpieczeństwa – infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p
	n	N	%	n	N	%		
ULTRA 1	32	223	14,3	35	223	15,7	0,90 (0,54; 1,51)	0,691
Suzuki 2014	17	90	18,9	15	96	15,6	1,26 (0,59; 2,70)	0,556
Metaanaliza (fixed model)							1,00 (0,65; 1,54)	1,00

Rysunek 22. Analiza bezpieczeństwa – infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs placebo.



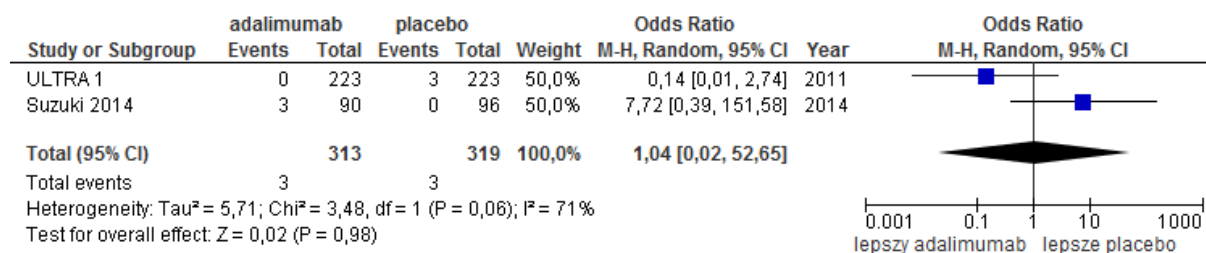
5.1.1.2.7 Poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane

Poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie adalimumabu i w grupie placebo – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 29. Analiza bezpieczeństwa – poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p
	n	N	%	n	N	%		
ULTRA 1	0	223	0,0	3	223	1,3	0,14 (0,01; 2,74)	0,196
Suzuki 2014	3	90	3,3	0	96	0,0	7,72 (0,39; 151,58)	0,179
Metaanaliza (random model)							1,04 (0,02; 52,65)	0,98

Rysunek 23. Analiza bezpieczeństwa – poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs placebo.



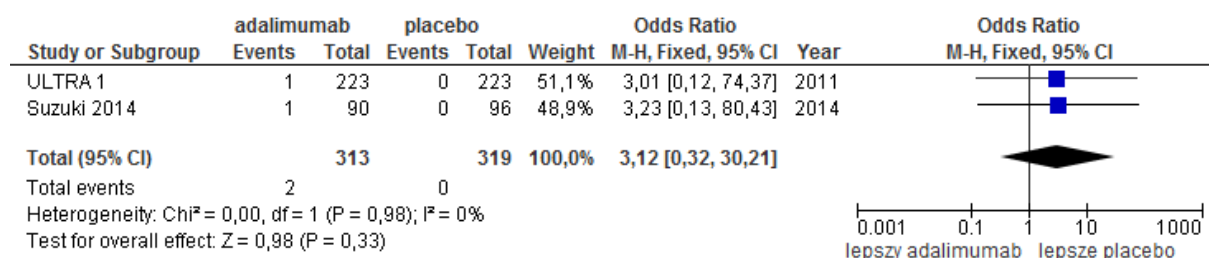
5.1.1.2.8 Infekcje oportunistyczne

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że liczba infekcji oportunistycznych (z wyjątkiem gruźlicy) zaistniałych w okresie leczenia była porównywalna pomiędzy grupą przyjmujących adalimumab i placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 30. Analiza bezpieczeństwa – infekcje oportunistyczne z wyjątkiem gruźlicy zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p
	n	N	%	n	N	%		
ULTRA 1	1	223	0,4	0	223	0,0	3,01 (0,12; 74,37)	0,500
Suzuki 2014	1	90	1,1	0	96	0,0	3,23 (0,13; 80,43)	0,474
Metaanaliza (fixed model)							3,12 (0,32; 30,21)	0,33

Rysunek 24. Analiza bezpieczeństwa – infekcje oportunistyczne z wyjątkiem gruźlicy zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs placebo.



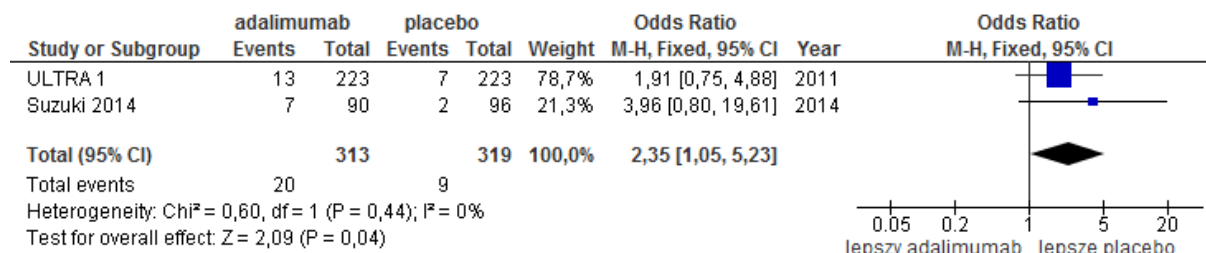
5.1.1.2.9 Reakcje w miejscu iniekcji

Reakcje w miejscu iniekcji występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie placebo w odniesieniu do grupy adalimumabu – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 31. Analiza bezpieczeństwa – reakcje w miejscu iniekcji zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
ULTRA 1	13	223	5,8	7	223	3,1	1,91 (0,75; 4,88)	0,176	-
Suzuki 2014	7	90	7,8	2	96	2,1	3,96 (0,80; 19,61)	0,091	-
Metaanaliza (fixed model)							2,35 (1,05; 5,23)	0,04	28,44 (14,75; 397,49)

Rysunek 25. Analiza bezpieczeństwa – reakcje w miejscu iniekcji zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs placebo.



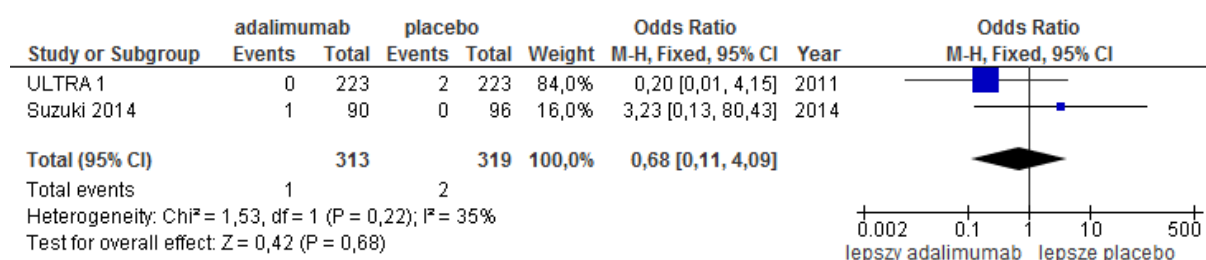
5.1.1.2.10 Nowotwór złośliwy

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że liczba pacjentów, u których wystąpiły nowotwory złośliwe była porównywalna pomiędzy grupą przyjmujących adalimumab i placebo – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 32. Analiza bezpieczeństwa – nowotwory złośliwe odnotowane w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p
	n	N	%	n	N	%		
ULTRA 1	0	223	0,0	2	223	0,9	0,20 (0,01; 4,15)	0,297
Suzuki 2014	1	90	1,1	0	96	0,0	3,23 (0,13; 80,43)	0,474
Metaanaliza (fixed model)							0,68 (0,11; 4,09)	0,68

Rysunek 26. Analiza bezpieczeństwa – nowotwory złośliwe odnotowane w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs placebo.



5.1.2 Adalimumab vs infliksymab (porównanie pośrednie)

Do porównania pośredniego włączono następujące badania*:

- dla adalimumabu:
 - ULTRA 1;
 - ULTRA 2;
 - Suzuki 2014;
- dla infliksymabu:
 - ACT 1;
 - ACT 2.

Ze względu na fakt, iż do badań ACT 1 i ACT 2 włączono wyłącznie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , aby zachować porównywalność analizowanych populacji, skuteczność adalimumabu analizowano wyłącznie w obrębie grupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α .

Wyniki porównań bezpośrednich infliksymabu i placebo dla poszczególnych punktów końcowych, wykorzystanych na użytek porównania pośredniego zestawiono w aneksie 9 do niniejszej analizy.

5.1.2.1 Skuteczność

Skuteczność adalimumabu i infliksymabu porównywano pod względem następujących punktów końcowych:

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

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w podrozdziałach poniżej.

5.1.2.1.1 Remisja kliniczna

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α uzyskano wynik istotny statystycznie na niekorzyść adalimumabu w zakresie remisji klinicznej w 8. tygodniu terapii indukcyjnej – patrz tabela poniżej.

* Czas prowadzenia terapii indukcyjnej w badaniach dla adalimumabu i infliksymabu wynosił po 8 tygodni.

Tabela 33. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami TNF- α – adalimumab vs infliksymab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Adalimumab vs infliksymab
1,80 (1,18; 2,76)	5,28 (2,30; 12,09)	0,34 (0,13; 0,87)

5.1.2.1.2 Odpowiedź kliniczna

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α uzyskano wynik istotny statystycznie na niekorzyść adalimumabu w zakresie odpowiedzi klinicznej w 8. tygodniu terapii indukcyjnej – patrz tabela poniżej.

Tabela 34. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami TNF- α – adalimumab vs infliksymab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Adalimumab vs infliksymab
1,87 (1,39; 2,50)	4,10 (2,81; 5,99)	0,46 (0,28; 0,74)

5.1.2.1.3 Wygojenie błony śluzowej

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α uzyskano wynik istotny statystycznie na niekorzyść adalimumabu w zakresie wygojenia błony śluzowej – patrz tabela poniżej.

Tabela 35. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami TNF- α – adalimumab vs infliksymab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Adalimumab vs infliksymab
1,58 (1,82; 2,12)	3,29 (2,27; 4,77)	0,48 (0,30; 0,77)

5.1.2.2 Bezpieczeństwo

Nie przeprowadzono porównania pośredniego dla oceny bezpieczeństwa ze względu na fakt, iż wyniki dotyczące bezpieczeństwa infliksymabu raportowano wyłącznie z całego okresu leczenia (terapia indukcyjna w połączeniu z leczeniem podtrzymującym).

5.1.3 Adalimumab vs golimumab (porównanie pośrednie)

Do porównania pośredniego włączono następujące badania*:

- dla adalimumabu:
 - ULTRA 1;
 - ULTRA 2;
 - Suzuki 2014;
- dla infliksymabu:
 - PURSUIT-SC.

Ze względu na fakt, iż do badania PURSUIT-SC włączono wyłącznie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , aby zachować porównywalność analizowanych populacji, skuteczność adalimumabu analizowano wyłącznie w obrębie grupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α .

Wyniki porównań bezpośrednich golimumabu i placebo dla poszczególnych punktów końcowych, wykorzystanych na użytek porównania pośredniego zestawiono w aneksie 10 do niniejszej analizy.

5.1.3.1 Skuteczność

Skuteczność adalimumabu i golimumabu porównywano pod względem następujących punktów końcowych:

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

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w podrozdziałach poniżej.

* Czas prowadzenia terapii indukcyjnej w badaniach dla adalimumabu wynosił 8 tygodni, natomiast dla golimumabu 6 tygodni.

5.1.3.1.1 Remisja kliniczna

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą golimumabu w zakresie remisji klinicznej w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej – patrz tabela poniżej.

Tabela 36. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w ostatnim tygodniu obserwacji terapii indukcyjnej wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs golimumab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs golimumab
1,80 (1,18; 2,76)	2,82 (1,69; 4,69)	0,64 (0,33; 1,24)

5.1.3.1.2 Odpowiedź kliniczna

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą golimumabu w zakresie odpowiedzi klinicznej w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej – patrz tabela poniżej.

Tabela 37. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w ostatnim tygodniu obserwacji terapii indukcyjnej wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs golimumab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs golimumab
1,87 (1,39; 2,50)	2,14 (1,55; 2,94)	0,87 (0,57; 1,35)

5.1.3.1.3 Wygojenie błony śluzowej

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą golimumabu w zakresie wygojenia błony śluzowej – patrz tabela poniżej.

Tabela 38. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w ostatnim tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs golimumab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs golimumab
1,58 (1,18; 2,12)	1,74 (1,25; 2,41)	0,91 (0,58; 1,41)

5.1.3.2 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo adalimumabu i golimumabu porównywano pod względem następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- infekcyjne zdarzenia niepożądane;
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane;
- reakcja w miejscu iniekcji.

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w podrozdziałach poniżej.

5.1.3.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Wszystkie zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie adalimumabu i w grupie golimumabu – patrz tabela poniżej.

Tabela 39. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs golimumab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs golimumab
1,02 (0,75; 1,40)	0,97 (0,71; 1,33)	1,05 (0,68; 1,64)

5.1.3.2.2 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

W zakresie zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą golimumabu – patrz tabela poniżej.

Tabela 40. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii indukcyjnej – adalimumab vs golimumab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs golimumab
1,16 (0,58; 2,31)	0,33 (0,03; 3,19)	3,52 (0,31; 40,07)

5.1.3.2.3 Poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie adalimumabu i w grupie golimumabu – patrz tabela poniżej.

Tabela 41. Analiza bezpieczeństwa – poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs golimumab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs golimumab
0,53 (0,27; 1,07)	0,43 (0,19; 0,97)	1,23 (0,42; 3,58)

5.1.3.2.4 Infekcyjne zdarzenia niepożądane

Infekcyjne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie adalimumabu i w grupie golimumabu – patrz tabela poniżej.

Tabela 42. Analiza bezpieczeństwa – infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs golimumab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs golimumab
1,00 (0,65; 1,54)	0,97 (0,61; 1,55)	1,03 (0,55; 1,95)

5.1.3.2.5 Poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane

W zakresie poważnych infekcyjnych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą golimumabu – patrz tabela poniżej.

Tabela 43. Analiza bezpieczeństwa – poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs golimumab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs golimumab
1,04 (0,02; 52,65)	0,16 (0,02; 1,37)	6,50 (0,07; 567,33)

5.1.3.2.6 Reakcje w miejscu iniekcji

Reakcje w miejscu iniekcji występowały z porównywalną częstością w grupie adalimumabu i w grupie golimumabu – patrz tabela poniżej.

Tabela 44. Analiza bezpieczeństwa – reakcje w miejscu iniekcji zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs golimumab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs golimumab
2,35 (1,05; 5,23)	2,23 (0,77; 6,50)	1,05 (0,28; 4,00)

5.1.4 Adalimumab vs wedolizumab (porównanie pośrednie)

Do porównania pośredniego włączono następujące badania*:

- dla adalimumabu:
 - ULTRA 1;
 - ULTRA 2;
 - Suzuki 2014;
- dla infliksymabu:
 - GEMINI 1.

Ze względu na fakt, iż do badania GEMINI 1 włączono pacjentów leczonych jak i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α (50% vs 50%), aby zachować porównywalność analizowanych populacji, skuteczność adalimumabu analizowano wyłącznie w obrębie tożsamej grupy pacjentów, tj. pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α (populacja badania ULTRA 2). W przypadku analizy bezpieczeństwa założono, że wcześniejsze stosowanie terapii lekami biologicznymi nie

* Czas prowadzenia terapii indukcyjnej w badaniach dla adalimumabu wynosił 8 tygodni, natomiast dla wedolizumabu 6 tygodni.

wpływa na profil bezpieczeństwa terapii indukcyjnej, dlatego w analizie nie wyróżniono żadnych subpopulacji.

Wyniki porównań bezpośrednich wedolizumabu i placebo dla poszczególnych punktów końcowych, wykorzystanych na użytek porównania pośredniego zestawiono w aneksie 11 do niniejszej analizy.

5.1.4.1 Skuteczność

Skuteczność adalimumabu i wedolizumabu porównywano pod względem następujących punktów końcowych:

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

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w podrozdziałach poniżej.

5.1.4.1.1 Remisja kliniczna

W populacji mieszanej, tj. pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a wedolizumabem w zakresie remisji klinicznej w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej – patrz tabela poniżej.

Tabela 45. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w ostatnim tygodniu obserwacji terapii indukcyjnej – adalimumab vs wedolizumab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Wedolizumab vs placebo	Adalimumab vs wedolizumab
1,92 (1,11; 3,31)	3,58 (1,62; 7,92)	0,54 (0,20; 1,41)

5.1.4.1.2 Odpowiedź kliniczna

W populacji mieszanej, tj. pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a wedolizumabem w zakresie odpowiedzi klinicznej w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej – patrz tabela poniżej.

Tabela 46. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w ostatnim tygodniu obserwacji terapii indukcyjnej – adalimumab vs wedolizumab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Wedolizumab vs placebo	Adalimumab vs wedolizumab
1,92 (1,34; 2,76)	2,60 (1,66; 4,09)	0,74 (0,41; 1,32)

5.1.4.1.3 Wygojenie błony śluzowej

W populacji mieszanej, tj. pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a wedolizumabem w zakresie wygojenia błony śluzowej – patrz tabela poniżej.

Tabela 47. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej – adalimumab vs wedolizumab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Wedolizumab vs placebo	Adalimumab vs wedolizumab
1,50 (1,04; 2,18)	2,09 (1,33; 3,31)	0,72 (0,40; 1,29)

5.1.4.2 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo adalimumabu i wedolizumabu porównywano pod względem następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- infekcyjne zdarzenia niepożądane;
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane.

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w podrozdziałach poniżej.

5.1.4.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Wszystkie zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie adalimumabu i w grupie wedolizumabu – patrz tabela poniżej.

Tabela 48. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs wedolizumab.

Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
-------------------------	----------------------



(OR 95% CI)		(OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Wedolizumab vs placebo	Adalimumab vs wedolizumab
1,02 (0,75; 1,40)	0,77 (0,51; 1,17)	1,32 (0,79; 2,23)

5.1.4.2.2 Poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie adalimumabu i w grupie wedolizumabu – patrz tabela poniżej.

Tabela 49. Analiza bezpieczeństwa – poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs wedolizumab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Wedolizumab vs placebo	Adalimumab vs wedolizumab
0,53 (0,27; 1,07)	0,32 (0,11; 0,94)	1,66 (0,46; 5,93)

5.1.4.2.3 Infekcyjne zdarzenia niepożądane

Infekcyjne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie adalimumabu i w grupie wedolizumabu – patrz tabela poniżej.

Tabela 50. Analiza bezpieczeństwa – infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs wedolizumab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Wedolizumab vs placebo	Adalimumab vs wedolizumab
1,00 (0,65; 1,54)	0,92 (0,51; 1,66)	1,09 (0,52; 2,26)

5.1.4.2.4 Poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane

W zakresie poważnych infekcyjnych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą wedolizumabu – patrz tabela poniżej.

Tabela 51. Analiza bezpieczeństwa – poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs wedolizumab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
--	--	-------------------------------------

Adalimumab vs placebo	Wedolizumab vs placebo	Adalimumab vs wedolizumab
1,04 (0,02; 52,65)	0,22 (0,02; 2,11)	4,73 (0,05; 458,77)

5.2 Leczenie podtrzymujące

W przypadku leczenia podtrzymującego u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postaci WZJG komparatorami dla adalimumabu są trzy preparaty lecznicze o tożsamym z adalimumabem wskazaniu rejestracyjnym, tj. infliksymab, golimumab i wedolizumab. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących adalimumab z którymkolwiek z komparatorów (badania typu *head-to-head*) przeprowadzono porównanie pośrednie (metodą Buchera) poprzez wspólny komparator, placebo.

Analizę efektywności klinicznej w leczeniu podtrzymującym powinno przeprowadzić się wyłącznie w obrębie populacji pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej. Założenie takie wynika zarówno z kryteriów włączenia do programu lekowego, jak i z zapisu przedstawionego w ChPL każdej z ocenianych interwencji, w tym również preparatu Humira® (adalimumab): „*Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną zazwyczaj osiąga się w ciągu 2-8 tygodni leczenia. Nie zaleca się kontynuacji leczenia produktem Humira u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi w tym okresie.*”⁶⁶ Ze względu jednak na metodykę badań włączonych do analizy, niemożliwe było spełnienie tego warunku w przypadku dwóch interwencji, tj. wnioskowanego adalimumabu i infliksymabu. W związku z powyższym ocenę skuteczności i bezpieczeństwa tych 2 interwencji przeprowadzono wyłącznie w obrębie populacji obejmującej zarówno pacjentów z odpowiedzią kliniczną, jak i bez, podczas gdy w przypadku golimumabu i wedolizumabu oceniano wyłącznie pacjentów z odpowiedzią kliniczną.

W przypadku każdego porównania*, analizowano leki pod względem następujących punktów końcowych:

pod względem skuteczności:

- utrzymanie remisji klinicznej – remisja kliniczna uzyskana w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej, która utrzymywała się w trakcie całego okresu leczenia podtrzymującego;
- utrzymanie odpowiedzi klinicznej – odpowiedź kliniczna uzyskana w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej, która utrzymywała się w trakcie całego okresu leczenia podtrzymującego;

* Nie dla wszystkich komparatorów uzyskano dane dotyczące wszystkich punktów wymienionych powyżej.

-
- utrzymanie wygojenia błony śluzowej – wygojenie błony śluzowej uzyskane w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej, które utrzymywało się w trakcie całego okresu leczenia podtrzymującego;
 - remisja kliniczna – remisja kliniczna uzyskana w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego;
 - wygojenie błony śluzowej – wygojenie błony śluzowej uzyskane w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego.

Pod względem bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane, których związek z leczeniem uznano za co najmniej możliwy;
- ciężkie zdarzenia niepożądane - zdarzenia powodujące przerwanie codziennych czynności i wymagające leczenia (definicja odnosi się do nasilenia dolegliwości związanych z wystąpieniem działania niepożądanego);
- poważne zdarzenia niepożądane – zgodnie z definicją FDA, poważne działanie niepożądane to zdarzenie prowadzące do zgonu, zagrożenia życia, konieczności hospitalizacji lub jej przedłużenia, trwałego lub znacznego uszczerbku na zdrowiu lub wady wrodzonej płodu;
- infekcyjne zdarzenia niepożądane;
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane;
- infekcje oportunistyczne;
- reakcja w miejscu iniekcji;
- nowotwór złośliwy.

5.2.1 Adalimumab vs placebo

W niniejszym rozdziale przedstawiono porównanie adalimumabu i leczenia standardowego (placebo) w leczeniu podtrzymującym umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG. Do analizy włączono następujące badania kliniczne porównujące adalimumab z placebo*:

- ULTRA 2;
- Suzuki 2014.

* Dla adalimumab ekstrahowano wyłącznie dane w dawce 160/80/40 mg (schemat dawkowania adalimumabu w terapii indukcyjnej połączonej z leczeniem podtrzymującym).

Podobnie jak w przypadku terapii indukcyjnej (patrz rozdział 5.1.1), analizę skuteczności w leczeniu podtrzymującym przeprowadzono w obrębie 3 następujących populacji:

- pacjenci nieleczeni inhibitorami TNF- α przed włączeniem do badania;
- pacjenci leczeni inhibitorami TNF- α przed włączeniem do badania;
- pacjenci nieleczeni i leczeni inhibitorami TNF- α przed włączeniem do badania.

5.2.1.1 Skuteczność

Skuteczność adalimumabu i leczenia standardowego (placebo) porównywano pod względem następujących punktów końcowych:

- utrzymanie remisji klinicznej;
- utrzymanie odpowiedzi klinicznej;
- utrzymanie wygojenia błony śluzowej;
- remisja kliniczna;
- wygojenie błony śluzowej.

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w podrozdziałach poniżej.

5.2.1.1.1 Utrzymanie remisji klinicznej

W zakresie utrzymania remisji klinicznej wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu uzyskano wyłącznie w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α). W przypadku dwóch pozostałych populacji, tj. pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α oraz pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α odnotowano wynik nieistotny statystycznie na korzyść adalimumabu – patrz tabela poniżej.

Tabela 52. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali remisję kliniczną w trakcie trwania leczenia podtrzymującego (ocena w 8. i 52. tygodniu obserwacji) – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR(95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF- α									
ULTRA 2	16	150	10,7	9	145	6,2	1,80 (0,77; 4,22)	0,174	-
pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami TNF- α									
ULTRA 2	5	98	5,1	1	101	1,0	5,38 (0,62; 46,88)	0,128	-
pacjenci leczeni i nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF- α									
ULTRA 2	21	248	8,5	10	246	4,1	2,18 (1,01; 4,74)	0,048	22,71 (11,55; 672,28)

5.2.1.1.2 Utrzymanie odpowiedzi klinicznej

W zakresie utrzymania odpowiedzi klinicznej uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu w obrębie wszystkich analizowanych populacji, tj. pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α oraz populacji mieszanej obejmującej pacjentów nieleczonych i leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – patrz tabela poniżej.

Tabela 53. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź kliniczną w trakcie trwania leczenia podtrzymującego (ocena w 8. i 52. tygodniu obserwacji) – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR(95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF- α									
ULTRA 2	44	150	29,3	24	145	16,6	2,09 (1,19; 3,67)	0,01	7,82 (4,49; 30,20)
pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami TNF- α									
ULTRA 2	15	98	15,3	6	101	5,9	2,86 (1,06; 7,71)	0,038	10,68 (5,60; 114,14)
pacjenci leczeni i nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF- α									
ULTRA 2	59	248	23,8	30	246	12,2	2,25 (1,39; 3,64)	0,001	8,62 (5,47; 20,40)

5.2.1.1.3 Utrzymanie wygojenia błony śluzowej

W zakresie utrzymania wygojenia błony śluzowej uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α). W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 54. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej i które utrzymywało się w trakcie całego okresu leczenia podtrzymującego (ocena w 8. i 52. tygodniu obserwacji) – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR(95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF- α									
ULTRA 2	36	150	24,0	20	145	13,8	1,97 (1,08; 3,61)	0,027	9,80 (5,25; 73,37)
pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami TNF- α									
ULTRA 2	10	98	10,2	6	101	5,9	1,80 (0,63; 5,16)	0,274	-

pacjenci leczeni i nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 2	46	248	18,5	26	246	10,6	1,93 (1,15; 3,23)	0,013	12,53 (7,06; 55,51)

5.2.1.1.4 Remisja kliniczna

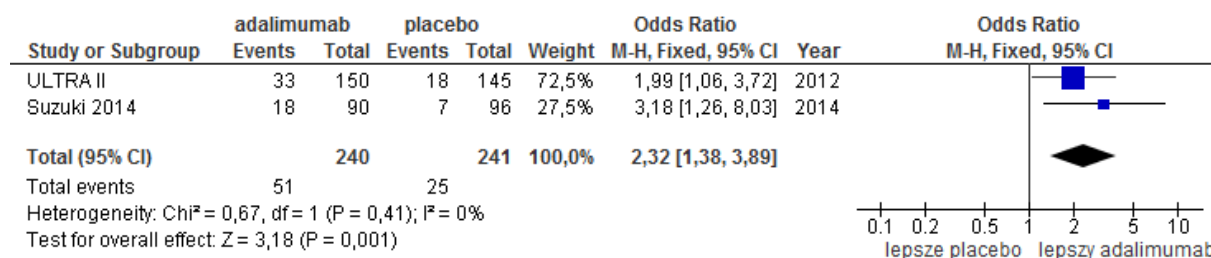
W zakresie remisji klinicznej uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-α, jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-α). W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 55. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w 52. tygodniu obserwacji – adalimumab vs placebo.

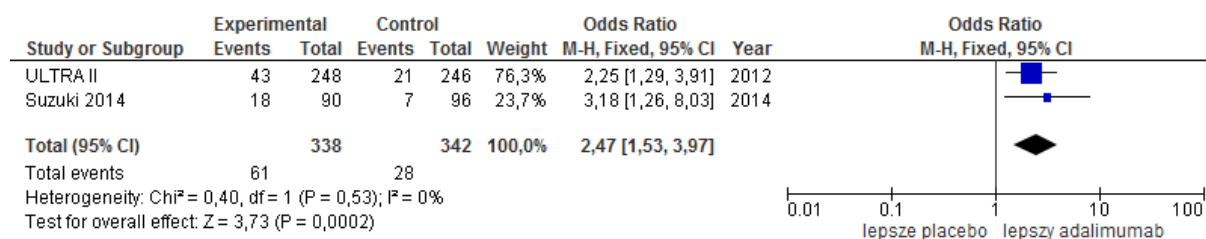
Badanie	Adalimumab			Placebo			OR(95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 2	33	150	22,0	18	145	12,4	1,99 (1,06; 3,72)	0,031	10,43 (5,52; 94,64)
Suzuki 2014*	18	90	20,0	7	96	7,3	3,18 (1,26; 8,03)	0,014	7,87 (4,45; 33,97)
Metaanaliza (fixed model)							2,32 (1,38; 3,89)	0,001	9,14 (5,76; 22,16)
pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 2	10	98	10,2	3	101	3,0	3,71 (0,99; 13,92)	0,052	-
pacjenci leczeni i nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 2	43	248	17,3	21	246	8,5	2,25 (1,29; 3,92)	0,004	11,36 (6,82; 34,04)
Suzuki 2014*	18	90	20,0	7	96	7,3	3,18 (1,26; 8,03)	0,014	7,87 (4,45; 33,97)
Metaanaliza (fixed model)							2,47 (1,53; 3,97)	0,0002	10,17 (6,73; 20,79)

* Dane z clinicaltrials.gov.

Rysunek 27. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w 52. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-α – adalimumab vs placebo.



Rysunek 28. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w 52. tygodniu obserwacji wśród pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs placebo.



5.2.1.1.5 Wygojenie błony śluzowej

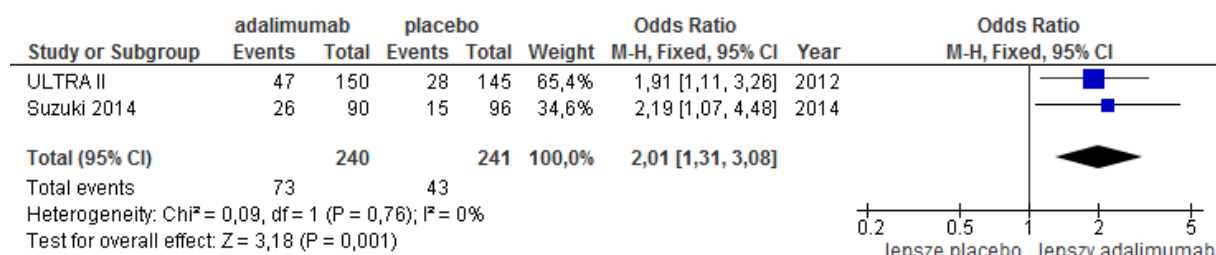
W zakresie wygojenia błony śluzowej uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α). W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 56. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w 52. tygodniu obserwacji – adalimumab vs placebo.

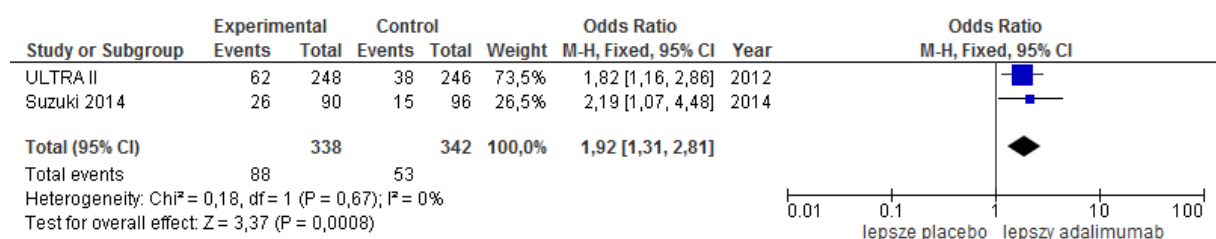
Badanie	Adalimumab			Placebo			OR(95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF- α									
ULTRA 2	47	150	31,3	28	145	19,3	1,91 (1,11; 3,26)	0,019	8,32 (4,58; 45,34)
Suzuki 2014*	26	90	28,9	15	96	15,6	2,19 (1,07; 4,48)	0,031	7,54 (3,98; 70,77)
Metaanaliza (fixed model)							2,01 (1,31; 3,08)	0,001	7,98 (4,98; 20,13)
pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami TNF- α									
ULTRA 2	15	98	15,3	10	101	9,9	1,64 (0,70; 3,86)	0,253	-
pacjenci leczeni i nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF- α									
ULTRA 2	62	248	25,0	38	246	15,4	1,82 (1,16; 2,86)	0,009	10,47 (6,03; 39,66)
Suzuki 2014*	26	90	28,9	15	96	15,6	2,19 (1,07; 4,48)	0,031	7,54 (3,98; 70,77)
Metaanaliza (fixed model)							1,92 (1,31; 2,81)	0,001	9,51 (6,04; 22,36)

* Dane z clinicaltrials.gov.

Rysunek 29. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w 52. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs placebo.



Rysunek 30. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w 52. tygodniu obserwacji wśród pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs placebo.



5.2.1.2 Bezpieczeństwo

W przypadku analizy bezpieczeństwa założono, że wcześniejsze stosowanie leczenia inhibitorami TNF- α nie wpływa na profil bezpieczeństwa leczenia podtrzymującego, dlatego w analizie nie wyróżniono żadnych subpopulacji. Ze względu na sposób raportowania danych, analiza bezpieczeństwa leczenia objęła fazę utrzymania łącznie z fazą indukcji (52 tygodnie, tj. 8 tygodni terapii indukcyjnej oraz 44 tygodnie leczenia podtrzymującego).

Bezpieczeństwo adalimumabu i leczenia standardowego (placebo) porównywano pod względem następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane, których związek z leczeniem uznano za co najmniej możliwy;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- infekcyjne zdarzenia niepożądane;
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane;
- infekcje oportunistyczne;

- reakcja w miejscu iniekcji;
- nowotwór złośliwy.

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w podrozdziałach poniżej.

5.2.1.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

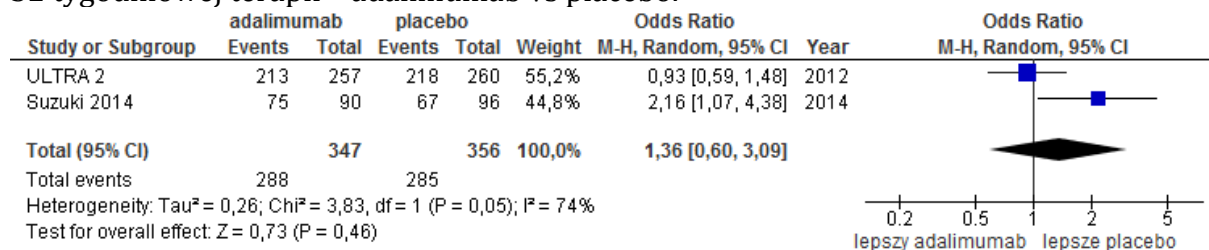
Wszystkie zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie adalimumabu i w grupie placebo – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 57. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem zaistniałe w trakcie 52 tygodniowej terapii – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
ULTRA 2	213	257	82,9	218	260	83,8	0,93 (0,59; 1,48)	0,768	-
Suzuki 2014*	75	90	83,3	67	96	69,8	2,16 (1,07; 4,38)	0,032	7,38 (3,92; 64,26)
Metaanaliza (random model)							1,36 (0,60; 3,09)	0,46	-

* Dane z clinicaltrials.gov.

Rysunek 31. Analiza bezpieczeństwa zdarzenia niepożądane ogółem zaistniałe w trakcie 52 tygodniowej terapii – adalimumab vs placebo.



5.2.1.2.2 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały z porównywalną częstością w grupie adalimumabu i w grupie placebo – patrz tabela i rysunek poniżej.

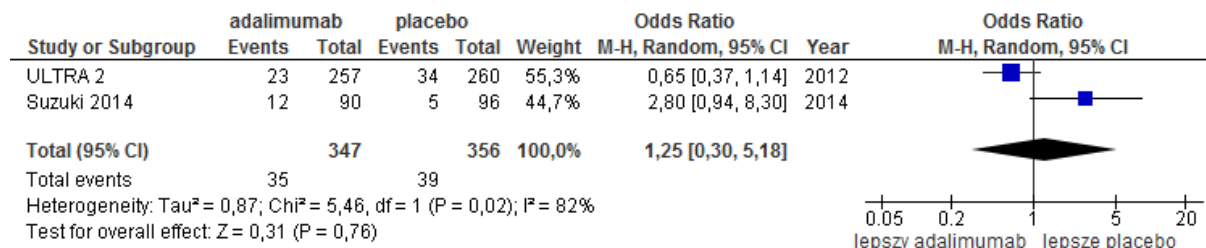
Tabela 58. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia podtrzymującego – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p
	n	N	%	n	N	%		
ULTRA 2	23	257	8,9	34	260	13,1	0,65 (0,37; 1,14)	0,136

Suzuki 2014*	12	90	13,3	5	96	5,2	2,80 (0,94; 8,30)	0,063
Metaanaliza (random model)							1,25 (0,30; 5,18)	0,76

* Dane z clinicaltrials.gov.

Rysunek 32. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia podtrzymującego – adalimumab vs placebo.



5.2.1.2.3 Zdarzenia niepożądane, których związek z leczeniem uznano za co najmniej możliwy

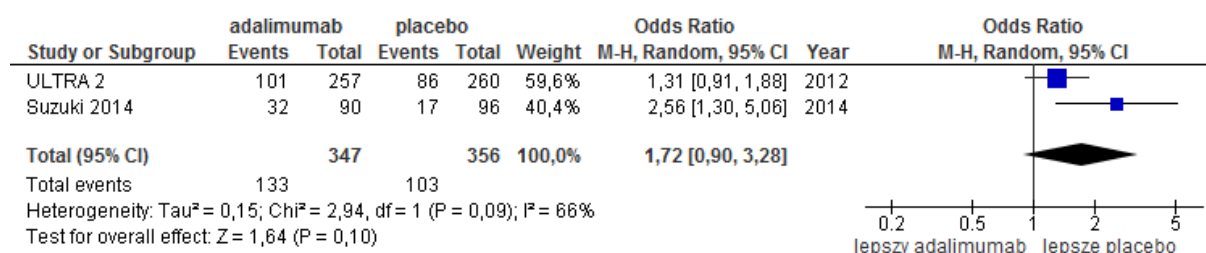
W zakresie zdarzeń niepożądanych, których związek z leczeniem uznano za co najmniej możliwy, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą placebo – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 59. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane, których związek z leczeniem uznano za co najmniej możliwy – 52. tygodniowy okres obserwacji - adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
ULTRA 2	101	257	39,3	86	260	33,1	1,31 (0,91; 1,88)	0,141	-
Suzuki 2014*	32	90	35,6	17	96	17,7	2,56 (1,30; 5,06)	0,007	5,60 (3,30; 18,68)
Metaanaliza (random model)							1,72 (0,90; 3,28)	0,10	-

* Dane z clinicaltrials.gov.

Rysunek 33. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane, których związek z leczeniem uznano za co najmniej możliwy – 52. tygodniowy okres obserwacji - adalimumab vs placebo.



5.2.1.2.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie adalimumabu i w grupie placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 60. Analiza bezpieczeństwa – ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie 52 tygodniowej terapii – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p
	n	N	%	n	N	%		
ULTRA 2	41	257	16,0	37	260	14,2	1,14 (0,71; 1,85)	0,585

5.2.1.2.5 Poważne zdarzenia niepożądane

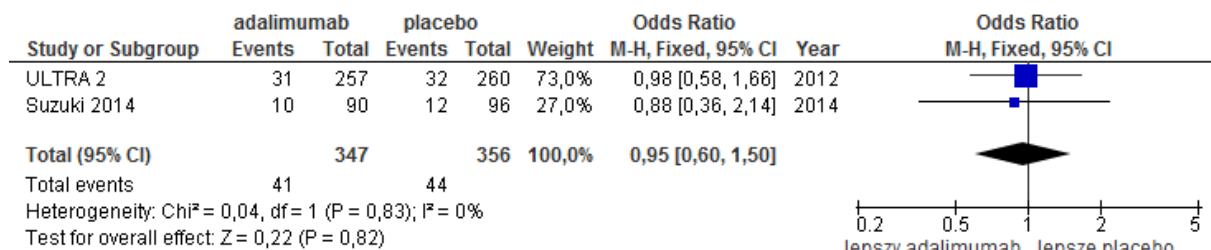
Poważne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie adalimumabu i w grupie placebo – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 61. Analiza bezpieczeństwa – poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie 52 tygodniowej terapii – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p
	n	N	%	n	N	%		
ULTRA 2	31	257	12,1	32	260	12,3	0,98 (0,58; 1,66)	0,932
Suzuki 2014*	10	90	11,1	12	96	12,5	0,88 (0,36; 2,14)	0,770
Metaanaliza (fixed model)							0,95 (0,60; 1,50)	0,82

* Dane z clinicaltrials.gov.

Rysunek 34. Analiza bezpieczeństwa – poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie 52 tygodniowej terapii – adalimumab vs placebo.



5.2.1.2.6 Infekcyjne zdarzenia niepożądane

W zakresie infekcyjnych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 62. Analiza bezpieczeństwa – infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie 52 tygodniowej terapii – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p
	n	N	%	n	N	%		
ULTRA 2	116	257	45,1	103	260	39,6	1,25 (0,88; 1,78)	0,204

5.2.1.2.7 Poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane

Poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie adalimumabu i w grupie placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 63. Analiza bezpieczeństwa – poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie 52 tygodniowej terapii – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p
	n	N	%	n	N	%		
ULTRA 2	4	257	1,6	5	260	1,9	0,81 (0,21; 3,04)	0,75

5.2.1.2.8 Infekcje oportunistyczne

Infekcje oportunistyczne (z wyjątkiem gruźlicy) występowały z porównywalną częstością w grupie adalimumabu i w grupie placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 64. Analiza bezpieczeństwa – infekcje oportunistyczne z wyjątkiem gruźlicy zaistniałe w trakcie 52 tygodniowej terapii – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p
	n	N	%	n	N	%		
ULTRA 2	5	257	1,9	3	260	1,2	1,70 (0,40; 7,19)	0,471

5.2.1.2.9 Reakcja w miejscu iniekcji

Reakcje w miejscu iniekcji występowały istotnie statystycznie częściej w grupie adalimumabu w porównaniu do grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 65. Analiza bezpieczeństwa – reakcje w miejscu iniekcji zaistniałe w trakcie 52 tygodniowej terapii – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			

ULTRA 2	31	257	12,1	10	260	3,8	3,43 (1,64; 7,15)	0,001	12,17 (7,79; 27,79)
---------	----	-----	------	----	-----	-----	-------------------	-------	---------------------

5.2.1.2.10 Nowotwór złośliwy

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że liczba pacjentów, u których wystąpiły nowotwory złośliwe była porównywalna pomiędzy grupą przyjmujących adalimumab i placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 66. Analiza bezpieczeństwa – nowotwory złośliwe odnotowane w trakcie 52 tygodniowej terapii – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p
	n	N	%	n	N	%		
ULTRA 2	2	257	0,8	0	260	0,0	5,10 (0,24; 106,71)	0,294

5.2.2 Adalimumab vs infliksymab (porównanie pośrednie)

Do porównania pośredniego włączono następujące badania*:

- dla adalimumabu:
 - ULTRA 2;
 - Suzuki 2014;
- dla infliksymabu:
 - ACT 1.†

Ze względu na fakt, iż do badania ACT 1 włączono wyłącznie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , aby zachować porównywalność analizowanych populacji, skuteczność adalimumabu analizowano wyłącznie w obrębie grupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α .

Wyniki porównań bezpośrednich infliksymabu i placebo dla poszczególnych punktów końcowych, wykorzystanych na użytek porównania pośredniego zestawiono w aneksie 9 do niniejszej analizy.

* Czas prowadzenia leczenia podtrzymującego w badaniach dla adalimumabu trwał 44 tygodnie, natomiast w badaniu dla infliksymabu wynosił 46 tygodnie (tj. czas obserwacji przyjęty w badaniu pomniejszony o 8-tygodniowy okres trwania terapii indukcyjnej).

†Ze względu na prawie dwukrotnie krótszy okres obserwacji względem pozostałych badań włączonych do analizy, do porównania pośredniego nie włączono dla infliksymabu badania ACT 2.

5.2.2.1 Skuteczność

Skuteczność adalimumabu i infliksymabu porównywano pod względem następujących punktów końcowych:

- utrzymanie remisji klinicznej;
- utrzymanie odpowiedzi klinicznej;
- remisja kliniczna;
- wygojenie błony śluzowej.

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w podrozdziałach poniżej.

5.2.2.1.1 Utrzymanie remisji klinicznej

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą infliksymabu w zakresie utrzymania remisji klinicznej – patrz tabela poniżej.

Tabela 67. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali remisję kliniczną w trakcie trwania leczenia podtrzymującego – adalimumab vs infliksymab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo*	Infliksymab vs placebo**	Adalimumab vs infliksymab
1,80 (0,77; 4,22)	3,49 (1,50; 8,14)	0,52 (0,16; 1,71)

* ocena w 8. i 52. tygodniu obserwacji (tj. w 0. i 44. tygodniu leczenia podtrzymującego); ** ocena w 8., 30. i 54. tygodniu obserwacji (tj. w 0., 22. i 46. tygodniu leczenia podtrzymującego).

5.2.2.1.2 Utrzymanie odpowiedzi klinicznej

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą infliksymabu w zakresie utrzymania odpowiedzi klinicznej – patrz tabela poniżej.

Tabela 68. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź kliniczną w trakcie trwania leczenia podtrzymującego – adalimumab vs infliksymab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo*	Infliksymab vs placebo**	Adalimumab vs infliksymab
2,09 (1,19; 3,67)	3,89 (2,07; 7,29)	0,54 (0,23; 1,25)

* ocena w 8. i 52. tygodniu obserwacji (tj. w 0. i 44. tygodniu leczenia podtrzymującego); ** ocena w 8., 30. i 54. tygodniu obserwacji (tj. w 0., 22. i 46. tygodniu leczenia podtrzymującego).

5.2.2.1.3 Remisja kliniczna

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą infliksymabu w zakresie remisji klinicznej w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego – patrz tabela poniżej.

Tabela 69. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego – adalimumab vs infliksymab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Adalimumab vs infliksymab
2,32 (1,38; 3,89)	2,68 (1,46; 4,93)	0,87 (0,39; 1,93)

5.2.2.1.4 Wygojenie błony śluzowej

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą infliksymabu w zakresie wygojenia błony śluzowej – patrz tabela poniżej.

Tabela 70. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego – adalimumab vs infliksymab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Adalimumab vs infliksymab
2,01 (1,31; 3,08)	3,75 (2,09; 6,73)	0,54 (0,26; 1,11)

5.2.2.2 Bezpieczeństwo

Ze względu na sposób raportowania danych, analiza bezpieczeństwa leczenia objęła fazę utrzymania łącznie z fazą indukcji.

Bezpieczeństwo adalimumabu i infliksymabu porównywano pod względem następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- infekcyjne zdarzenia niepożądane;
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane.

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w podrozdziałach poniżej.

5.2.2.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Wszystkie zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie adalimumabu i w grupie infliksymabu – patrz tabela poniżej.

Tabela 71. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej połączonej z leczeniem podtrzymującym – adalimumab vs infliksymab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Adalimumab vs infliksymab
1,36 (0,60; 3,09)	1,23 (0,59; 2,58)	1,11 (0,37; 3,33)

5.2.2.2.2 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały z porównywalną częstością w grupie adalimumabu i w grupie infliksymabu – patrz tabela poniżej.

Tabela 72. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia podtrzymującego – adalimumab vs infliksymab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Adalimumab vs infliksymab
1,25 (0,30; 5,18)	0,90 (0,37; 2,21)	1,39 (0,26; 7,46)

5.2.2.2.3 Poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie adalimumabu i w grupie infliksymabu – patrz tabela poniżej.

Tabela 73. Analiza bezpieczeństwa – poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej połączonej z leczeniem podtrzymującym – adalimumab vs infliksymab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Adalimumab vs infliksymab
0,95 (0,60; 1,50)	0,79 (0,44; 1,44)	1,20 (0,57; 2,54)

5.2.2.2.4 Infekcyjne zdarzenia niepożądane

Infekcyjne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie adalimumabu i w grupie infliksymabu – patrz tabela poniżej.

Tabela 74. Analiza bezpieczeństwa – infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs infliksymab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Adalimumab vs infliksymab
1,25 (0,88; 1,78)	1,23 (0,74; 2,05)	1,02 (0,55; 1,89)

5.2.2.2.5 Poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane

Poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie adalimumabu i w grupie infliksymabu – patrz tabela poniżej.

Tabela 75. Analiza bezpieczeństwa – poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej połączonej z leczeniem podtrzymującym – adalimumab vs infliksymab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Adalimumab vs infliksymab
0,81 (0,21; 3,04)	0,59 (0,14; 2,52)	1,37 (0,19; 9,83)

5.2.3 Adalimumab vs golimumab (porównanie pośrednie)

Do porównania pośredniego włączono następujące badania*:

- dla adalimumabu:
 - ULTRA 2;
 - Suzuki 2014;
- dla golimumabu:
 - PURSUIT-M.

* Czas prowadzenia leczenia podtrzymującego w badaniach dla adalimumabu trwał 44 tygodnie, natomiast w badaniu dla golimumabu wynosił 54 tygodnie.

W analizie uwzględniono dane dotyczące golimumabu stosowanego podskórnie w dawce 50 lub 100 mg (zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w ChPL, tj. 50 mg pacjenci o masie ciała < 80 kg oraz 100 mg pacjenci o masie ciała wynoszącej co najmniej 80 kg (patrz podrozdział 1.3.2)). W badaniu PURSUIT-M, w wyjściowej charakterystyce demograficznej populacji, wszystkie analizowane grupy były porównywane pod względem masy ciała. Świadczy to więc o tym, że część pacjentów przyjmujących w leczeniu podtrzymującym 50 mg golimumabu stosowało zbyt małą dawkę, natomiast część pacjentów przyjmujących 100 mg leku stosowało zbyt dużą dawkę leku. W celu skompensowania nieodpowiedniego doboru dawki golimumabu, wyniki otrzymane dla golimumabu w dawce 50 mg i 100 mg zsumowano ze sobą.

Ze względu na fakt, iż do badania PURSUIT-M włączono wyłącznie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α aby zachować porównywalność analizowanych populacji, skuteczność adalimumabu analizowano wyłącznie w obrębie grupy pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α .

Wyniki porównań bezpośrednich golimumabu i placebo dla poszczególnych punktów końcowych, wykorzystanych na użytek porównania pośredniego zestawiono w aneksie 10 do niniejszej analizy.

5.2.3.1 Skuteczność

Skuteczność adalimumabu i golimumabu porównywano pod względem następujących punktów końcowych:

- utrzymanie remisji klinicznej;
- utrzymanie odpowiedzi klinicznej;
- remisja kliniczna.

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w podrozdziałach poniżej.

5.2.3.1.1 Utrzymanie remisji klinicznej

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą golimumabu w zakresie utrzymania remisji klinicznej – patrz tabela poniżej.

Tabela 76. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali remisję kliniczną w trakcie trwania leczenia podtrzymującego – adalimumab vs golimumab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo*	Golimumab vs placebo**	Adalimumab vs golimumab
1,80 (0,77; 4,22)	1,66 (0,86; 3,20)	1,08 (0,37; 3,18)

* ocena w 8. i 52. tygodniu obserwacji (tj. w 0. i 44. tygodniu leczenia podtrzymującego); ** ocena w 30. i 54. tygodniu leczenia podtrzymującego.

5.2.3.1.2 Utrzymanie odpowiedzi klinicznej

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą golimumabu w zakresie utrzymania odpowiedzi klinicznej – patrz tabela poniżej.

Tabela 77. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź kliniczną w trakcie trwania leczenia podtrzymującego – adalimumab vs golimumab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo*	Golimumab vs placebo**	Adalimumab vs golimumab
2,09 (1,19; 3,67)	2,07 (1,37; 3,11)	1,01 (0,50; 2,03)

* ocena w 8. i 52. tygodniu obserwacji (tj. w 0. i 44. tygodniu leczenia podtrzymującego); ** ocena w 30. i 54. tygodniu leczenia podtrzymującego.

5.2.3.1.3 Remisja kliniczna

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą golimumabu w zakresie remisji klinicznej w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego – patrz tabela poniżej.

Tabela 78. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego – adalimumab vs golimumab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs golimumab
2,32 (1,38; 3,89)	1,77 (1,13; 2,78)	1,31 (0,66; 2,60)

5.2.3.2 Bezpieczeństwo

Ze względu na sposób raportowania danych, analiza bezpieczeństwa leczenia w przypadku adalimumabu objęła fazę utrzymania łącznie z fazą indukcji, natomiast dla golimumabu obejmowała wyłącznie okres leczenia podtrzymującego (54 tygodnie).

Bezpieczeństwo adalimumabu i golimumabu porównywano pod względem następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- infekcyjne zdarzenia niepożądane;

- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane;
- reakcja w miejscu iniekcji.

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w podrozdziałach poniżej.

5.2.3.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Wszystkie zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie adalimumabu i w grupie golimumabu – patrz tabela poniżej.

Tabela 79. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem zaistniałe w trakcie leczenia podtrzymującego* – adalimumab vs golimumab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs golimumab
1,36 (0,60; 3,09)	1,39 (0,92; 2,11)	0,98 (0,39; 2,45)

* Analiza bezpieczeństwa golimumabu obejmuje wyłącznie leczenie podtrzymujące (54 tygodnie); analiza bezpieczeństwa adalimumabu ze względu na metodykę badań dotyczących adalimumabu obejmuje zarówno terapię indukcyjną jak i leczenie podtrzymujące (w sumie 52 tygodnie).

5.2.3.2.2 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały z porównywalną częstością w grupie adalimumabu i w grupie golimumabu – patrz tabela poniżej.

Tabela 80. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia podtrzymującego* – adalimumab vs golimumab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs golimumab
1,25 (0,30; 5,18)	1,12 (0,52; 2,43)	1,12 (0,22; 5,64)

* Analiza bezpieczeństwa golimumabu obejmuje wyłącznie leczenie podtrzymujące (54 tygodnie); analiza bezpieczeństwa adalimumabu ze względu na metodykę badań dotyczących adalimumabu obejmuje zarówno terapię indukcyjną jak i leczenie podtrzymujące (w sumie 52 tygodnie).

5.2.3.2.3 Poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie adalimumabu i w grupie golimumabu – patrz tabela poniżej.

Tabela 81. Analiza bezpieczeństwa – poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia podtrzymującego* – adalimumab vs golimumab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs golimumab
0,95 (0,60; 1,50)	1,54 (0,77; 3,06)	0,62 (0,27; 1,41)

* Analiza bezpieczeństwa golimumabu obejmuje wyłącznie leczenie podtrzymujące (54 tygodnie); analiza bezpieczeństwa adalimumabu ze względu na metodykę badań dotyczących adalimumabu obejmuje zarówno terapię indukcyjną jak i leczenie podtrzymujące (w sumie 52 tygodnie).

5.2.3.2.4 Infekcyjne zdarzenia niepożądane

Infekcyjne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie adalimumabu i w grupie golimumabu – patrz tabela poniżej.

Tabela 82. Analiza bezpieczeństwa – infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia podtrzymującego* – adalimumab vs golimumab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs golimumab
1,25 (0,88; 1,78)	1,62 (1,07; 2,47)	0,77 (0,45; 1,33)

* Analiza bezpieczeństwa golimumabu obejmuje wyłącznie leczenie podtrzymujące (54 tygodnie); analiza bezpieczeństwa adalimumabu ze względu na metodykę badań dotyczących adalimumabu obejmuje zarówno terapię indukcyjną jak i leczenie podtrzymujące (w sumie 52 tygodnie).

5.2.3.2.5 Poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane

Poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie adalimumabu i w grupie golimumabu – patrz tabela poniżej.

Tabela 83. Analiza bezpieczeństwa – poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia podtrzymującego* – adalimumab vs golimumab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs golimumab
0,81 (0,21; 3,04)	1,71 (0,46; 6,31)	0,47 (0,07; 3,08)

* Analiza bezpieczeństwa golimumabu obejmuje wyłącznie leczenie podtrzymujące (54 tygodnie); analiza bezpieczeństwa adalimumabu ze względu na metodykę badań dotyczących adalimumabu obejmuje zarówno terapię indukcyjną jak i leczenie podtrzymujące (w sumie 52 tygodnie).

5.2.3.2.6 Reakcja w miejscu iniekcji

Reakcje w miejscu iniekcji odnotowywano z porównywalną częstością w grupie adalimumabu i w grupie golimumabu – patrz tabela poniżej.

Tabela 84. Analiza bezpieczeństwa – reakcje w miejscu iniekcji zaistniałe w trakcie leczenia podtrzymującego* – adalimumab vs golimumab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs golimumab
3,43 (1,64; 7,15)	2,43 (0,69; 8,58)	1,41 (0,33; 6,08)

* Analiza bezpieczeństwa golimumabu obejmuje wyłącznie leczenie podtrzymujące (54 tygodnie); analiza bezpieczeństwa adalimumabu ze względu na metodykę badań dotyczących adalimumabu obejmuje zarówno terapię indukcyjną jak i leczenie podtrzymujące (w sumie 52 tygodnie).

5.2.4 Adalimumab vs wedolizumab (porównanie pośrednie)

Do porównania pośredniego włączono następujące badania*:

- dla adalimumabu:
 - ULTRA 2;
 - Suzuki 2014;
- dla wedolizumabu:
 - GEMINI 1.

W analizie uwzględniono wyłącznie dane dotyczące wedolizumabu stosowanego podskórnie w dawce 300 mg co 8 tygodni. Zgodnie z zapisem przedstawionym w ChPL preparatu Entyvio® (wedolizumab), dopuszczalne jest również zwiększenie częstości dawkowania do 300 mg co 4 tygodnie u pacjentów, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi (patrz rozdział 1.3.3). Ze względu jednak na fakt, że w badaniu GEMINI 1 dawkowanie wedolizumabu co 4 tygodnie nie było stosowane przez populację zdefiniowaną w podobny sposób jak w ChPL preparatu Entyvio®, ten schemat dawkowania pominięto w analizie.

W związku z faktem, iż do badania GEMINI 1 włączono pacjentów leczonych jak i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α (50% vs 50%), aby zachować porównywalność analizowanych populacji, skuteczność adalimumabu analizowano wyłącznie w obrębie tożsamej grupy pacjentów, tj. pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α (populacja badania ULTRA 2).

* Czas prowadzenia leczenia podtrzymującego w badaniach dla adalimumabu trwał 44 tygodnie, natomiast w badaniu dla wedolizumabu wynosił 46 tygodni.

Pomimo że analiza skuteczności dla wedolizumabu ograniczała się wyłącznie do pacjentów z odpowiedzią kliniczną w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej, w analizie bezpieczeństwa ujęto zarówno pacjentów z odpowiedzią kliniczną, jak i bez. Ekstrahowanie danych dotyczących bezpieczeństwa wedolizumabu w obrębie tak samo zdefiniowanej populacji jak w przypadku badania ULTRA 2, miało na celu zapewnienie jak największej porównywalności analizowanych populacji.

Wyniki porównań bezpośrednich wedolizumabu i placebo dla poszczególnych punktów końcowych, wykorzystanych na użytek porównania pośredniego zestawiono w aneksie 11 do niniejszej analizy.

5.2.4.1 Skuteczność

Skuteczność adalimumabu i wedolizumabu porównywano pod względem następujących punktów końcowych:

- utrzymanie remisji klinicznej;
- utrzymanie odpowiedzi klinicznej;
- remisja kliniczna;
- wygojenie błony śluzowej.

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w podrozdziałach poniżej.

5.2.4.1.1 Utrzymanie remisji klinicznej

W populacji mieszanej, tj. pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a wedolizumabem w zakresie utrzymania remisji klinicznej – patrz tabela poniżej.

Tabela 85. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali remisję kliniczną w trakcie trwania leczenia podtrzymującego – adalimumab vs wedolizumab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo*	Wedolizumab vs placebo**	Adalimumab vs wedolizumab
2,18 (1,01; 4,74)	2,69 (1,26; 5,76)	0,81 (0,27; 2,40)

* ocena w 8. i 52. tygodniu obserwacji (tj. w 0. i 44. tygodniu leczenia podtrzymującego); ** ocena w 6. i 52. tygodniu obserwacji (tj. w 0. i 46. tygodniu leczenia podtrzymującego).

5.2.4.1.2 Utrzymanie odpowiedzi klinicznej

W populacji mieszanej, tj. pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a wedolizumabem w zakresie utrzymania odpowiedzi klinicznej – patrz tabela poniżej.

Tabela 86. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź kliniczną w trakcie trwania leczenia podtrzymującego – adalimumab vs wedolizumab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo*	Wedolizumab vs placebo**	Adalimumab vs wedolizumab
2,25 (1,39; 3,64)	4,17 (2,42; 7,18)	0,54 (0,26; 1,12)

* ocena w 8. i 52. tygodniu obserwacji (tj. w 0. i 44. tygodniu leczenia podtrzymującego); ** ocena w 6. i 52. tygodniu obserwacji (tj. w 0. i 46. tygodniu leczenia podtrzymującego).

5.2.4.1.3 Remisja kliniczna

W populacji mieszanej, tj. pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a wedolizumabem w zakresie remisji klinicznej w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego – patrz tabela poniżej.

Tabela 87. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego – adalimumab vs wedolizumab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Wedolizumab vs placebo	Adalimumab vs wedolizumab
2,25 (1,29; 3,92)	3,81 (2,09; 6,92)	0,59 (0,26; 1,34)

5.2.4.1.4 Wygojenie błony śluzowej

W populacji mieszanej, tj. pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , uzyskano wynik istotny statystycznie na niekorzyść adalimumabu w zakresie wygojenia błony śluzowej – patrz tabela poniżej.

Tabela 88. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego – adalimumab vs wedolizumab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Wedolizumab vs placebo	Adalimumab vs wedolizumab
1,82 (1,16; 2,86)	4,31 (2,45; 7,58)	0,42 (0,20; 0,87)

5.2.4.2 Bezpieczeństwo

Ze względu na sposób raportowania danych, analiza bezpieczeństwa leczenia w przypadku adalimumabu objęła fazę utrzymania łącznie z fazą indukcji, natomiast dla wedolizumabu obejmowała wyłącznie okres leczenia podtrzymującego (46 tygodni).

Bezpieczeństwo adalimumabu i wedolizumabu porównywano pod względem następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- infekcyjne zdarzenia niepożądane;
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane.

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w podrozdziałach poniżej.

5.2.4.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Wszystkie zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie adalimumabu i w grupie wedolizumabu – patrz tabela poniżej.

Tabela 89. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem zaistniałe w trakcie leczenia podtrzymującego* – adalimumab vs wedolizumab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Wedolizumab vs placebo	Adalimumab vs wedolizumab
1,36 (0,60; 3,09)	1,01 (0,71; 1,44)	1,35 (0,55; 3,29)

* Analiza bezpieczeństwa wedolizumab obejmuje wyłącznie leczenie podtrzymujące (46 tygodni); analiza bezpieczeństwa adalimumabu ze względu na metodykę badań dotyczących adalimumabu obejmuje zarówno terapię indukcyjną jak i leczenie podtrzymujące (w sumie 52 tygodnie).

5.2.4.2.2 Poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie adalimumabu i w grupie wedolizumabu – patrz tabela poniżej.

Tabela 90. Analiza bezpieczeństwa – poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia podtrzymującego* – adalimumab vs wedolizumab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Wedolizumab vs placebo	Adalimumab vs wedolizumab
0,95 (0,60; 1,50)	0,91 (0,60; 1,39)	1,04 (0,56; 1,94)

* Analiza bezpieczeństwa wedolizumab obejmuje wyłącznie leczenie podtrzymujące (46 tygodni); analiza bezpieczeństwa adalimumabu ze względu na metodykę badań dotyczących adalimumabu obejmuje zarówno terapię indukcyjną jak i leczenie podtrzymujące (w sumie 52 tygodnie).

5.2.4.2.3 Infekcyjne zdarzenia niepożądane

Infekcyjne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie adalimumabu i w grupie wedolizumabu – patrz tabela poniżej.

Tabela 91. Analiza bezpieczeństwa – infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia podtrzymującego* – adalimumab vs wedolizumab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Wedolizumab vs placebo	Adalimumab vs wedolizumab
1,25 (0,88; 1,78)	1,15 (0,87; 1,54)	1,09 (0,69; 1,71)

* Analiza bezpieczeństwa wedolizumab obejmuje wyłącznie leczenie podtrzymujące (46 tygodni); analiza bezpieczeństwa adalimumabu ze względu na metodykę badań dotyczących adalimumabu obejmuje zarówno terapię indukcyjną jak i leczenie podtrzymujące (w sumie 52 tygodnie).

5.2.4.2.4 Poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane

Poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie adalimumabu i w grupie wedolizumabu – patrz tabela poniżej.

Tabela 92. Analiza bezpieczeństwa – poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia podtrzymującego* – adalimumab vs wedolizumab.

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Wedolizumab vs placebo	Adalimumab vs wedolizumab
0,81 (0,21; 3,04)	0,66 (0,27; 1,63)	1,23 (0,25; 6,14)

* Analiza bezpieczeństwa wedolizumab obejmuje wyłącznie leczenie podtrzymujące (46 tygodni); analiza bezpieczeństwa adalimumabu ze względu na metodykę badań dotyczących adalimumabu obejmuje zarówno terapię indukcyjną jak i leczenie podtrzymujące (w sumie 52 tygodnie).

6 Dyskusja i ograniczenia

6.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania adalimumabu (Humira®) w terapii indukcyjnej i leczeniu podtrzymującym umiarkowanej do ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, nieodpowiadających na leczenie glikokortykosteroidami lub tiopurynami lub odpowiadających niedostatecznie. Preparat oceniano na tle innych leków biologicznych zarejestrowanych w analizowanym wskazaniu, tj. infliksymabu, golimumabu i wedolizumabu.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano przy pomocy skali Jadad. Przeprowadzono syntezę ilościową ekstrahowanych danych przy pomocy oprogramowania RevMan 5.2.3. W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu w zestawieniu z komparatorami, wykonano porównanie pośrednie przy użyciu metody Buchera.

Do dnia 03.03.2015 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu: 17 prac opisujących 8 randomizowanych badań klinicznych, które dotyczyły następujących porównań:

- Terapia indukcyjna:
 - 3 badania porównujące adalimumab z placebo (ULTRA 1, ULTRA 2 i Suzuki 2014);
 - 2 badania porównujące infliksymab z placebo (ACT 1 i ACT 2);
 - 1 badanie porównujące golimumab z placebo (PURSUIT-SC);
 - 1 badanie porównujące wedolizumab z placebo (GEMINI 1).
- Leczenie podtrzymujące:
 - 2 badanie porównujące adalimumab z placebo (ULTRA 2 i Suzuki 2014);
 - 1 badanie porównujące infliksymab z placebo (ACT 1);
 - 1 badanie porównujące golimumab z placebo (PURSUIT-M);
 - 1 badanie porównujące wedolizumab z placebo (GEMINI 1).

Ryzyko błędu systematycznego większości włączonych do analizy badań klinicznych można ocenić jako niskie.

W zakresie skuteczności oceniano poszczególne punkty końcowe:

- terapia indukcyjna:
 - remisja kliniczna;

- odpowiedź kliniczna;
- wygojenie błony śluzowej;
- poprawa jakości życia (IBDQ);
- częściowa remisja kliniczna;
- ocena aktywności choroby w skali Mayo (tj. ocena przez lekarza prowadzącego, częstotliwość oddawania stolca, krwawienie z odbytnicy);
- leczenie podtrzymujące:
 - utrzymanie remisji klinicznej;
 - utrzymanie odpowiedzi klinicznej;
 - utrzymanie wygojenia błony śluzowej;
 - remisja kliniczna;
 - wygojenie błony śluzowej.

W zakresie bezpieczeństwa w obu analizowanych wskazaniach oceniano takie punkty końcowe, jak:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane, których związek z leczeniem uznano za co najmniej możliwy;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- infekcyjne zdarzenia niepożądane;
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane;
- infekcje oportunistyczne;
- reakcje w miejscu iniekcji;
- nowotwór złośliwy.

Poniżej zebrano wyniki analizy tych badań.

Terapia indukcyjna

Adalimumab vs placebo

Skuteczność

Remisja kliniczna

W zakresie tego punktu końcowego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) – odpowiednio OR=1,80 (95% CI: 1,18; 2,76), p=0,007 i OR=1,73 (95% CI: 1,17; 2,57), p=0,006. W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – OR=1,36 (95% CI: 0,49; 3,80), p=0,560.

Odpowiedź kliniczna

W zakresie tego punktu końcowego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) – odpowiednio OR=1,87 (95% CI: 1,39; 2,50), $p<0,0001$, NNTB=6,46 (95% CI: 4,43; 11,92) i OR=1,77 (95% CI: 1,37; 2,30), $p<0,0001$, NNTB=7,13 (95% CI: 4,93; 12,91). W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – OR=1,44 (95% CI: 0,79; 2,61), $p=0,229$.

Wygojenie błony śluzowej

W zakresie tego punktu końcowego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) – odpowiednio OR=1,58 (95% CI: 1,18; 2,12), $p=0,002$, NNTB=8,94 (95% CI: 5,49; 24,09) i OR=1,48 (95% CI: 1,14; 1,93), $p=0,004$, NNTB=10,72 (95% CI: 6,45; 31,76). W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – OR=1,10 (95% CI: 0,59; 2,04), $p=0,772$.

Poprawa jakości życia (IBDQ)

W zakresie tego punktu końcowego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) – odpowiednio OR=1,41 (95% CI: 1,05; 1,89), $p=0,02$ i OR=1,38 (95% CI: 1,07; 1,79), $p=0,01$, NNTB=13,00 (95% CI: 6,92; 108,34). W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – OR=1,30 (95% CI: 0,73; 2,29), $p=0,37$.

Częściowa remisja kliniczna

W zakresie tego punktu końcowego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) – odpowiednio OR=2,33 (95% CI: 1,54; 3,52), $p<0,0001$, NNTB=5,60 (95% CI: 3,81; 10,56) i OR=2,20 (95% CI: 1,63; 2,97), $p<0,0001$, NNTB=6,79 (95% CI: 4,95; 10,83).

Domena „ocena przez lekarza prowadzącego” ≤ 1

W zakresie tego punktu końcowego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α oraz populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych

wcześniej inhibitorami TNF- α) – odpowiednio OR=1,81 (95% CI: 1,36; 2,43), $p<0,0001$, NNTB=6,78 (95% CI: 4,57; 13,10). W pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – OR=0,90 (95% CI: 0,48; 1,67), $p=0,731$.

Domena „częstotliwość oddawania stolca” ≤ 1

W zakresie tego punktu końcowego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) – odpowiednio OR=1,68 (95% CI: 1,24; 2,26), $p=0,0007$, NNTB=8,16 (95% CI: 5,20; 18,86) i OR=1,51 (95% CI: 1,16; 1,98), $p=0,003$, NNTB=10,58 (95% CI: 6,43; 29,82). W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – OR=0,94 (95% CI: 0,50; 1,77), $p=0,844$.

Domena „krwawienie z odbytnicy” ≤ 1

W zakresie tego punktu końcowego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) – odpowiednio OR=1,78 (95% CI: 1,30; 2,45), $p=0,0004$, NNTB=8,49 (95% CI: 5,07; 26,00) i OR=1,60 (95% CI: 1,21; 2,10), $p=0,001$, NNTB=9,85 (95% CI: 6,22; 23,70). W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – OR=1,12 (95% CI: 0,64; 1,97), $p=0,695$.

Przerwanie terapii kortykosteroidami

W populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) odsetek pacjentów przerywających terapię kortykosteroidami był porównywalny pomiędzy terapią adalimumabem a placebo - OR=0,39 (95% CI: 0,10; 1,53), $p=0,176$.

Bezpieczeństwo

W terapii indukcyjnej odnotowano porównywalne bezpieczeństwo adalimumabu i placebo w zakresie większości punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem, OR=1,02 (95% CI: 0,75; 1,40), $p=0,89$;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, OR=1,16 (95% CI: 0,58; 2,31), $p=0,68$;
- zdarzenia niepożądane, których związek z leczeniem uznano za co najmniej możliwy, OR=1,32 (95% CI: 0,54; 3,23), $p=0,539$;
- ciężkie zdarzenia niepożądane, OR=1,13 (95% CI: 0,57; 2,23), $p=0,728$;
- poważne zdarzenia niepożądane, OR=0,53 (95% CI: 0,27; 1,07), $p=0,08$;
- infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=1,00 (95% CI: 0,65; 1,54), $p=1,00$;

- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=1,04 (95% CI: 0,02; 52,65), p=0,98;
- infekcje oportunistyczne, OR=3,12 (95% CI: 0,32; 30,21), p=0,33;
- nowotwór złośliwy, OR=0,68 (95% CI: 0,11; 4,09), p=0,68.

Wyjątek stanowią reakcje w miejscu iniekcji, które występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie placebo w odniesieniu do grupy adalimumabu - OR=2,35 (95% CI: 1,05; 5,23), p=0,04, NNT=28,44 (95% CI: 14,75; 397,49).

Adalimumab vs infliksymab

Skuteczność

Remisja kliniczna

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α uzyskano wynik istotny statystycznie na niekorzyść adalimumabu w zakresie remisji klinicznej w 8. tygodniu terapii indukcyjnej – OR=0,34 (95% CI: 0,13; 0,87).

Odpowiedź kliniczna

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α uzyskano wynik istotny statystycznie na niekorzyść adalimumabu w zakresie odpowiedzi klinicznej w 8. tygodniu terapii indukcyjnej – OR=0,46 (95% CI: 0,28; 0,74).

Wygojenie błony śluzowej

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α uzyskano wynik istotny statystycznie na niekorzyść adalimumabu w zakresie wygojenia błony śluzowej – OR=0,48 (95% CI: 0,30; 0,77).

Bezpieczeństwo

Nie przeprowadzono porównania pośredniego dla oceny bezpieczeństwa ze względu na fakt, iż wyniki dotyczące bezpieczeństwa infliksymabu raportowano wyłącznie z całego okresu leczenia (terapia indukcyjna w połączeniu z leczeniem podtrzymującym).

Adalimumab vs golimumab

Skuteczność

Remisja kliniczna

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą golimumabu w zakresie remisji klinicznej w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej – OR=0,64 (95% CI: 0,33; 1,24).

Odpowiedź kliniczna

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą golimumabu w zakresie odpowiedzi klinicznej w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej – OR=0,87 (95% CI: 0,57; 1,35).

Wygojenie błony śluzowej

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą golimumabu w zakresie wygojenia błony śluzowej – OR=0,91 (95% CI: 0,58; 1,41).

Bezpieczeństwo

W terapii indukcyjnej odnotowano porównywalne bezpieczeństwo adalimumabu i golimumabu w zakresie wszystkich punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem, OR=1,05 (95% CI: 0,68; 1,64);
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, OR=3,52 (95% CI: 0,31; 40,07);
- poważne zdarzenia niepożądane, OR=1,23 (95% CI: 0,42; 3,58);
- infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=1,03 (95% CI: 0,55; 1,95);
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=6,50 (95% CI: 0,07; 567,33);
- reakcje w miejscu iniekcji, OR=1,05 (95% CI: 0,28; 4,00).

Adalimumab vs wedolizumab

Skuteczność

Remisja kliniczna

W populacji mieszanej, tj. pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a wedolizumabem w zakresie remisji klinicznej w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej – OR=0,54 (95% CI: 0,20; 1,41).

Odpowiedź kliniczna

W populacji mieszanej, tj. pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a wedolizumabem w zakresie odpowiedzi klinicznej w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej – OR=0,74 (95% CI: 0,41; 1,32).

Wygojenie błony śluzowej

W populacji mieszanej, tj. pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a wedolizumabem w zakresie wygojenia błony śluzowej – OR=0,72 (95% CI: 0,40; 1,29).

Bezpieczeństwo

W terapii indukcyjnej odnotowano porównywalne bezpieczeństwo adalimumabu i wedolizumabu w zakresie wszystkich punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem, OR=1,32 (95% CI: 0,79; 2,23);
- poważne zdarzenia niepożądane, OR=1,66 (95% CI: 0,46; 5,93);
- infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=1,09 (95% CI: 0,52; 2,26);
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=4,73 (95% CI: 0,05; 458,77).

Leczenie podtrzymujące

Adalimumab vs placebo

Skuteczność

Utrzymanie remisji klinicznej

W zakresie utrzymania remisji klinicznej wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu uzyskano wyłącznie w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) – OR=2,18 (95% CI: 1,01; 4,74), p=0,048, NNTB=22,71 (95% CI: 11,55; 672,28). W przypadku dwóch pozostałych populacji, tj. pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α oraz pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α odnotowano wynik nieistotny statystycznie na korzyść adalimumabu – odpowiednio OR=5,38 (0,62; 46,88), p=0,128 i 1,80 (0,77; 4,22), p=0,174.

Utrzymanie odpowiedzi klinicznej

W zakresie utrzymania odpowiedzi klinicznej uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu w obrębie wszystkich analizowanych populacji, tj. pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α oraz populacji mieszanej obejmującej pacjentów nieleczonych i leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – odpowiednio OR=2,86 (95% CI: 1,06; 7,71), p=0,038, NNTB=10,68 (95% CI: 5,60; 114,14); OR=2,09 (95% CI: 1,19; 3,67), p=0,01, NNTB=7,82 (95% CI: 4,49; 30,20) i OR=2,25 (95% CI: 1,39; 3,64), p=0,001, NNTB=8,62 (95% CI: 5,47; 20,40).

Utrzymanie wygojenia błony śluzowej

W zakresie utrzymania wygojenia błony śluzowej uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) – odpowiednio OR=1,97 (95% CI: 1,08; 3,61), p=0,027, NNTB=9,80 (95% CI: 5,25; 73,37) i OR=1,93 (95% CI: 1,15; 3,23), p=0,013, NNTB=12,53 (95% CI: 7,06; 55,51). W przypadku pacjentów leczonych

wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – OR=1,80 (95% CI: 0,63; 5,16), p=0,274.

Remisja kliniczna

W zakresie remisji klinicznej w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) – odpowiednio OR=2,32 (95% CI: 1,38; 3,89), p=0,001, NNTB=9,14 (95% CI: 5,76; 22,16) i OR=2,47 (95% CI: 1,53; 3,97), p=0,0002, NNTB=10,17 (95% CI: 6,73; 20,79). W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – OR=3,71 (95% CI: 0,99; 13,92), p=0,052.

Wygojenie błony śluzowej

W zakresie wygojenia błony śluzowej uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) – odpowiednio OR=2,01 (95% CI: 1,31; 3,08), p=0,001, NNTB=7,98 (95% CI: 4,98; 20,13) i OR=1,92 (95% CI: 1,31; 2,81), p=0,001, NNTB=9,51 (95% CI: 6,04; 22,36). W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – OR=1,64 (95% CI: 0,70; 3,86), p=0,253.

Bezpieczeństwo

W leczeniu podtrzymującym odnotowano porównywalne bezpieczeństwo adalimumabu i placebo w zakresie większości punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem, OR=1,36 (95% CI: 0,60; 3,09), p=0,46;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, OR=1,25 (95% CI: 0,30; 5,18), p=0,76;
- zdarzenia niepożądane, których związek z leczeniem uznano za co najmniej możliwy, OR=1,72 (95% CI: 0,90; 3,28), p=0,10;
- ciężkie zdarzenia niepożądane, OR=1,14 (95% CI: 0,71; 1,85), p=0,585;
- poważne zdarzenia niepożądane, OR=0,95 (95% CI: 0,60; 1,50), p=0,82;
- infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=1,25 (95% CI: 0,88; 1,78), p=0,204;
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=0,81 (95% CI: 0,21; 3,04), p=0,75;
- infekcje oportunistyczne, OR=1,70 (95% CI: 0,40; 7,19), p=0,471;
- nowotwór złośliwy, OR=5,10 (95% CI: 0,24; 106,71), p=0,294.

Wyjątek stanowią reakcje w miejscu iniekcji, które występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie placebo w odniesieniu do grupy adalimumabu – OR=3,43 (95% CI: 1,64; 7,15), p=0,001, NNTH=12,17 (95% CI: 7,79; 27,79).

Adalimumab vs infliksymab

Skuteczność

Utrzymanie remisji klinicznej

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą infliksymabu w zakresie utrzymania remisji klinicznej – OR=0,52 (95% CI: 0,16; 1,71).

Utrzymanie odpowiedzi klinicznej

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą infliksymabu w zakresie utrzymania odpowiedzi klinicznej – OR=0,54 (95% CI: 0,23; 1,25).

Remisja kliniczna

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą infliksymabu w zakresie remisji klinicznej w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego - OR=0,87 (95% CI: 0,39; 1,93).

Wygojenie błony śluzowej

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą infliksymabu w zakresie wygojenia błony śluzowej – OR=0,54 (95% CI: 0,26; 1,11).

Bezpieczeństwo

W leczeniu podtrzymującym odnotowano porównywalne bezpieczeństwo adalimumabu i infliksymabu w zakresie wszystkich punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem, OR=1,11 (95% CI: 0,37; 3,33);
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, OR=1,39 (95% CI: 0,26; 7,46);
- poważne zdarzenia niepożądane, OR=1,20 (95% CI: 0,57; 2,54);
- infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=1,02 (95% CI: 0,55; 1,89);
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=1,37 (95% CI: 0,19; 9,83).

Adalimumab vs golimumab

Skuteczność

Utrzymanie remisji klinicznej

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą golimumabu w zakresie utrzymania remisji klinicznej - OR=1,08 (95% CI: 0,37; 3,18).

Utrzymanie odpowiedzi klinicznej

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą golimumabu w zakresie utrzymania odpowiedzi klinicznej - OR=1,01 (95% CI: 0,50; 2,03).

Remisja kliniczna

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą golimumabu w zakresie remisji klinicznej w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego OR=1,31 (95% CI: 0,66; 2,60).

Bezpieczeństwo

W leczeniu podtrzymującym odnotowano porównywalne bezpieczeństwo adalimumabu i golimumabu w zakresie wszystkich punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem, OR=0,98 (95% CI: 0,39; 2,45);
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, OR=1,12 (95% CI: 0,22; 5,64);
- poważne zdarzenia niepożądane, OR=0,62 (95% CI: 0,27; 1,41);
- infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=0,77 (95% CI: 0,45; 1,33);
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=0,47 (95% CI: 0,07; 3,08)
- reakcja w miejscu iniekcji, OR=1,41 (95% CI: 0,33; 6,08).

Adalimumab vs wedolizumab

Skuteczność

Utrzymanie remisji klinicznej

W populacji mieszanej, tj. pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a wedolizumabem w zakresie utrzymania remisji klinicznej – OR=0,81 (95% CI: 0,27; 2,40).

Utrzymanie odpowiedzi klinicznej

W populacji mieszanej, tj. pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a wedolizumabem w zakresie utrzymania odpowiedzi klinicznej – OR=0,54 (95% CI: 0,26; 1,12).

Remisja kliniczna

W populacji mieszanej, tj. pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a wedolizumabem w zakresie remisji klinicznej w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego – OR=0,59 (95% CI: 0,26; 1,34).

Wygojenie błony śluzowej

W populacji mieszanej, tj. pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , uzyskano wynik istotny statystycznie na niekorzyść adalimumabu w zakresie wygojenia błony śluzowej – OR=0,42 (95% CI: 0,20; 0,87).

Bezpieczeństwo

W leczeniu podtrzymującym odnotowano porównywalne bezpieczeństwo adalimumabu i wedolizumabu w zakresie wszystkich punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem, OR=1,35 (95% CI: 0,55; 3,29);
- poważne zdarzenia niepożądane, OR=1,04 (95% CI: 0,56; 1,94);
- infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=1,09 (95% CI: 0,69; 1,71);
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=1,23 (95% CI: 0,25; 6,14).

6.2 Zidentyfikowane ograniczenia

Spośród zidentyfikowanych ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić:

- Brak badań bezpośrednio porównujących adalimumab z poszczególnymi komparatorami w analizowanym wskazaniu (badania typu *head-to-head*), a co za tym idzie konieczność przeprowadzenia porównań pośrednich, które cechują się niższą wiarygodnością;
- Heterogeniczność badanej populacji:
 - w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym – w badaniach dotyczących adalimumabu oraz wszystkich pozostałych komparatorów (tj. infliksymabu, golimumabu oraz wedolizumabu) objawiająca się poprzez różny odsetek pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α w momencie rozpoczęcia terapii indukcyjnej; w 2 z 3 badań dotyczących adalimumabu (ULTRA 1, Suzuki 2014) oraz we wszystkich badaniach dotyczących infliksymabu i golimumabu oceniano wyłącznie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , natomiast w pozostałych badaniach (tj. ULTRA 2 i GEMINI 1) pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF- α stanowili jedynie 50-60 % badanej populacji; w celu zachowania porównywalności analizowanych populacji, skuteczność adalimumabu oceniano wyłącznie w obrębie populacji, w której oceniany był komparator;

- w leczeniu podtrzymującym - w badaniach dotyczących adalimumabu oraz dwóch uwzględnionych w analizie komparatorów (tj. golimumabu i wedolizumabu) objawiająca się poprzez różny odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w momencie rozpoczęcia leczenia podtrzymującego (w badaniach dotyczących adalimumabu leczenie podtrzymujące otrzymywali wszyscy pacjenci, którzy ukończyli terapię indukcyjną niezależnie od osiągniętego w tym czasie efektu terapeutycznego, podczas gdy w badaniach dotyczących golimumabu i wedolizumabu leczenie podtrzymujące rozpoczynali wyłącznie Ci pacjenci, u których po zakończeniu terapii indukcyjnej substancją czynną (odpowiednio golimumabem i wedolizumabem) stwierdzono odpowiedź kliniczną); sposób raportowania danych w badaniach dotyczących adalimumabu uniemożliwił przeprowadzenie wiarygodnej analizy skuteczności w obrębie populacji z odpowiedzią kliniczną w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej; w związku z powyższym adalimumab oceniano wyłącznie w populacji obejmującej zarówno pacjentów z odpowiedzią jak i bez, co jest założeniem konserwatywnym, jeśli ma się na uwadze w jakiej populacji oceniano dwa pozostałe komparatory;
- W przypadku badań dotyczących adalimumabu i infliksymabu włączenie do leczenia podtrzymującego pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej w momencie zakończenia terapii indukcyjnej jest niezgodne z zapisem przedstawionym w ChPL obu interwencji; nie przeprowadzono jednak do tej pory w leczeniu podtrzymującym żadnych badań idealnie odpowiadających kryteriom przedstawionym w ChPL, w związku z czym konieczne było uwzględnienie w analizie badań, które w największym stopniu odpowiadają tym kryteriom;
- Czas prowadzenia terapii indukcyjnej w badaniu dla golimumabu wynosi 6 tygodni, podczas gdy z zapisu ChPL wynika, że „odpowiedź kliniczną zwykle uzyskuje się w ciągu 12 -14 tygodni leczenia”;
- Niejednorodne raportowanie jednostek miar uniemożliwiające przeprowadzenie porównania:
 - w badaniach dotyczących adalimumabu poprawa jakości życia określana była poprzez 16-punktowy wzrost punktacji w kwestionariuszu IBDQ, podczas gdy w badaniach dotyczących komparatorów poprawę jakości życia definiowano jako średnią zmianę wyniku IBDQ;
- Badanie ACT 2 miało prawie dwukrotnie krótszy okres obserwacji (30 tygodni) względem pozostałych badań (ACT 1 – 54 tygodnie obserwacji, ULTRA 2, Suzuki 2014 – 52 tygodnie obserwacji), dlatego też nie zostało uwzględnione w analizie skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu podtrzymującym;

- Brak możliwości porównania bezpieczeństwa adalimumabu i infliksymabu w terapii indukcyjnej ze względu na fakt, iż wyniki dotyczące bezpieczeństwa infliksymabu raportowano wyłącznie z całego okresu leczenia (terapia indukcyjna w połączeniu z leczeniem podtrzymującym);
- W zakresie oceny bezpieczeństwa brak możliwości wyodrębnienia okresu przypadającego wyłącznie na leczenie podtrzymujące w badaniach dotyczących adalimumabu; w związku z powyższym na potrzeby porównania z golimumabem i wedolizumabem konieczne było przedstawienie w przypadku adalimumabu wyników z całego okresu leczenia (terapia indukcyjna w połączeniu z leczeniem podtrzymującym); ze względu na fakt, iż porównywane w zakresie bezpieczeństwa czasy prowadzenia terapii nie różniły się między sobą znacząco uznano, że ograniczenie to nie wpłynie istotnie na wyniki analizy.

6.3 Wyniki innych analiz

Zidentyfikowano 7 opracowań spełniających kryterium przeglądu systematycznego piśmiennictwa. Dwa zidentyfikowane przeglądy systematyczne dotyczyły wyłącznie adalimumabu – koncentrowały się na ocenie jego skuteczności i bezpieczeństwa w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W pozostałych opracowaniach analizowano łącznie całą grupę nowych leków biologicznych – obejmującą takie substancje, jak infliksymab, golimumab i wedolizumab.

Prezentowane w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych wyniki pokrywają się w znacznej mierze z wynikami przedstawionymi w części szczegółowej niniejszego opracowania, dotyczącej oceny skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu w porównaniu do placebo, czy też w porównaniu do pozostałych inhibitorów TNF- α (infliksymab, golimumab), bądź selektywnych leków immunosupresyjnych (wedolizumab). Wyniki przeprowadzonych metaanaliz, przedstawione w opracowaniach wtórnych – podrozdział 4.2, oraz wyniki omówione w podrozdziale: 5.1.1 i 5.2.1, wykazały przewagę adalimumabu nad placebo zarówno w terapii indukcyjnej, jak i w leczeniu podtrzymującym. W przypadku porównań pośrednich adalimumabu z komparatorami (infliksymab, golimumab, wedolizumab) w większości ocenianych punktów końcowych, zarówno w terapii indukcyjnej, jak i w leczeniu podtrzymującym nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi substancjami. Jedynie w przypadku infliksymabu – w terapii indukcyjnej, uzyskano wyniki istotne statystycznie na niekorzyść adalimumabu, co pokrywało się z danymi przedstawionymi w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych.

Z dostępnych badań wtórnych oraz rezultatów metaanaliz przedstawionych w części szczegółowej niniejszego opracowania wynika, że adalimumab stanowi bezpieczną

i skuteczną opcję terapeutyczną w przypadku leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

6.4 Siła dowodów

Przegląd badań pierwotnych w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa terapii indukcyjnej adalimumabem względem placebo ma dużą siłę dowodów - prezentowane dane pochodzą z 3 poprawnych metodycznie, randomizowanych badań klinicznych, w których łącznie uczestniczyło w sumie 940 pacjentów, w tym 468 leczonych adalimumabem. Przegląd badań pierwotnych w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa leczenia podtrzymującego adalimumabem względem placebo ma dość dużą siłę dowodów - prezentowane dane, w przypadku większości ocenianych punktów końcowych pochodzą z jednego poprawnego metodycznie, randomizowanego badania klinicznego, w którym łącznie uczestniczyło 494 pacjentów, w tym 248 leczonych adalimumabem.

Wnioskowanie dotyczące różnic pomiędzy adalimumabem a infliksymabem, golimumabem lub wedolizumabem w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w przypadku terapii indukcyjnej czy też leczenia podtrzymującego WZJG jest jednak ograniczone z uwagi na konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego. W przypadku leczenia podtrzymującego wnioskowanie względem infliksymabu cechuje jednak wyższa siła dowodów, co wynika z bardzo podobnej metodyki badań dla adalimumabu i infliksymabu.

7 Podsumowanie i wnioski

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania adalimumabu (Humira®) w terapii indukcyjnej i leczeniu podtrzymującym umiarkowanej do ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, nieodpowiadających na leczenie glikokortykosteroidami lub tiopurynami lub odpowiadających niedostatecznie. Preparat oceniano na tle innych schematów terapeutycznych zarejestrowanych w tym wskazaniu, tj. infliksymabu, golimumabu i wedolizumabu.

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano trzy randomizowane, kontrolowane badania kliniczne opisujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii adalimumabem. Badania objęły populację pacjentów z WZJG o co najmniej umiarkowanym nasileniu (tj. 6-12 punktów w skali Mayo), nieskutecznie leczonych doustnymi kortykosteroidami lub tiopurynami. Na użytek porównania pośredniego do analizy włączono również 5 badań porównujących komparatory z placebo: po 2 dotyczące infliksymabu i golimumabu oraz jedno dotyczące wedolizumabu. Ryzyko błędu systematycznego większości włączonych do analizy badań klinicznych można ocenić jako niskie.

Na podstawie analizy badań dotyczących **terapii indukcyjnej WZJG**, dla porównania bezpośredniego **adalimumabu z placebo** stwierdzono wyższą skuteczność adalimumabu pod względem większości punktów końcowych:

- remisja kliniczna;
- odpowiedź kliniczna;
- wygojenie błony śluzowej;
- poprawa jakości życia (IBDQ);
- częściowa remisja kliniczna;
- ocena aktywności choroby w skali Mayo (tj. ocena przez lekarza prowadzącego, częstotliwość oddawania stolca, krwawienie z odbytnicy).

W przypadku pozostałych punktów końcowych (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa) nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic między adalimumabem a placebo. Wyjątek stanowią reakcje w miejscu iniekcji, które występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie placebo.

Porównanie pośrednie **adalimumabu i infliksymabu** wykazało, że adalimumab uzyskał istotnie statystycznie mniej korzystny wynik dla takich punktów końcowych, jak:

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

Pod względem pozostałych punktów końcowych, obie analizowane grupy były porównywalne.

Porównanie pośrednie **adalimumabu i golimumabu** wykazało, że obie grupy były porównywalne pod względem wszystkich analizowanych punktów końcowych (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa).

Porównanie pośrednie **adalimumabu i wedolizumabu** wykazało, że obie grupy były porównywalne pod względem wszystkich analizowanych punktów końcowych (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa).

Na podstawie analizy badań dotyczących **leczenia podtrzymującego WZIG**, dla porównania bezpośredniego **adalimumabu z placebo** stwierdzono wyższą skuteczność adalimumabu pod względem wszystkich punktów końcowych:

- utrzymanie remisji klinicznej;
- utrzymanie odpowiedzi klinicznej;
- utrzymanie wygojenia błony śluzowej;
- remisja kliniczna;
- wygojenie błony śluzowej.

W przypadku oceny bezpieczeństwa terapii nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic między adalimumabem a placebo. Wyjątek stanowią reakcje w miejscu iniekcji, które występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie placebo.

Porównanie pośrednie **adalimumabu i infliksymabu** wykazało, że obie grupy były porównywalne pod względem wszystkich analizowanych punktów końcowych (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa).

Porównanie pośrednie **adalimumabu i golimumabu** wykazało, że obie grupy były porównywalne pod względem wszystkich analizowanych punktów końcowych (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa).

Porównanie pośrednie **adalimumabu i wedolizumabu** wykazało, że adalimumab uzyskał istotnie statystycznie mniej korzystny wynik pod względem wygojenia błony śluzowej w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego, oraz był porównywalny do wedolizumabu pod względem wszystkich pozostałych punktów końcowych.

W kontekście powyższych wyników zastosowanie adalimumabu stanowi bezpieczną i skuteczną opcję terapeutyczną w przypadku terapii indukcyjnej i leczenia podtrzymującego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy, gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych. Skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu jest porównywalne do innych leków biologicznych zarejestrowanych w tym wskazaniu tj. infliksymabu, golimumabu i wedolizumabu.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja opracowań wtórnych

Tabela 93. Strategia przeszukiwania *The Cochrane Library* (03.03.2015).

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Colitis, Ulcerative] explode all trees	939
#2	Colitis, Ulcerative	1804
#3	Ulcerative Colitis	1804
#4	#1 OR #2 OR #3	1804
#5	adalimumab	765
#6	D2E7	18
#7	humira	47
#8	#5 OR #6 OR #7	770
#9	#4 AND #8	47

Tabela 94. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) (03.03.2015).

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'ulcerative colitis'/exp OR 'ulcerative colitis'	55701
#2	'adalimumab'/exp OR 'adalimumab'	17239
#3	#1 AND #2	2091
#4	#3 AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)	115

Tabela 95. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) (03.03.2015).

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Colitis, Ulcerative[MeSH Terms]	27805
#2	Colitis, Ulcerative[Text Word]	27805
#3	Ulcerative Colitis[Text Word]	36591
#4	#1 OR #2 OR #3	36591
#5	adalimumab[Supplementary Concept]	2772
#6	adalimumab[Text Word]	4281
#7	D2E7[Text Word]	23
#8	LU200134[Text Word]	0
#9	humira[Text Word]	127
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	4305
#11	#4 AND #10	323
#12	#11 Filters: Review	132

Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tabela 96. Strategia przeszukiwania *The Cochrane Library* (03.03.2015).

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Colitis, Ulcerative] explode all trees	939
#2	Colitis, Ulcerative	1804
#3	Ulcerative Colitis	1804
#4	#1 OR #2 OR #3	1804
#5	adalimumab	765
#6	D2E7	18
#7	humira	47
#8	#5 OR #6 OR #7	770
#9	infliximab	1070
#10	monoclonal antibody cA2	24
#11	MAb cA2	4
#12	Remicade	53
#13	CT-P13	5
#14	Remsima	0
#15	Inflectra	2
#16	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	1085
#17	golimumab	182
#18	Simponi	8
#19	#17 OR #18	182
#20	vedolizumab	26
#21	MLN0002	6
#22	Entyvio	0
#23	#20 OR #21 OR #22	27
#24	#8 OR #16 OR #19 OR #23	1691
#25	#4 AND #24	171

Tabela 97. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) (03.03.2015).

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'ulcerative colitis'/exp OR 'ulcerative colitis'	55701
#2	'adalimumab'/exp OR 'adalimumab'	17239
#3	'infliximab'/exp OR 'infliximab'	31828
#4	'golimumab'/exp OR 'golimumab'	2633
#5	'vedolizumab'/exp OR 'vedolizumab'	541
#6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	37338
#7	#1 AND #6	5561
#8	#7 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	173

Tabela 98. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) (02.03.2015).

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Colitis, Ulcerative[MeSH Terms]	27803
#2	Colitis, Ulcerative[Text Word]	27803
#3	Ulcerative Colitis[Text Word]	36582
#4	#1 OR #2 OR #3	36582
#5	adalimumab[Supplementary Concept]	2771
#6	adalimumab[Text Word]	4278
#7	D2E7[Text Word]	0
#8	LU200134[Text Word]	0
#9	humira[Text Word]	127
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	4291
#11	infliximab[Supplementary Concept]	7089
#12	infliximab[Text Word]	9861
#13	Remicade[Text Word]	220
#14	monoclonal antibody cA2[Text Word]	2
#15	MAb cA2[Text Word]	19
#16	CT-P13[Supplementary Concept]	3
#17	CT-P13[Text Word]	14
#18	Remsima[Text Word]	8
#19	Inflectra[Text Word]	7
#20	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	9895
#21	golimumab[Supplementary Concept]	225
#22	golimumab[Text Word]	447
#23	Simponi[Text Word]	12
#24	#21 OR #22 OR #23	447
#25	vedolizumab[Supplementary Concept]	40
#26	vedolizumab[Text Word]	117
#27	MLN0002[Text Word]	8
#28	Entyvio[Text Word]	5
#29	#25 OR #26 OR #27 OR #28	117
#30	#10 OR #20 OR #24 OR #29	12010
#31	#4 AND #30	1372
#32	randomized controlled trial[pt]	382760
#34	controlled clinical trial[pt]	88464
#35	randomized[tiab]	337758
#36	placebo[tiab]	164175
#37	clinical trials as topic[mesh:noexp]	170444
#38	randomly[tiab]	228643
#39	trial[ti]	135102
#40	#32 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39	951470
#41	animals [mh] NOT humans [mh]	3978576
#42	#40 NOT #41	878578
#43	#31 AND #42	186

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Opracowania pierwotne

ADALIMUMAB

Pełne teksty

Suzuki Y(1), Motoya S, Hanai H, Matsumoto T, Hibi T, Robinson AM, Mostafa NM, Chao J, Arora V, Camez A, Thakkar RB, Watanabe M. Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis. J Gastroenterol. 2014 Feb;49(2):283-94. doi: 10.1007/s00535-013-0922-y. Epub 2013 Dec 24. **(Indukcja + podtrzymanie)**

ULTRA 1

Pełne teksty

Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, Panaccione R, Fedorak RN, Tighe MB, Huang B, Kampman W, Lazar A, Thakkar R. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. Gut. 2011 Jun;60(6):780-7. Epub 2011 Jan 5. **(Indukcja)**

ULTRA 2

Pełne teksty

Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, Kron M, Tighe MB, Lazar A, Thakkar RB. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2012 Feb;142(2):257-65.e1-3. **(Indukcja + podtrzymanie)**

Sandborn WJ, Colombel JF, D'Haens G, Van Assche G, Wolf D, Kron M, Lazar A, Robinson A M, Yang M, Chao J D, Thakkar R. One-year maintenance outcomes among patients with moderately to severely active ulcerative colitis who responded to induction therapy with adalimumab: subgroup analyses from ULTRA 2. Aliment Pharmacol Ther. 2013; 37: 204–213. **(Indukcja + podtrzymanie)**

No authors listed. Adalimumab in the Treatment of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: ULTRA 2 Trial Results. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2013 May;9(5):317-20. **(Indukcja + podtrzymanie)**

Wolf D, D'Haens G, Sandborn WJ, Colombel JF, Van Assche G, Robinson AM, Lazar A, Zhou Q, Petersson J, Thakkar RB. Escalation to weekly dosing recaptures response in adalimumab-treated patients with moderately to severely active ulcerative colitis.

Aliment Pharmacol Ther. 2014 Sep;40(5):486-97. doi: 10.1111/apt.12863. Epub 2014 Jul 15. **(Indukcja + podtrzymanie)**

ULTRA 1 i ULTRA 2

Pełne teksty

Feagan BG, Sandborn WJ, Lazar A, Thakkar RB, Huang B, Reilly N, Chen N, Yang M, Skup M, Mulani P, Chao J. Adalimumab therapy is associated with reduced risk of hospitalization in patients with ulcerative colitis. Gastroenterology. 2014 Jan;146(1):110-118.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2013.09.032. Epub 2013 Sep 22. **(Indukcja + Podtrzymanie)**

Colombel JF, Sandborn WJ, Ghosh S, Wolf DC, Panaccione R, Feagan B, Reinisch W, Robinson AM, Lazar A, Kron M, Huang B, Skup M, Thakkar RB. Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2, and 3. Am J Gastroenterol. 2014 Nov;109(11):1771-80. doi: 10.1038/ajg.2014.242. Epub 2014 Aug 26. **(Indukcja + Podtrzymanie)**

INFLIKSYMAB

ACT 1 i ACT 2

Pełne teksty

Feagan BG, Reinisch W, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Yan S, Eisenberg D, Bala M, Johans J, Olson A, Hanauer SB. The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. Am J Gastroenterol. 2007 Apr;102(4):794-802. Epub 2007 Feb 23. Erratum in: Am J Gastroenterol. 2007 Jun;102(6):1338. **(Indukcja + Podtrzymanie)**

Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, Marano CW, Strauss R, Oddens BJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lichtenstein GR, Present D, Sands BE, Sandborn WJ. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. Gastroenterology. 2011 Oct;141(4):1194-201. **(Indukcja + Podtrzymanie)**

Reinisch W, Sandborn WJ, Bala M, Yan S, Feagan BG, Rutgeerts P, Radford-Smith G, Xu S, Eisenberg D, Olson A, Colombel JF. Response and remission are associated with improved quality of life, employment and disability status, hours worked, and productivity of patients with ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2007 Sep;13(9):1135-40. **(Indukcja + Podtrzymanie)**

Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johans J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N

Engl J Med. 2005 Dec 8;353(23):2462-76. Erratum in: N Engl J Med. 2006 May 18;354(20):2200. **(Indukcja + Podtrzymanie)**

Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johans J, Lu J, Horgan K, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. Gastroenterology. 2009 Oct;137(4):1250-60. **(Indukcja + Podtrzymanie)**

Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Blank M, Lang Y, Johans J, Colombel JF, Present D, Sands BE. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. Inflamm Bowel Dis. 2012 Feb;18(2):201-11. **(Indukcja + Podtrzymanie)**

GOLIMUMAB

PURSUIT-SC

Pełne teksty

Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johans J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Hibi T, Rutgeerts P; PURSUIT-SC Study Group. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2014 Jan;146(1):85-95; quiz e14-5. doi: 10.1053/j.gastro.2013.05.048. Epub 2013 Jun 2. **(Indukcja)**

PURSUIT-M

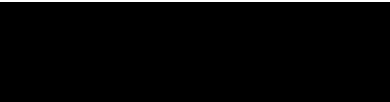
Pełne teksty

Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johans J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Rutgeerts P; PURSUIT-Maintenance Study Group. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2014 Jan;146(1):96-109.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.06.010. Epub 2013 Jun 14. **(Podtrzymanie)**

WEDOLIZUMAB

Pełne teksty

GEMINI 1



Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):699-710. doi: 10.1056/NEJMoa1215734. (**Indukcja + Podtrzymanie**)

Opracowania wtórne

Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Lucenteforte E, Virgili G, Moja L, Bonovas S. Biological agents for moderately to severely active Ulcerative Colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014 May 20;160(10):704-11. doi: 10.7326/M13-2403.

Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, Elmunzer BJ, Saini SD, Vijan S, Waljee AK. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor-alpha agents for the treatment of Ulcerative Colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Apr;39(7):660-71. doi: 10.1111/apt.12644. Epub 2014 Feb 9.

Thorlund K, Druyts E, Mills EJ, Fedorak RN, Marshall JK. Adalimumab versus infliximab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in adult patients naïve to anti-TNF therapy: an indirect treatment comparison meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2014 Jul 1;8(7):571-81. doi: 10.1016/j.crohns.2014.01.010. Epub 2014 Feb 1.

Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Repici A, Malesci A, Danese S. Adalimumab in ulcerative colitis: hypes and hopes. *Expert Opin Biol Ther*. 2011 Jan;11(1):109-16.

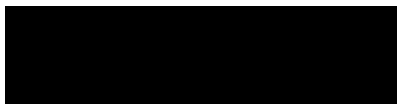
Huang X, Lv B, Jin HF, Zhang S. A meta-analysis of the therapeutic effects of tumor necrosis factor- α blockers on ulcerative colitis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011 Aug;67(8):759-66.

Yang Z, Ye X.-Q, Zhu Y.-Z, Liu Z, Zou Y, Deng Y, Guo C.-C, Garg S.K, Feng J.-S. Short-term effect and adverse events of adalimumab versus placebo in inducing remission for moderate-to-severe Ulcerative Colitis: A meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* (2015) 8:1 (86-93). Date of Publication: 30 Jan 2015.

Song Y.-N, Zheng P. Efficacy and safety of tumor necrosis factor-(alpha) blockers for Ulcerative Colitis: A systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials. *Journal of Food and Drug Analysis* (2015) 23:1 (1-10). Date of Publication: 1 Mar 2015.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Probert 2003	Probert CS, Hearing SD, Schreiber S, Kühbacher T, Ghosh S, Arnott ID, Forbes A. Infiximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. <i>Gut</i> . 2003 Jul;52(7):998-1002.	Dawkowanie niezgodne z ChPL infliksymabu: pacjenci otrzymali dwie dawki infliksymabu a następnie, w tygodniu 6 oceniano skuteczność i wszystkim pacjentom którzy nie odpowiedzieli na leczenie, oferowano infliksymab w dawce 10 mg/kg.
Sands 2001	Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Rutgeerts PJ, Hanauer SB, Mayer L, Targan SR, Podolsky DK. Infiximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. <i>Inflamm Bowel Dis</i> . 2001 May;7(2):83-8.	Pacjenci otrzymali jedynie dwie dawki infliksymabu a następnie byli obserwowani przez 10 tygodni.
Järnerot 2005	Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, Vilien M, Ström M, Danielsson A, Verbaan H, Hellström PM, Magnuson A, Curman B. Infiximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. <i>Gastroenterology</i> . 2005 Jun;128(7):1805-11.	Pojedyncza dawka infliksymabu.
Parikh 2012	Parikh A, Leach T, Wyant T, Scholz C, Sankoh S, Mould DR, Ponich T, Fox I, Feagan BG. Vedolizumab for the treatment of active ulcerative colitis: a randomized controlled phase 2 dose-ranging study. <i>Inflamm Bowel Dis</i> . 2012 Aug;18(8):1470-9. doi: 10.1002/ibd.21896. Epub 2011 Dec 6.	W przeglądzie brak informacji dotyczącej odpowiedzi pacjentów na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA).
Toedter 2011	Toedter G, Li K, Marano C, Ma K, Sague S, Huang CC, Song XY, Rutgeerts P, Baribaud F. Gene expression profiling and response signatures associated with differential responses to infiximab treatment in ulcerative colitis. <i>Am J Gastroenterol</i> . 2011 Jul;106(7):1272-80.	Brak ocenionych głównych punktów końcowych.
Toedter 2012	Toedter G, Li K, Sague S, Ma K, Marano C, Macoritto M, Park J, Deehan R, Matthews A, Wu GD, Lewis JD, Arijs I, Rutgeerts P, Baribaud F. Genes associated with intestinal permeability in ulcerative colitis: changes in expression following infiximab therapy. <i>Inflamm Bowel Dis</i> . 2012 Aug;18(8):1399-410. doi: 10.1002/ibd.22853. Epub 2012 Jan.	Brak ocenionych głównych punktów końcowych.
Gustavsson 2010	Gustavsson A(1), Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, Vilien M, Ström M, Verbaan H, Hellström PM, Magnuson A, Halfvarson J, Tysk C. Clinical trial: colectomy after rescue therapy in ulcerative colitis - 3-year follow-up of the	W przeglądzie brak informacji dotyczącej stosowanych dawek.

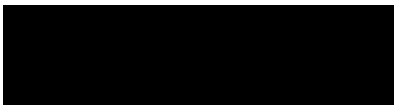


	Swedish-Danish controlled infliximab study. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2010 Oct;32(8):984-9. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04435.x. Epub 2010 Aug 18.	
Reinisch 2013	Reinisch W(1), Sandborn WJ, Panaccione R, Huang B, Pollack PF, Lazar A, Thakkar RB. 52-week efficacy of adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis who failed corticosteroids and/or immunosuppressants. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2013 Jul;19(8):1700-9. doi: 10.1097/MIB.0b013e318281f2b7.	Brak grupy kontrolnej.
Parikh 2013	Parikh A, Fox I, Leach T, Xu J, Scholz C, Patella M, Feagan BG. Long-term clinical experience with vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2013 Jul;19(8):1691-9. doi: 10.1097/MIB.0b013e318281f538.	Brak grupy kontrolnej.
Lam 2014	Lam MC, Bressler B. Vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease: results and implications of GEMINI studies. <i>Immunotherapy.</i> 2014;6(9):963-71. doi: 10.2217/imt.14.66.	Brak ocenionych głównych punktów końcowych.

Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach

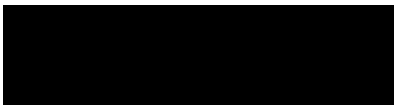
Tabela 99. Kryteria włączenia i wyłączenia.

Kryterium	Adalimumab vs placebo			Wedolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo		Inflixymab vs placebo	
	ULTRA 1	ULTRA 2	Suzuki 2014	GEMINI 1	PURSUIT-maintenance	PURSUIT-sc	ACT-1	ACT-2
Terapia indukcyjna								
Kryteria włączenia do badania								
Wiek ≥18 lat	+	+	- ≥15	+(18 – 80)	Badanie dotyczyło tylko terapii podtrzymującej, kontynuacja PURSUIT – sc	+	+	+
WZJG o co najmniej umiarkowanym nasileniu	+(6-12 punktów Mayo)	+(6-12 punktów Mayo)	+(6-12 punktów Mayo)	+(6-12 punktów Mayo), obszar objęty chorobą ≥15 cm od odbytu		+(6-12 punktów Mayo)	+(6-12 punktów Mayo)	+(6-12 punktów Mayo)
Nieskuteczne leczenie doustnymi kortykosteroidami lub immunomodulatorami	+	+	+	+		+	+	+
Kryteria wykluczenia z badania								
Wcześniejsze stosowanie inhibitorów TNF-α lub innych leków biologicznych	+	-(do badania byli włączani pacjenci z brakiem odpowiedzi na	+	-(do badania byli włączani pacjenci u których stwierdzono	Badanie dotyczyło tylko leczenia podtrzymującego, kontynuacja PURSUIT – sc	+	+	+



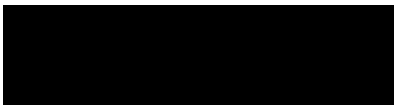
Kryterium	Adalimumab vs placebo			Wedolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo		Inflixymab vs placebo	
	ULTRA 1	ULTRA 2	Suzuki 2014	GEMINI 1	PURSUIT-maintenance	PURSUIT-sc	ACT-1	ACT-2
		wcześniejsze leczenie infliksymabem)		niepowodzenie wcześniejszej terapii antagonistami TNF)				
Zakażenie Clostridium difficile	+	+	+	-		+	-	-
Stosowanie cyklosporyny, takrolimusu, mykofenolanu mofetilu, w ciągu 30 dni do rozpoczęcia badania	+	+	+	+		+	-	-
Przyjmowanie któregoś z badanych leków w okresie ich 5 okresów półtrwania lub w ciągu 30 dni do rozpoczęcia badania	+	+	+	-		+	-	-
Lewatywa lub czopki, z wyjątkiem tych wymaganych przy zabiegu endoskopii, w ciągu 14 dni przed endoskopią	+	+	+	-		-	-	-

Kryterium	Adalimumab vs placebo			Wedolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo		Inflixymab vs placebo	
	ULTRA 1	ULTRA 2	Suzuki 2014	GEMINI 1	PURSUIT-maintenance	PURSUIT-sc	ACT-1	ACT-2
kwalifikującą do badania i w trakcie kwalifikacji								
Infekcja wymagająca dożylnego leczenia przeciwbakteryjnego	+	+	+	-		-	-	-
Inne ciężkie choroby współtowarzyszące	+ (wrzodziejące zapalenie odbytnicy)	+ (piorunujące zapalenie okrężnicy, toksyczne rozszerzenie okrężnicy, wrzodziejące zapalenie odbytnicy, nieokreślone zapalenie jelit)	+ (piorunujące zapalenie okrężnicy, toksyczne rozszerzenie okrężnicy, wrzodziejące zapalenie odbytnicy, nieokreślone zapalenie jelit)	+ (toksyczne rozszerzenie okrężnicy, ropień w jamie brzusznej, objawowe zwężenie okrężnicy)		+ (wrzodziejące zapalenie odbytnicy, dysplazja błony śluzowej jelita, gruczolakowate polipy jelita grubego)	+ (pozytywny wynik próby tuberkulinowej, nieokreślone zapalenie jelit)	+ (pozytywny wynik próby tuberkulinowej, nieokreślone zapalenie jelit)
Nowotwór złośliwy	+	+	+ (oprócz skutecznie leczonych przerzutów raka płaskonabłonkowego, skórnego lub raka podstawnokomórko-	+		-	-	-



Kryterium	Adalimumab vs placebo			Wedolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo		Inflixymab vs placebo	
	ULTRA 1	ULTRA 2	Suzuki 2014	GEMINI 1	PURSUIT-maintenance	PURSUIT-sc	ACT-1	ACT-2
			wego lub raka zlokalizowanego w miejscu szyjki macicy)					
Choroba Crohna	-	+	+	-		-	+	+
Całkowite żywienie pozajelitowe	+	+	+	-		-	-	-
Inne	Choroby (listerioza, histoplazmoza, przewlekłe zapalenie wątroby typu B, zespół nabytego niedoboru odporności, choroby demielinizacyjne, nieleczona gruźlica) ciąża, karmienie piersią, nadużywanie narkotyków i alkoholu w	Wykonane lub planowane zabiegi chirurgiczne (częściowa kolektomia z ileorektostomią lub kolektomia z wytworzeniem zbiornika ileoanalnego lub zbiornika Kocha lub ileostomia z powodu WZJG, zaplanowana operacja jelit), brak odpowiedzi na	Planowany zabieg chirurgiczny, odstawienie doustnych kortykosteroidów w ciągu dwóch tygodni do rozpoczęcia badania, przyjmowanie cytapheresis w ciągu 56 dni do rozpoczęcia badania, aktywna gruźlica, podawanie żywej szczepionki w ciągu 90 dni do rozpoczęcia badania, listerioza, histoplazmoza, HIV, zespół nabytego	Stomia, wykonany zabieg kolektomii, zwiększone ryzyko powikłań infekcyjnych (np. w wyniku niedawnego zakażenia ropnego, patogenów jelitowych wykrytych w wyniku analizy kału, aktywnej lub utajonej		Wykonany lub planowany zabieg kolektomii, chirurgii przewodu pokarmowego	Stosowanie kortykosteroidów lub leków zawierających 5-aminosalicylan w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania	Stosowanie kortykosteroidów lub leków zawierających 5-aminosalicylan w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania

Kryterium	Adalimumab vs placebo			Wedolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo		Inflixymab vs placebo	
	ULTRA 1	ULTRA 2	Suzuki 2014	GEMINI 1	PURSUIT-maintenance	PURSUIT-sc	ACT-1	ACT-2
	ciągu roku poprzedzającego kwalifikacje do badania	wcześniejsze leczenie infliksymabem, choroby (listerioza, histoplazmoza, przewlekłe zapalenie wątroby typu B, zespół nabytego niedoboru odporności, choroby demielinizacyjne, nieleczona gruźlica, przebyta choroba nowotworowa z wyjątkiem wyleczonego bezprzerzutowego raka kolczysto komórkowego skóry, raka podstawno	niedoboru odporności, choroby demielinizacyjne, dysplazja okrężnicy, słabo kontrolowane schorzenia (np. niekontrolowana cukrzyca), znana nadwrażliwość na substancję pomocniczą adalimumabu	gruźlicy, zespół nabytego niedoboru odporności, zapalenia wątroby typu B lub C, ostatnio podane żywe szczepionki), znacząco klinicznie nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, ciąża, karmienie piersią, niestabilne lub niekontrolowane schorzenia, przewidywana poważna operacja, dysplazja jelita lub gruczolaki				



Kryterium	Adalimumab vs placebo			Wedolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo		Inflixymab vs placebo		
	ULTRA 1	ULTRA 2	Suzuki 2014	GEMINI 1	PURSUIT-maintenance	PURSUIT-sc	ACT-1	ACT-2	
		komórkowego lub miejscowo zlokalizowanego raka szyjki macicy)							
Leczenie podtrzymujące									
Kryteria włączenia do badania									
Wiek ≥18 lat		+	- ≥15	+ (18 – 80)	+		+	+	
WZJG o co najmniej umiarkowanym nasileniu	Badanie dotyczyło tylko terapii indukcyjnej, zostało zakończone po 8. tygodniu.	+ (≥6 punktów Mayo)	+ (≥6 punktów Mayo)	+ (6-12 punktów Mayo), obszar objęty chorobą ≥15 cm od odbytu	+ (6-12 punktów Mayo)	Badanie dotyczyło tylko terapii indukcyjnej, zostało zakończone po 6. tygodniu	+ (6-12 punktów Mayo)	+ (6-12 punktów Mayo)	
Nieskuteczne leczenie doustnymi kortykosteroidami lub immunomodulatorami		+	+	+	+		+	+	
Inne		-	-	Kontynuacja terapii indukcyjnej	Pacjenci, którzy ukończyli 1 z 2 badań		-	-	-

Kryterium	Adalimumab vs placebo			Wedolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo		Inflixymab vs placebo	
	ULTRA 1	ULTRA 2	Suzuki 2014	GEMINI 1	PURSUIT-maintenance	PURSUIT-sc	ACT-1	ACT-2
					indukcyjnych (PURSUIT-IV, PURSUIT-sc)			
Kryteria wykluczenia z badania								
Brak odpowiedzi na terapię indukcyjną	Badanie dotyczyło tylko terapii indukcyjnej, zostało zakończone po 8. tygodniu	-	-	+	+	Badanie dotyczyło tylko terapii indukcyjnej, zostało zakończone po 6. tygodniu	-	-

Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne i kliniczne – zestawienie

Tabela 100. Wyjściowe dane demograficzne.

Badanie	Grupa badana	Wiek, lata [średnia (SD)]	Płeć męska [n (%)]	Masa ciała (kg) [średnia (SD)]	Lokalizacja choroby [n (%)]	Wynik w skali Mayo [średnia (SD)]	Czas trwania choroby, lata [średnia (SD)]	Leczenie w momencie włączenia do badania [n (%)]*	Wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF [n (%)]
Adalimumab vs placebo – terapia indukcyjna									
ULTRA 1	Adalimumab N=130 160/80 mg	36,5 (18 -75)**	83 (63,8)	75,5 (14,2)	Rozległa: 60 (46,2) Lewostronna: 61 (46,9) Inna: 6,9 Odległa: -	8,8 (1,61)	6,06 (0,2-34,4)**	K: 48 (36,9) I: 28 (21,5) K+I: 23 (17,7) Bez K,I: 31 (23,8) A: 105 (80,8)	-
	Placebo N=130	37,0 (18 -72)**	82 (63,1)	78,7 (17,4)	Rozległa: 73 (56,2) Lewostronna: 42 (32,3) Inna: 15 (11,5) Odległa: -	8,7 (1,56)	5,35 (0,3-34,1)**	K: 55 (41,5) I: 18 (13,8) K+I: 34 (26,1) Bez K,I: 23 (17,7) A: 98 (75,4)	-
Adalimumab vs placebo – terapia indukcyjna + leczenie podtrzymujące									
ULTRA 2	Adalimumab N=248 160/80/40 mg	39,6 (12,47)	142 (57,3)	75,3 (17,71)	Rozległa: 120 (48,4) Lewostronna: 96 (38,7) Inna: 32 (12,9) Odległa: -	8,9 (1,50)	8,1 (7,09)	K: 150 (60,5) I: - K+I: - Bez K,I: - A: 146 (58,9)	98 (39,1)
	Placebo N=246	41,3 (13,22)	152 (61,8)	77,1 (17,31)	Rozległa: 120 (48,8) Lewostronna: 96 (39,0)	8,9 (1,75)	8,5 (7,37)	K: 140 (56,9) I: - K+I: - Bez K,I: -	101 (41,1)

Adalimumab (Humira®) w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Grupa badana	Wiek, lata [średnia (SD)]	Płeć męska [n (%)]	Masa ciała (kg) [średnia (SD)]	Lokalizacja choroby [n (%)]	Wynik w skali Mayo [średnia (SD)]	Czas trwania choroby, lata [średnia (SD)]	Leczenie w momencie włączenia do badania [n (%)]*	Wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF [n (%)]
					Inna: 30(12,2) Odległa: -			A: 155 (63,0)	
Adalimumab vs placebo – terapia indukcyjna + leczenie podtrzymujące									
Suzuki 2014	Adalimumab N=90 160/80/40 mg	42,5 (14,6)	61 (67,8)	60,1 (12,3)	Rozległa: 63 (70,0) Lewostronna: 27 (30,0) Inna: 0 Odległa: -	8,6 (1,4)	7,8 (7,1)	K: 57 (63,3) I: 41 (45,6) K+I: - Bez K,I: - A: 83 (92,2)	-
	Placebo N=96	41,3 (13,6)	70 (72,9)	60,8 (14,1)	Rozległa: 59 (61,5) Lewostronna: 35 (36,5) Inna: 2 (2,1) Odległa: -	8,5 (1,6)	7,8 (6,6)	K: 58 (60,4) I: 52 (54,2) K+I: - Bez K,I: - A: 89 (92,7)	-
Wedolizumab vs placebo – terapia indukcyjna									
GEMINI 1	Wedolizumab N=225 300 mg	40,1 (13,1)	132 (58,7)	72,4 (17,1)	Rozległa: 83 (36,9) Lewostronna: 92 (40,9) Inna: - Odległa: -	8,5 (1,8)	6,1 (5,1)	K: 79 (35,1) I: 28 (12,4) K+I: 47 (20,9) Bez K,I: 71 (31,6) A: -	95 (42,2)
	Placebo N=149	41,2 (12,5)	92 (61,7)	72,4 (17,6)	Rozległa: 50 (33,6) Lewostronna: 59 (39,6) Inna: Odległa:	8,6 (1,7)	7,1 (7,2)	K: 58 (38,9) I: 18 (12,1) K+I: 26 (17,4) Bez K,I: 47 (31,5) A: -	73 (49,0)

Badanie	Grupa badana	Wiek, lata [średnia (SD)]	Płeć męska [n (%)]	Masa ciała (kg) [średnia (SD)]	Lokalizacja choroby [n (%)]	Wynik w skali Mayo [średnia (SD)]	Czas trwania choroby, lata [średnia (SD)]	Leczenie w momencie włączenia do badania [n (%)]*	Wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF [n (%)]
Wedolizumab vs placebo – leczenie podtrzymujące									
GEMINI 1	Wedolizumab N=122 300 mg	41,0 (13)	70 (57)	78,2 (19)	Rozległa: 18 (15)*** Lewostronna: 51 (42) Inna: - Odległa: -	8,4 (1,8)	6,2 (5)	K: 48 (39) I: 20 (16) K+I: 22 (18) Bez K,I: 31 (25) A: -	50 (41)
	Placebo N=126	40,3 (14)	69 (55)	74,7 (20)	Rozległa: 17 (13) Lewostronna: 53 (42) Inna: - Odległa: -	8,4 (1,8)	7,8 (7)	K: 48 (38) I: 27 (21) K+I: 24 (19) Bez K,I: 27 (21) A: -	47 (37)
Golimumab vs placebo - terapia indukcyjna									
PURSUIT-sc	Golimumab N=331 200/100 mg	40,0 (13,54)	180 (54,4)	-	Rozległa: 138 (41,7) Lewostronna: 193 (58,3) Inna: - Odległa: -	8,6 (1,53)	6,4 (6,17)	K: 142 (42,9) I: 105 (31,7) K+I: Bez K,I: A: 276 (83,4)	-
	Placebo N=331	39,0 (13,04)	175 (52,9)	-	Rozległa: 142 (43,0) Lewostronna: 188 (57,0) Inna: - Odległa: -	8,3 (1,50)	6,0 (6,65)	K: 134 (40,5) I: 106 (32,0) K+I: Bez K,I: A: 270 (81,6)	-
Golimumab vs placebo - leczenie podtrzymujące									
PURSUIT - maintenance	Golimumab N=154	41,4 (13,84)	89 (57,8)	-	Rozległa: - Lewostronna:	8,1 (1,38)	6,8 (6,93)	K: 77 (50,0) I: 47 (30,5)	-

Adalimumab (Humira®) w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Grupa badana	Wiek, lata [średnia (SD)]	Płeć męska [n (%)]	Masa ciała (kg) [średnia (SD)]	Lokalizacja choroby [n (%)]	Wynik w skali Mayo [średnia (SD)]	Czas trwania choroby, lata [średnia (SD)]	Leczenie w momencie włączenia do badania [n (%)]*	Wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF [n (%)]
	50 mg				- Inna: - Odległa: -			K+I: - Bez K,I: - A: 128 (83,1)	
	Golimumab N=154 100 mg	39,1 (13,11)	77 (50,0)	-	Rozległa: - Lewostronna: - Inna: - Odległa: -	8,5 (1,34)	7,2 (7,04)	K: 79 (51,3) I: 48 (31,2) K+I: - Bez K,I: - A: 119 (77,3)	-
	Placebo N=156	40,2 (14,05)	75 (48,1)	-	Rozległa: - Lewostronna: - Inna: - Odległa: -	8,3 (1,37)	6,9 (6,96)	K: 83 (53,2) I: 52 (33,3) K+I: - Bez K,I: - A: 125 (80,1)	-
Inflixymab vs placebo – terapia indukcyjna + leczenie podtrzymujące									
ACT-1	Inflixymab N=121 5 mg	42,4 (14,3)	78 (64,5)	80,0 (17,8)	Rozległa: 56 (47,1) Lewostronna: 63 (52,9) Inna: - Odległa: -	8,5 (1,7)	5,9 (5,4)	K: 70 (57,9) I: 66 (54,5) K+I: - Bez K,I: - A: 82 (67,8)	-
	Placebo N=121	41,4 (13,7)	72 (59,5)	76,8 (16,2)	Rozległa: 54 (45,0) Lewostronna: 66 (55,0) Inna: - Odległa: -	8,4 (1,8)	6,2 (5,9)	K: 79 (65,3) I: 53 (43,8) K+I: - Bez K,I: - A: 85 (70,2)	-
Inflixymab vs placebo – terapia indukcyjna + leczenie podtrzymujące									
ACT-2	Inflixymab N=121 5 mg	40,5 (13,1)	76 (62,8)	78,4 (17,8)	Rozległa: 48 (40,7) Lewostronna: -	8,3 (1,5)	6,7 (5,3)	K: 60 (49,6) I: 52 (43,0) K+I: -	-



Badanie	Grupa badana	Wiek, lata [średnia (SD)]	Płeć męska [n (%)]	Masa ciała (kg) [średnia (SD)]	Lokalizacja choroby [n (%)]	Wynik w skali Mayo [średnia (SD)]	Czas trwania choroby, lata [średnia (SD)]	Leczenie w momencie włączenia do badania [n (%)]*	Wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF [n (%)]
	Placebo N=123	39,3 (13,5)	71 (57,7)	76,1 (17,4)	70 (59,3) Inna: - Odległa: - Rozległa: 50 (41,7) Lewostronna: 70 (58,3) Inna: - Odległa: -	8,5 (1,5)	6,5 (6,7)	Bez K,I: - A: 92 (76,0) K: 60 (48,8) I: 54 (43,9) K+I: - Bez K,I: - A: 89 (72,4)	-

* K: Kortykosteroidy; I: Immunomodulatory; K+I: Kortykosteroidy + immunomodulatory; Bez K, I: Bez kortykosteroidów i immunomodulatorów; A: Aminosalicylany (m.in. mesalazyna, sulfasalazyna); ** Mediana (zakres); *** $p \leq 0,05$ z testu chi-kwadrat, test oparty na porównaniu pomiędzy grupą przyjmującą wedolizumab co 8 tygodni a grupą przyjmującą placebo.

Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania

Tabela 101. Przyczyny nieukończenia badania.

Badanie	Grupa badana	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie [n]	Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	Przyczyna nieukończenia [n (%)]						
					Brak efektu terapeutycznego	Utrata z obserwacji	Działania niepożądane	Wycofanie zgody	Decyzja lekarza/złamanie protokołu	Zgon	Inne
Adalimumab vs placebo											
ULTRA 1 protokół zmieniony	8. tydzień (indukcja)										
	Adalimumab	130	130	9* (6,9)	1 (0,8)	-	4 (3,1)	1 (0,8)	2 (1,5)	-	1 (0,8)
	Placebo	130	130	9 (6,9)	4 (3,1)	-	5 (3,8)	-	-	-	-
ULTRA 1 protokół oryginalny	8. tydzień (indukcja)										
	Adalimumab	93	93	15 (16,1)	2 (2,2)	-	5 (5,4)	5 (5,4)	2 (2,2)	-	-
	Placebo	93	93	10 (10,8)	1 (1,1)	-	5 (5,4)	2 (2,2)	1 (1,1)	-	1 (1,1)
ULTRA 2	8. tydzień (indukcja)										
	Brak danych na temat liczby pacjentów, którzy przegrali badanie do 8. tygodnia										
	52. tydzień (leczenie podtrzymujące)										
	Adalimumab	248	248	94 (37,9)	63 (25,4)	1 (0,4)	12 (4,8)	8 (3,2)	1 (0,4)	-	9 (3,6)
	Placebo	246	246	115 (46,7)	70 (28,5)	-	25 (10,2)	4 (1,6)	5 (2,0)	-	11 (4,5)

Badanie	Grupa badana	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie [n]	Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	Przyczyna nieukończenia [n (%)]						
					Brak efektu terapeutycznego	Utrata z obserwacji	Działania niepożądane	Wycofanie zgody	Decyzja lekarza/złamanie protokołu	Zgon	Inne
Suzuki 2014	8. tydzień (indukcja)										
	Adalimumab 160/80	90	90	4 (4,4)	1 (1,1)	-	3 (3,3)	-	-	-	-
	Adalimumab 80/40	87	87	2 (2,3)	1 (1,1)	-	-	1 (1,1)	-	-	-
	Placebo	96	96	4 (4,2)	2 (2,1)	-	2 (2,1)	-	-	-	-
	52. tydzień (leczenie podtrzymujące)										
	Adalimumab 160/80/40	90	90	30 (33,3)	16 (17,8)	-	13 (14,4)	-	-	-	1 (1,1)
	Adalimumab 80/40/40	87	87	29 (33,3)	17 (19,5)	-	9 (10,3)	3 (3,4)	-	-	-
Placebo	96	96	23 (24,0)	14 (14,6)	-	7 (7,3)	2 (2,1)	-	-	-	
Vedolizumab vs placebo											
GEMINI 1	6. tydzień (indukcja)*										
	Placebo	149	149	14 (9,4)	5 (3,4)	1 (0,7)	4 (2,7)	3 (2,0)	1 (0,7)	-	-
	Wedolizumab	225	225	7 (3,1)	2 (0,9)	-	-	4 (1,8)	1 (0,4)	-	-

* Uwzględnieni tylko pacjenci randomizowani

Badanie	Grupa badana	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie [n]	Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	Przyczyna nieukończenia [n (%)]						
					Brak efektu terapeutycznego	Utrata z obserwacji	Działania niepożądane	Wycofanie zgody	Decyzja lekarza/złamanie protokołu	Zgon	Inne
	52. tydzień (indukcja) *										
	placebo	126	126	78 (61,9)	61 (48,4)	-	15 (11,9)	2 (1,6)	-	-	-
	Wedolizumab (co 4 tyg.)	125	125	41 (32,8)	33 (26,4)	-	6 (4,8)	2 (1,6)	-	-	-
	Wedolizumab (co 8 tyg.)	122	122	45 (36,9)	31 (25,4)	2 (1,6)	7 (5,7)	5 (4,1)	-	-	-
Golimumab vs placebo											
	6. tydzień (indukcja)										
	placebo	42	41	2 (4,8)	-	-	-	-	-	-	2 (4,8)
	Golimumab 100/50	41	41	2 (4,9)	-	-	-	1 (2,4)	-	-	1 (2,4)
	Golimumab 200/100	42	41	1 (2,4)	-	-	-	1 (2,4)	-	-	-
	Golimumab 400/200	43	41	1 (2,3)	-	-	-	-	-	-	1 (2,3)
PURSUIT-SC	6. tydzień (indukcja)										

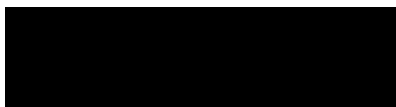
* Uwzględnieni tylko pacjenci randomizowani

Badanie	Grupa badana	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie [n]	Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	Przyczyna nieukończenia [n (%)]							
					Brak efektu terapeutycznego	Utrata z obserwacji	Działania niepożądane	Wycofanie zgody	Decyzja lekarza/złamanie protokołu	Zgon	Inne	
(phase II, additional)*	placebo	31	28	5 (16,1)	-	-	-	2 (6,5)	-	-	3 (9,7)	
	Golimumab 100/50	30	b.d.	3 (10)	-	-	-	1 (3,3)	-	-	2 (6,7)	
	Golimumab 200/100	31	30	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Golimumab 400/200	30	27	2 (6,7)	-	-	-	1 (3,3)	-	-	1 (3,3)	
PURSUIT-SC (phase III)	6. tydzień (indukcja)											
	placebo	258	251	5 (1,9)	-	-	-	2 (0,8)	-	-	4 (1,6)	
	Golimumab 200/100	258	253	6 (2,3)	-	-	-	1 (0,4)	-	-	5 (1,9)	
	Golimumab 400/200	258	257	6 (2,3)	-	1 (0,4)	-	2 (0,8)	-	-	3 (1,2)	
PURSUIT-maintenance	60. tydzień (6 tygodni indukacja + 54 tygodnie leczenie podtrzymujące)											
	Golimumab 50 mg	154	154	45	22 (29,2)	1 (0,6)	12 (7,8)	-	-	-	10 (6,5)	
	Golimumab 100 mg	154	151	43	17 (11,0)	2 (1,3)	12 (7,8)	-	-	-	12 (7,8)	

* Dodatkowo zakwalifikowanych zostało 122 pacjentów momencie gdy wyniki badania fazy II były już analizowane

Adalimumab (Humira®) w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Grupa badana	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie [n]	Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	Przyczyna nieukończenia [n (%)]						
					Brak efektu terapeutycznego	Utrata z obserwacji	Działania niepożądane	Wycofanie zgody	Decyzja lekarza/złamanie protokołu	Zgon	Inne
	Placebo	156	151	43	19 (12,2)	1 (0,6)	17 (10,9)	-	-	-	6 (3,8)
Inflixymab vs placebo											
8. tydzień (indukcja)											
ACT-1	Inflixymab 5 mg	121	121	45	b.d.						
	Inflixymab 10 mg	122	122	49							
	Placebo	121	121	74							
30. tydzień (leczenie podtrzymujące)											
Danych na temat liczby pacjentów, którzy przegrali badanie do 30. tygodnia nie zamieszczono, ponieważ w analizie nie wykorzystywano danych z tego okresu czasu											
8. tydzień (indukcja)											
ACT-2	Inflixymab 5 mg	121	121	24	b.d.						
	Inflixymab 10 mg	120	120	26							
	Placebo	123	123	56							
	52. tydzień (leczenie podtrzymujące)										
	Inflixymab 5	121	121	24	b.d.						



Badanie	Grupa badana	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie [n]	Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	Przyczyna nieukończenia [n (%)]						
					Brak efektu terapeutycznego	Utrata z obserwacji	Działania niepożądane	Wycofanie zgody	Decyzja lekarza/złamanie protokołu	Zgon	Inne
	mg										
	Inflixymab 10 mg	120	120	24							
	Placebo	123	123	50							

Aneks 7. Podsumowanie metodyki badań

Tabela 102. Podsumowanie metodyki badań.

Badanie	Adalimumab vs placebo			Vedolizumab vs placebo		Golimumab vs placebo			Infliksymab vs placebo	
	ULTRA 1	ULTRA 2	Suzuki 2014	GEMINI 1 (indukcja)	GEMINI 1 (leczenie podtrzymujące)	PURSUIT-SC		PURSUIT-maintenance	ACT-1	ACT-2
						Phase II	Phase III			
Metoda badania	Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne, kontrolowane placebo	Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne, kontrolowane placebo	Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne, kontrolowane placebo	Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne, kontrolowane placebo	Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne, kontrolowane placebo	Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne, kontrolowane placebo	Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne, kontrolowane placebo	Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne, kontrolowane placebo	Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne, kontrolowane placebo	Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne, kontrolowane placebo
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	94 ośrodki w Stanach Zjednoczonych (34), Portoryko (3), Kanadzie (5), zachodniej Europie (32) i wschodniej Europie (20)	103 ośrodki w Ameryce Północnej, Europie, Australii, Nowej Zelandii i Izraelu	65 ośrodków w Japonii	211 ośrodków w 34 krajach		b.d.	b.d.	251 ośrodków z całego świata	62 ośrodki na całym świecie	55 ośrodków na całym świecie
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	576/390/576	518/494/517	273/273/273	374/374/374	373/373/373	1065/1040/1064		464/456/464	364/364/364	364/364/364
Czas obserwacji	8 tyg.	52 tyg.	52 tyg.	6 tyg.	46 tyg.	6 tyg.	6 tyg.	54 tyg.	54 tyg.	30 tyg.
Populacja	Dorośli pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-α z WZJG o nasileniu	Dorośli pacjenci z WZJG o nasileniu umiarkowanym do	Pacjenci powyżej 15 roku życia, nieleczeni wcześniej inhibitorami	Dorośli pacjenci z WZJG o nasileniu umiarkowanym do	Dorośli pacjenci z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy wcześniej	Dorośli pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-α z WZJG o nasileniu	Dorośli pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-α z WZJG o nasileniu	Dorośli pacjenci z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy wcześniej	Dorośli pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-α z WZJG o nasileniu	Dorośli pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-α z WZJG o nasileniu



Badanie	Adalimumab vs placebo			Vedolizumab vs placebo		Golimumab vs placebo			Inflixymab vs placebo	
	ULTRA 1	ULTRA 2	Suzuki 2014	GEMINI 1 (indukcja)	GEMINI 1 (leczenie podtrzymujące)	PURSUIT-SC		PURSUIT-mainetenance	ACT-1	ACT-2
						Phase II	Phase III			
	umiarkowanym do ciężkiego	ciężkiego	TNF- α z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	ciężkiego	uzyskali odpowiedź na vedolizumab	umiarkowanym do ciężkiego	umiarkowanym do ciężkiego	uzyskali odpowiedź na golimumab	umiarkowanym do ciężkiego	umiarkowanym do ciężkiego
Porównywane interwencje	Adalimumab 160 mg/80 mg/40 mg, n=130 Adalimumab 80 mg/40 mg, n=130 Placebo, n=130	Adalimumab 160 mg/80 mg/40 mg, n=248 Placebo, n=246	Adalimumab 160 mg/80 mg/40 mg, n=90 Adalimumab 80 mg/40 mg, n=87 Placebo, n=96	Vedolizumab, n=225 Placebo, n=149	Vedolizumab co 4 tyg, n=125 Vedolizumab co 8 tyg, n=122 Placebo, n=126	Golimumab 100/50 mg, n=72 Golimumab 200/100 mg, n=331 Golimumab 400/200 mg, n=331 Placebo, n=331		Golimumab 50 mg, n=154 Golimumab 100 mg, n=154 Placebo, n=156	Inflixymab 10 mg, n=122 Inflixymab 5 mg, n=121 Placebo, n=121	Inflixymab 10 mg, n=120 Inflixymab 5 mg, n=121 Placebo, n=123
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Brak	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak	Brak	Tak	Tak	Brak	Tak	Brak	Tak	Tak
Udział sponsora	Opisany, badanie sponsorowane przez Abbott	Opisany, badanie sponsorowane przez Abbott	AbbVie Inc oraz Eisai Co, Ltd	Millennium Pharmaceuticals	Millennium Pharmaceuticals	Opisany. Badanie sponsorowane przez Janssen Pharmaceutical Research & Development	Opisany. Badanie sponsorowane przez Janssen Pharmaceutical Research & Development	Opisany. Badanie sponsorowane przez Janssen Pharmaceutical Research & Development	Opisany, badanie sponsorowane przez Centocor, Malvern i Schering Plough	Opisany, badanie sponsorowane przez Centocor, Malvern i Schering Plough
Analiza ITT	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Hipoteza	Brak	Brak	Brak	Brak	Brak	Brak	Brak	Brak	Brak	Brak

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach

Tabela 103. Punkty końcowe dotyczące terapii indukcyjnej uwzględnione w badaniach.

Badanie	Remisja kliniczna po 8 tygodniach	Częściowa remisja kliniczna po 8 tygodniach	Odpowiedź kliniczna po 8 tygodniach	Wygojenie błony śluzowej po 8 tygodniach	Ocena aktywności choroby w skali Mayo			Poprawa jakości życia – kwestionariusz IBDQ**
					Domena „ocena przez lekarza prowadzącego” ≤1 po 8 tygodniach	Domena „częstotliwość stolca” ≤1 po 8 tygodniach	Domena „krwawienia z odbytnicy” ≤1 po 8 tygodniach	
Adalimumab vs placebo								
ULTRA 1	+	+	+	+	+	+	+	+
ULTRA 2*	+	+	+	+	+	+	+	+
Suzuki 2014	+	+(po 6 tygodniach)	+	+	+	+	+	+
Wedolizumab vs placebo								
GEMINI 1	+(po 6 tygodniach)	-	+(po 6 tygodniach)	+(po 6 tygodniach)	-	-	-	-
Golimumab vs placebo								
PURSUIT-SC	+(po 6 tygodniach)	-	+(po 6 tygodniach)	+(po 6 tygodniach)	-	-	-	-
Infliksymab vs placebo								
ACT-1	+	-	+	+	-	-	-	-



ACT-2	+	-	+	+	-	-	-	-
-------	---	---	---	---	---	---	---	---

* Oddzielnie dla pacjentów nieleczonych i leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α ; ** IBDQ Irritable Bowel Disease Questionnaire – poprawa jakości życia określana jako 16-punktowy wzrost punktacji w kwestionariuszu IBDQ; *** przerwanie terapii kortykosteroidami wśród pacjentów stosujących je w momencie włączenia do badania.

Tabela 104. . Punkty końcowe dotyczące leczenia podtrzymującego uwzględnione w badaniach.

Badanie	Utrzymanie remisji klinicznej	Utrzymanie odpowiedzi klinicznej	Utrzymanie wygojenia błony śluzowej	Remisja kliniczna	Wygojenie błony śluzowej
Adalimumab vs placebo					
ULTRA 2*	+	+	+	+	+
	(ocena w 8. i 52. tygodniu obserwacji)	(ocena w 8. i 52. tygodniu obserwacji)	(ocena w 8. i 52. tygodniu obserwacji)	(ocena w 52. tygodniu obserwacji)	(ocena w 52. tygodniu obserwacji)
Suzuki 2014	-	-	-	+	+
				(ocena w 52. tygodniu obserwacji)	(ocena w 52. tygodniu obserwacji)
Wedolizumab vs placebo					
GEMINI 1	+	+	-	+	+
	(ocena w 6. i 52. tygodniu obserwacji)	(ocena w 6. i 52. tygodniu obserwacji)		(ocena w 52. tygodniu obserwacji)	(ocena w 52. tygodniu obserwacji)
Golimumab vs placebo					
PURSUIT-M	+	+	-	+	-
	(ocena w 30. i 54. tygodniu leczenia podtrzymującego)	(ocena w 30. i 54. tygodniu leczenia podtrzymującego)		(ocena w 54. tygodniu leczenia podtrzymującego)	
Inflixymab vs placebo					
ACT-1	+	+	-	+	+
	(ocena w 8., 30. i 54. tygodniu)	(ocena w 8., 30. i 54. tygodniu)		(ocena w 54. tygodniu)	(ocena w 54. tygodniu)

	tygodniu obserwacji)	tygodniu obserwacji)		obserwacji)	obserwacji)
--	----------------------	----------------------	--	-------------	-------------

* Oddzielnie dla pacjentów nieleczonych i leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α .

Aneks 9. Terapia indukcyjna i leczenie podtrzymujące – infliksymab vs placebo

Terapia indukcyjna

Skuteczność

Tabela 105. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
ACT 1	47	121	38,8	18	121	14,9	3,63 (1,96; 6,76)	<0,0001	4,17 (2,88; 7,57)
ACT 2	41	121	33,9	7	123	5,7	8,49 (3,63; 19,88)	<0,0001	3,55 (2,66; 5,31)
Metaanaliza (random model)							5,28 (2,30; 12,09)	<0,0001	3,79 (2,99; 5,18)

Tabela 106. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
ACT 1	84	121	69,4	45	121	37,2	3,83 (2,25; 6,54)	<0,0001	3,10 (2,27; 4,92)
ACT 2	78	121	64,5	36	123	29,3	4,38 (2,56; 7,51)	<0,0001	2,84 (2,13; 4,26)
Metaanaliza (fixed model)							4,10 (2,81; 5,99)	<0,0001	2,96 (2,38; 3,94)

Tabela 107. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
ACT 1	75	121	62,0	41	121	33,9	3,18 (1,88; 5,38)	<0,0001	3,56 (2,49; 6,24)
ACT 2	73	121	60,3	38	123	30,9	3,40 (2,01; 5,77)	<0,0001	3,40 (2,42; 5,72)
Metaanaliza (fixed model)							3,29 (2,27; 4,77)	<0,0001	3,48 (2,68; 4,93)

Bezpieczeństwo

Brak

Leczenie podtrzymujące

Skuteczność

Tabela 108. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali remisję kliniczną (ocena w 8., 30. i 54. tygodniu obserwacji) – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
ACT 1	24	121	19,8	8	121	6,6	3,49 (1,50; 8,14)	0,004	7,56 (4,63; 20,61)

Tabela 109. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź kliniczną (ocena w 8., 30. i 54. tygodniu obserwacji) – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
ACT 1	47	121	38,8	17	121	14,0	3,89 (2,07; 7,29)	<0,0001	4,03 (2,82; 7,08)

Tabela 110. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w 54. tygodniu obserwacji – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
ACT 1	42	121	34,7	20	121	16,5	2,68 (1,46; 4,93)	0,002	5,50 (3,46; 13,47)

Tabela 111. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w 54. tygodniu obserwacji – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
ACT 1	55	121	45,5	22	121	18,2	3,75 (2,09; 6,73)	<0,0001	3,67 (2,60; 6,23)

Bezpieczeństwo

Tabela 112. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej połączonej z leczeniem podtrzymującym – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH
	n	N	%	n	N	%			
ACT 1	106	121	87,6	103	121	85,1	1,23 (0,59; 2,58)	0,575	-

Tabela 113. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii indukcyjnej połączonej z leczeniem podtrzymującym – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH
	n	N	%	n	N	%			
ACT 1	10	121	8,3	11	121	9,1	0,90 (0,37; 2,21)	0,819	-

Tabela 114. Analiza bezpieczeństwa – poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej połączonej z leczeniem podtrzymującym – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH
	n	N	%	n	N	%			
ACT 1	26	121	21,5	31	121	25,6	0,79 (0,44; 1,44)	0,449	-

Tabela 115. Analiza bezpieczeństwa – infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej połączonej z leczeniem podtrzymującym – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH
	n	N	%	n	N	%			
ACT 1	53	121	43,8	47	121	38,8	1,23 (0,74; 2,05)	0,434	-

Tabela 116. Analiza bezpieczeństwa – poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej połączonej z leczeniem podtrzymującym – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH
	n	N	%	n	N	%			
ACT 1	3	121	2,5	5	121	4,1	0,59 (0,14; 2,52)	0,477	-

Aneks 10. Terapia indukcyjna i leczenie podtrzymujące – golimumab vs placebo

Terapia indukcyjna (połączone wyniki dwóch badań fazy II oraz jednego badania fazy III (PURSUIT-SC))

Skuteczność

Tabela 117. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w 6. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
PURSUIT-SC	58	324	17,9	23	320	7,2	2,82 (1,69; 4,69)	0,0001	9,33 (6,35; 17,64)

Tabela 118. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w 6. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
PURSUIT-SC	162	324	50,0	102	320	31,9	2,14 (1,55; 2,94)	<0,0001	5,52 (3,91; 9,38)

Tabela 119. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w 6. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
PURSUIT-SC	136	324	42,0	94	320	29,4	1,74 (1,25; 2,41)	0,001	7,94 (5,02; 18,99)

Bezpieczeństwo

Tabela 120. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH
	n	N	%	n	N	%			
PURSUIT-SC	124	331	37,5	126	330	38,2	0,97 (0,71; 1,33)	0,849	-

Tabela 121. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii indukcyjnej – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH
	n	N	%	n	N	%			
PURSUIT-SC	1	331	0,3	3	330	0,9	0,33 (0,03; 3,19)	0,339	-

Tabela 122. Analiza bezpieczeństwa – poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH
	n	N	%	n	N	%			
PURSUIT-SC	9	331	2,7	20	330	6,1	0,43 (0,19; 0,97)	0,041	29,93 (15,49; 439,61)

Tabela 123. Analiza bezpieczeństwa – infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH
	n	N	%	n	N	%			
PURSUIT-SC	39	331	11,8	40	330	12,1	0,97 (0,61; 1,55)	0,893	-

Tabela 124. Analiza bezpieczeństwa – poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH
	n	N	%	n	N	%			
PURSUIT-SC	1	331	0,3	6	330	1,8	0,16 (0,02; 1,37)	0,095	-

Tabela 125. Analiza bezpieczeństwa – reakcje w miejscu iniekcji zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH
	n	N	%	n	N	%			
PURSUIT-SC	11	331	3,3	5	330	1,5	2,23 (0,77; 6,50)	0,14	-

Leczenie podtrzymujące

Skuteczność

Tabela 126. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali remisję w trakcie całego okresu leczenia podtrzymującego (ocena w 30. i 54. tygodniu leczenia podtrzymującego) – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
PURSUIT-M	40	302	13,2	13	154	8,4	1,66 (0,86; 3,20)	0,133	-

Tabela 127. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź w trakcie całego okresu leczenia podtrzymującego (ocena w 30. i 54. tygodniu leczenia podtrzymującego) – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
PURSUIT-M	146	302	48,3	48	154	31,2	2,07 (1,37; 3,11)	0,001	5,82 (3,79; 12,59)

Tabela 128. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w 54. tygodniu leczenia podtrzymującego – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
PURSUIT-M	101	302	33,4	34	154	22,1	1,77 (1,13; 2,78)	0,013	8,80 (5,05; 34,18)

Bezpieczeństwo

Tabela 129. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem zaistniałe w trakcie leczenia podtrzymującego – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
PURSUIT-M	225	308	73,1	103	156	66,0	1,39 (0,92; 2,11)	0,117	-

Tabela 130. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia podtrzymującego – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
PURSUIT-M	22	308	7,1	10	156	6,4	1,12 (0,52; 2,43)	0,769	-

Tabela 131. Analiza bezpieczeństwa – poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia podtrzymującego – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH
	n	N	%	n	N	%			
PURSUIT-M	35	308	11,4	12	156	7,7	1,54 (0,77; 3,06)	0,218	-

Tabela 132. Analiza bezpieczeństwa – infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia podtrzymującego – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH
	n	N	%	n	N	%			
PURSUIT-M	120	308	39,0	44	156	28,2	1,62 (1,07; 2,47)	0,023	9,30 (5,08; 54,41)

Tabela 133. Analiza bezpieczeństwa – poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia podtrzymującego – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH
	n	N	%	n	N	%			
PURSUIT-M	10	308	3,2	3	156	1,9	1,71 (0,46; 6,31)	0,42	-

Tabela 134. Analiza bezpieczeństwa – reakcje w miejscu iniekcji zaistniałe w trakcie leczenia podtrzymującego – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH
	n	N	%	n	N	%			
PURSUIT-M	14	308	4,5	3	156	1,9	2,43 (0,69; 8,58)	0,168	-

Aneks 11. Terapia indukcyjna i leczenie podtrzymujące – wedolizumab vs placebo

Terapia indukcyjna

Skuteczność

Tabela 135. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w 6. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – wedolizumab vs placebo.

Badanie	Wedolizumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
GEMINI 1	38	225	16,9	8	149	5,4	3,58 (1,62; 7,92)	0,002	8,68 (5,68; 18,41)

Tabela 136. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w 6. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – wedolizumab vs placebo.

Badanie	Wedolizumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
GEMINI 1	106	225	47,1	38	149	25,5	2,60 (1,66; 4,09)	<0,0001	4,63 (3,21; 8,31)

Tabela 137. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w 6. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – wedolizumab vs placebo.

Badanie	Wedolizumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
GEMINI 1	92	225	40,9	37	149	24,8	2,09 (1,33; 3,31)	0,002	6,23 (3,92; 15,15)

Bezpieczeństwo

Tabela 138. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – wedolizumab vs placebo.

Badanie	Wedolizumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH
	n	N	%	n	N	%			
GEMINI 1	90	225	40,0	69	149	46,3	0,77 (0,51; 1,17)	0,227	-

Tabela 139. Analiza bezpieczeństwa – poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – wedolizumab vs placebo.

Badanie	Wedolizumab	Placebo	OR	Wartość	NNTH
---------	-------------	---------	----	---------	------

	n	N	%	n	N	%	(95% CI)	p	
GEMINI 1	5	225	2,2	10	149	6,7	0,32 (0,11; 0,94)	0,039	22,28 (11,18; 2976,21)

Tabela 140. Analiza bezpieczeństwa – infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – wedolizumab vs placebo.

Badanie	Wedolizumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH
	n	N	%	n	N	%			
GEMINI 1	31	225	13,8	22	149	14,8	0,92 (0,51; 1,66)	0,789	-

Tabela 141. Analiza bezpieczeństwa – poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – wedolizumab vs placebo.

Badanie	Wedolizumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH
	n	N	%	n	N	%			
GEMINI 1	1	225	0,4	3	149	2,0	0,22 (0,02; 2,11)	0,188	-

Leczenie podtrzymujące

Skuteczność

Tabela 142. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali remisję w trakcie całego okresu leczenia podtrzymującego – wedolizumab vs placebo.

Badanie	Wedolizumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
GEMINI 1	25	122	20,5	11	126	8,7	2,69 (1,26; 5,76)	0,01	8,50 (4,89; 32,61)

Tabela 143. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź w w trakcie całego okresu leczenia podtrzymującego – wedolizumab vs placebo.

Badanie	Wedolizumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
GEMINI 1	69	122	56,6	30	126	23,8	4,17 (2,42; 7,18)	<0,0001	3,05 (2,26; 4,71)

Tabela 144. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w 46. tygodniu leczenia podtrzymującego (tj. 52. tygodniu całkowitej obserwacji) – wedolizumab vs placebo.

Badanie	Wedolizumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			

GEMINI 1	51	122	41,8	20	126	15,9	3,81 (2,09; 6,92)	<0,0001	3,86 (2,72; 6,62)
----------	----	-----	------	----	-----	------	-------------------	---------	-------------------

Tabela 145. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w 46. tygodniu leczenia podtrzymującego (tj. 52. tygodniu całkowitej obserwacji) – wedolizumab vs placebo.

Badanie	Wedolizumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
GEMINI 1	63	122	51,6	25	126	19,8	4,31 (2,45; 7,58)	<0,0001	3,14 (2,32; 4,87)

Bezpieczeństwo

Tabela 146. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem zaistniałe w trakcie leczenia podtrzymującego – wedolizumab vs placebo.

Badanie	Wedolizumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH
	n	N	%	n	N	%			
GEMINI 1	497	620	80,2	220	275	80,0	1,01 (0,71; 1,44)	0,956	-

Tabela 147. Analiza bezpieczeństwa – poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia podtrzymującego – golimumab vs placebo.

Badanie	Wedolizumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH
	n	N	%	n	N	%			
GEMINI 1	77	620	12,4	37	275	13,5	0,91 (0,60; 1,39)	0,668	-

Tabela 148. Analiza bezpieczeństwa – infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia podtrzymującego – golimumab vs placebo.

Badanie	Wedolizumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH
	n	N	%	n	N	%			
GEMINI 1	371	620	59,8	155	275	56,4	1,15 (0,87; 1,54)	0,33	-

Tabela 149. Analiza bezpieczeństwa – poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia podtrzymującego – golimumab vs placebo.

Badanie	Wedolizumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH
	n	N	%	n	N	%			
GEMINI 1	12	620	1,9	8	275	2,9	0,66 (0,27; 1,63)	0,367	-

Aneks 12. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health

Tabela 150. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health (clinicaltrials.gov).

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie ClinicalTrials.gov	Zidentyfikowane publikacje
Adalimumab					
NCT00385736	A Multicenter, Randomized, Double-blind Placebo-controlled Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab for the Induction of Clinical Remission in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis	adalimumab	placebo	Tak	Feagan 2014* Reinsch 2011†
NCT00853099	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study of Adalimumab in Japanese Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis.	adalimumab	placebo	Tak	brak
NCT00408629	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab for	adalimumab	placebo	Tak	Wolf 2014‡ Feagan 2014 ⁷ Sandborn 2013§

* Feagan BG, Sandborn WJ, Lazar A, Thakkar RB, Huang B, Reilly N, Chen N, Yang M, Skup M, Mulani P, Chao J. Adalimumab therapy is associated with reduced risk of hospitalization in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014 Jan;146(1):110-118.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2013.09.032. Epub 2013 Sep 22.

† Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, Panaccione R, Fedorak RN, Tighe MB, Huang B, Kampman W, Lazar A, Thakkar R. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011 Jun;60(6):780-7. doi: 10.1136/gut.2010.221127. Epub 2011 Jan 5.

‡ Wolf D, D'Haens G, Sandborn WJ, Colombel JF, Van Assche G, Robinson AM, Lazar A, Zhou Q, Petersson J, Thakkar RB. Escalation to weekly dosing recaptures response in adalimumab-treated patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Sep;40(5):486-97. doi: 10.1111/apt.12863. Epub 2014 Jul 15.

§ Sandborn WJ, Colombel JF, D'Haens G, Van Assche G, Wolf D, Kron M, Lazar A, Robinson AM, Yang M, Chao JD, Thakkar R. One-year maintenance outcomes among patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis who responded to induction therapy with adalimumab: subgroup analyses from ULTRA 2. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Jan;37(2):204-13. doi: 10.1111/apt.12145. Epub 2012 Nov 23.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie ClinicalTrials.gov	Zidentyfikowane publikacje
	the Induction and Maintenance of Clinical Remission in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis				
Inflixymab					
NCT01551290	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Infliximab in Chinese Subjects With Active Ulcerative Colitis	infliksymab	placebo	Nie	brak
NCT00096655	A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Infliximab in Patients With Active Ulcerative Colitis	infliksymab	placebo	Nie	Feagan 2007* Reinsch 2007† Rutgeerts 2005‡ Adedokun 2014§* Colombel 2011***

* Feagan BG, Reinisch W, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Yan S, Eisenberg D, Bala M, Johans J, Olson A, Hanauer SB. The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol.* 2007 Apr;102(4):794-802. Epub 2007 Feb 23. Erratum in: *Am J Gastroenterol.* 2007 Jun;102(6):1338.

† Reinisch W, Sandborn WJ, Bala M, Yan S, Feagan BG, Rutgeerts P, Radford-Smith G, Xu S, Eisenberg D, Olson A, Colombel JF. Response and remission are associated with improved quality of life, employment and disability status, hours worked, and productivity of patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2007 Sep;13(9):1135-40.

‡ Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johans J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005 Dec 8;353(23):2462-76. Erratum in: *N Engl J Med.* 2006 May 18;354(20):2200.

§ Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Xu Z, Marano CW, Johans J, Zhou H, Davis HM, Cornillie F, Reinisch W. Association between serum concentration of infliximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014 Dec;147(6):1296-1307.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2014.08.035. Epub 2014 Aug 28.

** Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, Marano CW, Strauss R, Oddens BJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lichtenstein GR, Present D, Sands BE, Sandborn WJ. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2011 Oct;141(4):1194-201. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.054. Epub 2011 Jun 30.



NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie ClinicalTrials.gov	Zidentyfikowane publikacje
					Sandborn 2009**
NCT00036439	A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Infliximab in Patients With Active Ulcerative Colitis	infliksymab	placebo	Nie	Feagan 2007 ¹¹ Reinsch 2007 ¹² Rutgeerts 2005 ¹³ Adedokun 2014 ¹⁴ Sandborn 2009 ¹⁶
Golimumab					
NCT00487539	A Phase 2/3 Multicenter, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Golimumab Induction Therapy, Administered Subcutaneously, in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis	golimumab	placebo	Tak	Sandborn 2014 ^{†*}
NCT00488631	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Golimumab Maintenance Therapy, Administered Subcutaneously, in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis	golimumab	placebo	Tak	Sandborn 2014 ^{17*}
Wedolizumab					
NCT00783718	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled,	wedolizumab	placebo	Tak	Feagan 2013*

* Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johans J, Lu J, Horgan K, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology*. 2009 Oct;137(4):1250-60; quiz 1520. doi: 10.1053/j.gastro.2009.06.061. Epub 2009 Jul 28.

† Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johans J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Hibi T, Rutgeerts P; PURSUIT-SC Study Group. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014 Jan;146(1):85-95; quiz e14-5. doi: 10.1053/j.gastro.2013.05.048. Epub 2013 Jun 2.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie ClinicalTrials.gov	Zidentyfikowane publikacje
	Blinded, Multicenter Study of the Induction and Maintenance of Clinical Response and Remission by MLN0002 in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis				

* Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2013 Aug 22;369(8):699-710. doi: 10.1056/NEJMoa1215734.



Aneks 13. IBDQ Irritable Bowel Disease Questionnaire

Kwestionariusz powstał pod koniec lat 80-tych i służy do oceny jakości życia chorych z chorobami zapalnymi jelit. Zawiera 32 pytania, które pozwalają ocenić ogólną aktywność chorego w codziennym życiu oraz funkcjonowanie przewodu pokarmowego:

- nawyki dotyczące wypróżnień, występowanie bólów brzucha (10 pytań),
- objawy ogólne – zmęczenie, jakość snu (5 pytań),
- wydajność społeczna – możliwość pracy zawodowej, potrzeba świadczeń socjalnych (5 pytań),
- stan emocjonalny – złość, depresja, rozdrażnienie (12 pytań).

Pacjenci oceniają w 7-punktowej skali Likerta: od 1 – złe funkcjonowanie do 7 – dobre. Odpowiedzi na pytania nie zajmują więcej niż 15-30 minut. Punktacja od 32 do 224 z dużą dokładnością określa jakość życia. Pacjenci w remisji zwykle osiągają 170-190 punktów.

Aneks 14. Doniesienia dotyczące bezpieczeństwa ze stron URPL, FDA i EMA

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL)

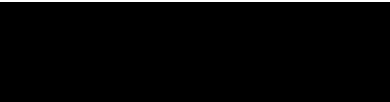
Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych zidentyfikowano dokument dotyczący bezpieczeństwa zastosowania adalimumabu (produktu Humira) z lipca 2008 roku.⁷⁹ Producent informuje w nim, iż od czasu wprowadzenia produktu do obrotu w grudniu 2002 roku u pacjentów stosujących produkt Humira zgłoszono trzy przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego (ang. *hepatosplenic T-cell lymphoma – HSTCL*), który jest rzadką postacią chłoniaka nieziarniczego o wysokim stopniu złośliwości i niekorzystnym rokowaniu. Dwóch spośród tych pacjentów to młodzi mężczyźni, którzy otrzymywali również analogi puryny z powodu choroby zapalnej jelit. Nie można jednak wykluczyć ryzyka rozwinięcia się chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych produktem Humira. W związku z powyższym, u pacjentów otrzymujących lek Humira należy brać pod uwagę rozpoznanie chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego w razie wystąpienia objawów chłoniaków i/lub hepatosplenomegalii zarówno z uogólnionym powiększeniem obwodowych węzłów chłonnych lub istotną limfocytosą w krwi obwodowej, jak i bez powyższych objawów.

European Medicines Agency (EMA)

Na stronie europejskiej agencji do spraw leków (European Medicines Agency, EMA) znajdują się następujące doniesienia na temat bezpieczeństwa stosowania produktu Humira. W badaniach najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania leku Humira (zgłaszanymi u więcej niż 1 na 10 pacjentów) były infekcje dróg oddechowych, leukopenia, anemia, podwyższony poziom lipidów w krwi, ból głowy, ból brzucha, nudności i wymioty, wysypka, ból mięśniowo-szkieletowy, reakcje w miejscu iniekcji i podniesiony poziom enzymów wątrobowych. Produkt Humira nie powinien być stosowany u pacjentów z nadwrażliwością na adalimumab lub jakąkolwiek z substancji pomocniczych. Lek nie powinien być również stosowany u pacjentów z aktywną gruźlicą, innymi ciężkimi infekcjami lub umiarkowanym do ciężkiego zawałem serca.

Food and Drug Administration (FDA)

Amerykańska agencja Food and Drug Administration w listopadzie 2009 roku donosiła, iż u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych leczonych czynnikami blokującymi aktywność TNF, do których należy produkt Humira, odnotowano nowotwory złośliwe, w niektórych przypadkach śmiertelne. Około połowę z tych przypadków stanowiły chłoniaki, w tym ziarnicze i nieziarnicze. Pozostałe przypadki stanowiły inne nowotwory i obejmowały rzadkie typy związane z immunosupresją i nowotwory nieobserwowane zazwyczaj u dzieci i młodzieży. Nowotwory wystąpiły po medianie 30



miesiący terapii (zakres: 1-84 miesiące). Większość pacjentów otrzymywała jednocześnie immunosupresanty.

W maju 2012 amerykańska agencja dodała do zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Humira niewydolność wątroby, sarkoidozę, choroby demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillain-Barré), udar mózgu, zatorowość płucną, łysienie oraz zakrzepicę żył głębokich.

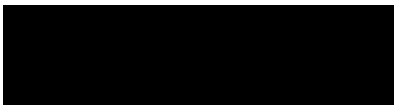
W maju 2013 amerykańska agencja donosiła o odnotowaniu przypadków reaktywacji gruźlicy i wykrycia początków zakażeń gruźlicą u pacjentów stosujących lek Humira, w tym pacjentów którzy wcześniej zostali poddani leczeniu utajonej lub czynnej gruźlicy. Raport uwzględniał przypadki płucnej i pozapłucnej gruźlicy. W przypadku nadwrażliwości po podaniu leku Humira odnotowano reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy. Do zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Humira dodano jako zaburzenie ogólne gorączkę, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy): rak z komórek Merkela (rak neuroendokryny skóry). Produkt Humira nie powinien być stosowany jednocześnie z innymi lekami biologicznymi (np. anakinra, abatacept), czy też innymi blokerami TNF- α . Należy zachować ostrożność przy podawaniu preparatu Humira kobietom karmiącym piersią oraz dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści przed rozpoczęciem leczenia lekiem Humira pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem złośliwym.

W maju 2014 amerykańska agencja dodała do zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Humira zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych – zapalenie wątroby.

Aneks 15. Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

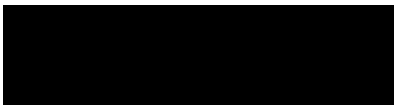
Tabela 151. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia adalimumabem.

Wskazanie	Data wydania	Rekomendacja	Uzasadnienie
Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M08)	Rekomendacja Prezesa Agencji nr 240/2014 z dnia 17 listopada 2014r	Negatywna	<p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, iż odnalezione dowody naukowe wskazują na skuteczność kliniczną rozpatrywanej technologii.</p> <p>Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność adalimumabu względem aktywnej terapii w populacji chorych na MIZS. Na podstawie porównania pośredniego wyników 3 randomizowanych badań klinicznych (Lovell 2000, Lovell 2008, Wallace 2012) nie wykazano różnicy pomiędzy skutecznością adalimumabu i etanerceptu. Należy mieć jednak na uwadze, że badania wykazały się średnią homogenicznością, a zatem wnioskowanie na podstawie powyższego porównania może być obciążone błędem.</p> <p>Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie inhibitorów TNF-alfa, w tym adalimumabu w monoterapii lub skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu skąpostawowej, wielostawowej oraz układowej postaci MIZS, nie wskazując przy tym na konkretny lek o tym mechanizmie działania, uznając skuteczność adalimumabu i etanerceptu za podobną.</p> <p>Uzgodniony projekt programu lekowego „Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” dotyczy stosowania jednego leku - adalimumabu we wnioskowanej populacji. W ocenie Prezesa wskazane jest funkcjonowanie jednego programu lekowego, uwzględniającego możliwość stosowania zarówno adalimumabu, jak i etanerceptu. Wobec powyższego konieczna jest modyfikacja istniejącego programu lekowego pod tym względem.</p>
Leczenie choroby Leśniowskiego-	Rekomendacja Prezesa Agencji nr	Pozytywna	Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości



Crohna (chLC) (ICD - 10: K50) w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 roku życia	216/2014 z dnia 15 września 2014r		<p>uważa, że dowody naukowe wskazują na skuteczność ADA w populacji dzieci i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna. Lek pozwala uzyskać poprawę stanu zdrowia lub remisję u ok. 40-80% pacjentów oraz redukcję liczby drożnych przetok. Jednocześnie, w ok. 12-mies. okresie obserwacji, u ponad 90% pacjentów obserwowano działania niepożądane w trakcie stosowania ADA, w tym u ponad 20% pacjentów miały one charakter ciężki.</p> <p>Na podstawie dostępnych dowodów można również wnioskować, że skuteczność ADA jest podobna do refundowanego obecnie w ocenianym wskazaniu infliksymabu. Jednocześnie, średnie koszty terapii ADA są większe, nawet przy uwzględnieniu zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka.</p> <p>Z uwagi na powyższe, Prezes Agencji, sugeruje ograniczenie finansowania leku Humira (ADA) w populacji dzieci i młodzieży w wieku 6-18 lat do przypadków niepowodzenia terapii infliksymabem, bądź w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania infliksymabu.</p> <p>W przypadku zastosowania leku Humira bez ograniczeń do wyżej wskazanej subpopulacji, niezbędne jest zapewnienie porównywalnych kosztów obu terapii.</p>
Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10: L40.0)	Rekomendacja Prezesa Agencji nr 11/2013 z dnia 28 stycznia 2013 roku	Pozytywna	<p>W przypadkach ciężkiej łuszczycy odpornej na leczenie standardowe skuteczność terapii biologicznych z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa oraz interleukin jest udowodniona. Rekomendacje z ostatnich lat (2010-2012 r) odnoszące się do populacji dorosłych stawiają na równi terapie biologiczne z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa oraz interleukin: adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu oraz inhibitora interleukiny 12 i 23 ustekinumabu.</p> <p>Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za konieczne doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji pacjentów do wnioskowanego programu oraz zasad monitorowania pacjentów.</p>

<p>Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem (chLC) (ICD-10 K50)</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 2/2013 z dnia 7 stycznia 2013 roku</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dowody naukowe wskazują, że ADA jest lekiem skutecznym pozwalającym uzyskać poprawę stanu zdrowia lub remisję u 40-80% pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, zwiększa możliwość zamknięcia się przetok, zmniejsza liczbę operacji i hospitalizacji. Lek posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa. Na podstawie dostępnych dowodów można również wnioskować, że skuteczność ADA jest podobna do refundowanego obecnie w ocenianym wskazaniu infliksymabu. Jednocześnie Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości sugeruje rozważenie finansowania leku Humira (ADA) w ramach funkcjonującego obecnie programu wielolekowego Leczenie choroby Leśniowskiego i Crohna inhibitorami TNF (adalimumab lub infliksymab).</p>
<p>Leczenie łuszczycy plackowatej</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 77/2011 z dnia 24.10.2011 r.</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Prezes Agencji uważa za wskazane uściślenie definicji remisji, określenie zasad ponownej kwalifikacji do leczenia biologicznego oraz ustalenie warunków wyboru preparatu biologicznego.</p> <p>Na podstawie przeglądu opracowań pierwotnych, wtórnych, jak i rekomendacji klinicznych można stwierdzić, iż oceniane technologie są efektywne klinicznie.</p> <p>Na podstawie przeglądu systematycznego opracowań wtórnych analiz ekonomicznych można również stwierdzić, iż zastosowanie leczenia biologicznego łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest uzasadnione klinicznie jak i kosztowo.</p> <p>W październiku 2009 r., RK oraz Prezes Agencji uznali za zasadne zakwalifikowanie leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) przy wykorzystaniu wymienionych wyżej substancji czynnych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Obecnie zaledwie 1,24 % z pełnej populacji docelowej pacjentów kwalifikujących się do zastosowania leczenia biologicznego ma zapewnioną dostępność do leczenia finansowanego w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu lecznictwa szpitalnego.</p> <p>Utworzenie terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ)</p>

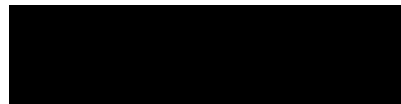


			umożliwi dostęp do terapii większej liczbie chorych, zapewni prawidłową kwalifikację oraz monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia biologicznego.
Leczenie łuszczycy zwykłej (plackowatej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksymab (Remicade®) i ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ	Rekomendacja Prezesa Agencji nr 2/2009 z dnia 09.11.2009 r	Pozytywna	Wnioskowane terapie biologiczne są skuteczne w zakresie kontroli objawów łuszczycy, ale ze względu na mało poznany profil bezpieczeństwa, brak długofalowych obserwacji pacjentów leczonych ustekinumabem oraz wysoki koszt terapii, wymagają ścisłej kontroli na wszystkich etapach leczenia, od kwalifikacji, poprzez monitorowanie terapii i skutków odległych. Taki nadzór może zapewnić jedynie terapeutyczny program zdrowotny, w ramach którego znajdzie się również rejestr kliniczny pacjentów, umożliwiający przede wszystkim monitorowanie skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia.
leczenie łuszczycowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira) i infliksymab (Remicade) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ	Rekomendacja nr 1/2009 Prezesa AOTM z dnia 19.10.2009	Pozytywna	Leki anty-TNF-alfa wymienione we wniosku mają udowodnioną skuteczność w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów i nie różnią się między sobą poziomem bezpieczeństwa stosowania. Efektywność anty-TNF-alfa tych leków jest porównywalna w zakresie kryteriów ACR (American College of Rheumatology). Przedstawione przez podmioty odpowiedzialne analizy ekonomiczne oraz wpływu na budżet oparte zostały na różnych założeniach, co utrudnia jednoznaczne określenie poziomu kosztów płatnika publicznego w odniesieniu do całego programu zdrowotnego. Koszty terapii są bardzo wysokie, co spowodowane jest głównie wysoką ceną leków. Finansowanie w ramach programu zdrowotnego umożliwi prowadzenie rejestru leczonych pacjentów, monitorowanie kwalifikacji do leczenia oraz efektywności leczenia.

Aneks 16. Minimalne wymagania dotyczące analizy klinicznej

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	1.1.6 Epidemiologia	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	1.3 Komparatory	1.3 – uzasadnienie doboru komparatorów 1.3.1, 1.3.2 i 1.3.3 – opisy komparatorów;
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych 4 Wyniki Aneksy 1, 2	Analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych. Metodę przeglądu opisano w rozdziale 3.1, strategię wyszukiwania umieszczono w Aneksie 1, natomiast włączone prace – w Aneksie 2
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	a) charakterystyki badanej populacji,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	Kryteria umieszczono w schemacie PICO, a także opisano szczegółowo w rozdziale dotyczącym metodyki
	b) charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	
c) parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania		

	d) metodyki badań?	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.2 Opracowania wtórne	W rozdziale 4.2 opisano zidentyfikowane przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	a) zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	Tak	Tak
	b) zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	Tak	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	a) porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologią opcjonalną,	2 Cel pracy 5 Analiza wyników badań pierwotnych	Brak refundowanej technologii opcjonalnej; w opracowaniu uwzględniono aktywne, zarejestrowane w analizowanym wskazaniu komparatory
	b) wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	Aneks 2	Prace włączone do opracowania
	c) opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	Aneks 1	Strategia przeszukiwania baz danych
	d) 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,	4 Wyniki 4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych Aneks 3	W rozdziale 4.1 przedstawiono diagramy QUORUM przedstawiające liczbę i przyczyny wykluczenia prac na poszczególnych etapach, szczegółowe przyczyny



			wykluczenia prac podano w Aneksie 3
e)	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
i.	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: <ul style="list-style-type: none">- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,- równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,- wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	Aneks 7	Podsumowanie metodyki. Opis hipotezy – superiority/non-inferiority
ii.	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	Aneks 4	W tabelach zawarto kryteria włączania i wykluczania pacjentów w poszczególnych badaniach
iii.	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	Aneks 7	Randomizacja
iv.	charakterystyki grupy osób badanych,	Aneks 5	Wyjściowe dane demograficzne włączonych grup pacjentów
v.	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	Aneks 7	Porównywane interwencje
vi.	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	Aneks 8	Punkty końcowe
vii.	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	Aneks 6	Przyczyny nieukończenia badania przez pacjentów wraz z liczbami i odsetkami
viii.	wskazanie źródeł finansowania badania,	Aneks 7	Udział sponsora badania
f)	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5 Analiza wyników badań pierwotnych	Tabelaryczne i graficzne przedstawienie wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa

			wraz z opisem
	g) informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	Aneks 14	Dane pochodzące ze stron URPL, EMA, FDA, Lareb, Gezondheidsraad i in.
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	Nie dotyczy	Istnieją technologie opcjonalne – opisano je w niniejszym opracowaniu
	Ogólne adnotacje		
	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
9	a) dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo, aneks 2 i 3	Tak
	b) wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	Tak

Spis tabel

Tabela 1. Wskaźnik aktywności WZJG wg Rachmilewita.....	20
Tabela 2. Ocena aktywności choroby w skali Mayo.....	21
Tabela 3. Liczba hospitalizacji z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w 2013 roku wg statystyk JGP.	24
Tabela 4. Liczebność populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	26
Tabela 5. Chorobowość wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.	26
Tabela 6. Zapadalność wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.....	27
Tabela 7. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG.....	33
Tabela 8. Zestawienie zaleceń agencji oceny technologii medycznych dotyczących leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego przy użyciu adalimumabu.....	41
Tabela 9. Porównanie skuteczności leków biologicznych z placebo (terapia indukcyjna).....	65
Tabela 10. Porównanie skuteczności leków biologicznych z placebo (terapia podtrzymująca).....	66
Tabela 11. Wyniki metaanalizy sieciowej.	67
Tabela 12. Porównanie skuteczności leków biologicznych z placebo.	68
Tabela 13. Wyniki metaanalizy - porównanie inhibitorów TNF- α (adalimumab, infliksymab) z grupą kontrolną (placebo, prednizolon, metylprednizolon).....	71
Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego w skali Jadad.	74
Tabela 15. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w 8. tygodniu obserwacji – adalimumab vs placebo.....	78
Tabela 16. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w 8. tygodniu obserwacji – adalimumab vs placebo.	79
Tabela 17. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w 8. tygodniu obserwacji – adalimumab vs placebo.	81
Tabela 18. Odsetek pacjentów z poprawą jakości życia określaną jako co najmniej 16-punktowa poprawa w kwestionariuszu IBDQ w 8. tygodniu obserwacji – adalimumab vs placebo.	82
Tabela 19. Odsetek pacjentów z częściową remisją kliniczną w 8. tygodniu obserwacji – adalimumab vs placebo.....	83
Tabela 20. Odsetek pacjentów z oceną domeny „PGA” ≤ 1 w 8. tygodniu obserwacji – adalimumab vs placebo.....	84
Tabela 21. Odsetek pacjentów z oceną domeny „częstotliwość oddawania stolca” ≤ 1 w 8. tygodniu obserwacji – adalimumab vs placebo.	86
Tabela 22. Odsetek pacjentów z oceną domeny „krwawienia z odbytnicy” ≤ 1 w 8. tygodniu obserwacji – adalimumab vs placebo.	87
Tabela 23. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs placebo.....	89
Tabela 24. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii indukcyjnej – adalimumab vs placebo.....	89
Tabela 25. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane, których związek z leczeniem uznano za co najmniej możliwy – adalimumab vs placebo.	90
Tabela 26. Analiza bezpieczeństwa – ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs placebo.....	90

Tabela 27. Analiza bezpieczeństwa – poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs placebo.....	91
Tabela 28. Analiza bezpieczeństwa – infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs placebo.....	91
Tabela 29. Analiza bezpieczeństwa – poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs placebo.....	92
Tabela 30. Analiza bezpieczeństwa – infekcje oportunistyczne z wyjątkiem gruźlicy zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs placebo.....	93
Tabela 31. Analiza bezpieczeństwa – reakcje w miejscu iniekcji zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs placebo.	93
Tabela 32. Analiza bezpieczeństwa – nowotwory złośliwe odnotowane w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs placebo.	94
Tabela 33. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami TNF- α – adalimumab vs infliksymab.	96
Tabela 34. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami TNF- α – adalimumab vs infliksymab.	96
Tabela 35. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami TNF- α – adalimumab vs infliksymab.....	96
Tabela 36. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w ostatnim tygodniu obserwacji terapii indukcyjnej wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs golimumab.....	98
Tabela 37. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w ostatnim tygodniu obserwacji terapii indukcyjnej wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs golimumab.....	98
Tabela 38. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w ostatnim tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs golimumab.....	99
Tabela 39. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs golimumab.	99
Tabela 40. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii indukcyjnej – adalimumab vs golimumab.	100
Tabela 41. Analiza bezpieczeństwa – poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs golimumab.	100
Tabela 42. Analiza bezpieczeństwa – infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs golimumab.	100
Tabela 43. Analiza bezpieczeństwa – poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs golimumab.	101
Tabela 44. Analiza bezpieczeństwa – reakcje w miejscu iniekcji zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs golimumab.	101
Tabela 45. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w ostatnim tygodniu obserwacji terapii indukcyjnej – adalimumab vs wedolizumab.....	102
Tabela 46. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w ostatnim tygodniu obserwacji terapii indukcyjnej – adalimumab vs wedolizumab.....	103

Tabela 47. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej – adalimumab vs wedolizumab.....	103
Tabela 48. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs wedolizumab.....	103
Tabela 49. Analiza bezpieczeństwa – poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs wedolizumab.....	104
Tabela 50. Analiza bezpieczeństwa – infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs wedolizumab.....	104
Tabela 51. Analiza bezpieczeństwa – poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs wedolizumab.....	104
Tabela 52. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali remisję kliniczną w trakcie trwania leczenia podtrzymującego (ocena w 8. i 52. tygodniu obserwacji) – adalimumab vs placebo.....	107
Tabela 53. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź kliniczną w trakcie trwania leczenia podtrzymującego (ocena w 8. i 52. tygodniu obserwacji) – adalimumab vs placebo.....	108
Tabela 54. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej i które utrzymywało się w trakcie całego okresu leczenia podtrzymującego (ocena w 8. i 52. tygodniu obserwacji) – adalimumab vs placebo.....	108
Tabela 55. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w 52. tygodniu obserwacji – adalimumab vs placebo.....	109
Tabela 56. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w 52. tygodniu obserwacji – adalimumab vs placebo.....	110
Tabela 57. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem zaistniałe w trakcie 52 tygodniowej terapii – adalimumab vs placebo.....	112
Tabela 58. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia podtrzymującego – adalimumab vs placebo.....	112
Tabela 59. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane, których związek z leczeniem uznano za co najmniej możliwy – 52. tygodniowy okres obserwacji - adalimumab vs placebo.....	113
Tabela 60. Analiza bezpieczeństwa – ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie 52 tygodniowej terapii – adalimumab vs placebo.....	114
Tabela 61. Analiza bezpieczeństwa – poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie 52 tygodniowej terapii – adalimumab vs placebo.....	114
Tabela 62. Analiza bezpieczeństwa – infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie 52 tygodniowej terapii – adalimumab vs placebo.....	115
Tabela 63. Analiza bezpieczeństwa – poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie 52 tygodniowej terapii – adalimumab vs placebo.....	115
Tabela 64. Analiza bezpieczeństwa – infekcje oportunistyczne z wyjątkiem gruźlicy zaistniałe w trakcie 52 tygodniowej terapii – adalimumab vs placebo.....	115
Tabela 65. Analiza bezpieczeństwa – reakcje w miejscu iniekcji zaistniałe w trakcie 52 tygodniowej terapii – adalimumab vs placebo.....	115
Tabela 66. Analiza bezpieczeństwa – nowotwory złośliwe odnotowane w trakcie 52 tygodniowej terapii – adalimumab vs placebo.....	116
Tabela 67. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali remisję kliniczną w trakcie trwania leczenia podtrzymującego – adalimumab vs infliksymab.....	117

Tabela 68. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź kliniczną w trakcie trwania leczenia podtrzymującego – adalimumab vs infliksymab.....	117
Tabela 69. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego – adalimumab vs infliksymab.	118
Tabela 70. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego – adalimumab vs infliksymab.....	118
Tabela 71. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej połączonej z leczeniem podtrzymującym – adalimumab vs infliksymab.....	119
Tabela 72. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia podtrzymującego – adalimumab vs infliksymab.....	119
Tabela 73. Analiza bezpieczeństwa – poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej połączonej z leczeniem podtrzymującym – adalimumab vs infliksymab.....	119
Tabela 74. Analiza bezpieczeństwa – infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs infliksymab.	120
Tabela 75. Analiza bezpieczeństwa – poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej połączonej z leczeniem podtrzymującym – adalimumab vs infliksymab.	120
Tabela 76. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali remisję kliniczną w trakcie trwania leczenia podtrzymującego – adalimumab vs golimumab.....	121
Tabela 77. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź kliniczną w trakcie trwania leczenia podtrzymującego – adalimumab vs golimumab.....	122
Tabela 78. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego – adalimumab vs golimumab.	122
Tabela 79. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem zaistniałe w trakcie leczenia podtrzymującego* – adalimumab vs golimumab.	123
Tabela 80. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia podtrzymującego* – adalimumab vs golimumab.	123
Tabela 81. Analiza bezpieczeństwa – poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia podtrzymującego* – adalimumab vs golimumab.	124
Tabela 82. Analiza bezpieczeństwa – infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia podtrzymującego* – adalimumab vs golimumab.	124
Tabela 83. Analiza bezpieczeństwa – poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia podtrzymującego* – adalimumab vs golimumab.	124
Tabela 84. Analiza bezpieczeństwa – reakcje w miejscu iniekcji zaistniałe w trakcie leczenia podtrzymującego* – adalimumab vs golimumab.	125
Tabela 85. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali remisję kliniczną w trakcie trwania leczenia podtrzymującego – adalimumab vs wedolizumab.....	126
Tabela 86. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź kliniczną w trakcie trwania leczenia podtrzymującego – adalimumab vs wedolizumab.....	127
Tabela 87. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego – adalimumab vs wedolizumab.....	127
Tabela 88. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego – adalimumab vs wedolizumab.	127
Tabela 89. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem zaistniałe w trakcie leczenia podtrzymującego* – adalimumab vs wedolizumab.....	128
Tabela 90. Analiza bezpieczeństwa – poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia podtrzymującego* – adalimumab vs wedolizumab.....	128

Tabela 91. Analiza bezpieczeństwa – infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia podtrzymującego* – adalimumab vs wedolizumab.....	129
Tabela 92. Analiza bezpieczeństwa – poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia podtrzymującego* – adalimumab vs wedolizumab.....	129
Tabela 93. Strategia przeszukiwania <i>The Cochrane Library</i> (03.03.2015).....	146
Tabela 94. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) (03.03.2015).....	146
Tabela 95. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) (03.03.2015).....	146
Tabela 96. Strategia przeszukiwania <i>The Cochrane Library</i> (03.03.2015).....	147
Tabela 97. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) (03.03.2015).....	147
Tabela 98. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) (02.03.2015).....	148
Tabela 99. Kryteria włączenia i wyłączenia.....	155
Tabela 100. Wyściowe dane demograficzne.....	162
Tabela 101. Przyczyny nieukończenia badania.....	167
Tabela 102. Podsumowanie metodyki badań.....	173
Tabela 103. Punkty końcowe dotyczące terapii indukcyjnej uwzględnione w badaniach.....	175
Tabela 104. . Punkty końcowe dotyczące leczenia podtrzymującego uwzględnione w badaniach.....	176
Tabela 105. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – infliksymab vs placebo.....	178
Tabela 106. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – infliksymab vs placebo.....	178
Tabela 107. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – infliksymab vs placebo.....	178
Tabela 108. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali remisję kliniczną (ocena w 8., 30. i 54. tygodniu obserwacji) – infliksymab vs placebo.....	179
Tabela 109. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź kliniczną (ocena w 8., 30. i 54. tygodniu obserwacji) – infliksymab vs placebo.....	179
Tabela 110. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w 54. tygodniu obserwacji – infliksymab vs placebo.....	179
Tabela 111. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w 54. tygodniu obserwacji – infliksymab vs placebo.....	179
Tabela 112. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej połączonej z leczeniem podtrzymującym – infliksymab vs placebo.....	179
Tabela 113. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii indukcyjnej połączonej z leczeniem podtrzymującym – infliksymab vs placebo.....	180
Tabela 114. Analiza bezpieczeństwa – poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej połączonej z leczeniem podtrzymującym – infliksymab vs placebo.....	180
Tabela 115. Analiza bezpieczeństwa – infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej połączonej z leczeniem podtrzymującym – infliksymab vs placebo.....	180
Tabela 116. Analiza bezpieczeństwa – poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej połączonej z leczeniem podtrzymującym – infliksymab vs placebo.....	180

Tabela 117. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w 6. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – golimumab vs placebo.	181
Tabela 118. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w 6. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – golimumab vs placebo.	181
Tabela 119. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w 6. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – golimumab vs placebo.	181
Tabela 120. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – golimumab vs placebo.	181
Tabela 121. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii indukcyjnej – golimumab vs placebo.	182
Tabela 122. Analiza bezpieczeństwa – poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – golimumab vs placebo.	182
Tabela 123. Analiza bezpieczeństwa – infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – golimumab vs placebo.	182
Tabela 124. Analiza bezpieczeństwa – poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – golimumab vs placebo.	182
Tabela 125. Analiza bezpieczeństwa – reakcje w miejscu iniekcji zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – golimumab vs placebo.	182
Tabela 126. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali remisję w trakcie całego okresu leczenia podtrzymującego (ocena w 30. i 54. tygodniu leczenia podtrzymującego) – golimumab vs placebo.	183
Tabela 127. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź w trakcie całego okresu leczenia podtrzymującego (ocena w 30. i 54. tygodniu leczenia podtrzymującego) – golimumab vs placebo.	183
Tabela 128. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w 54. tygodniu leczenia podtrzymującego – golimumab vs placebo.	183
Tabela 129. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem zaistniałe w trakcie leczenia podtrzymującego – golimumab vs placebo.	183
Tabela 130. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia podtrzymującego – golimumab vs placebo.	183
Tabela 131. Analiza bezpieczeństwa – poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia podtrzymującego – golimumab vs placebo.	184
Tabela 132. Analiza bezpieczeństwa – infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia podtrzymującego – golimumab vs placebo.	184
Tabela 133. Analiza bezpieczeństwa – poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia podtrzymującego – golimumab vs placebo.	184
Tabela 134. Analiza bezpieczeństwa – reakcje w miejscu iniekcji zaistniałe w trakcie leczenia podtrzymującego – golimumab vs placebo.	184
Tabela 135. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w 6. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – wedolizumab vs placebo.	185
Tabela 136. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w 6. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – wedolizumab vs placebo.	185
Tabela 137. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w 6. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – wedolizumab vs placebo.	185

Tabela 138. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – wedolizumab vs placebo.....	185
Tabela 139. Analiza bezpieczeństwa – poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – wedolizumab vs placebo.	185
Tabela 140. Analiza bezpieczeństwa – infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – wedolizumab vs placebo.	186
Tabela 141. Analiza bezpieczeństwa – poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – wedolizumab vs placebo.....	186
Tabela 142. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali remisję w trakcie całego okresu leczenia podtrzymującego – wedolizumab vs placebo.....	186
Tabela 143. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź w w trakcie całego okresu leczenia podtrzymującego – wedolizumab vs placebo.....	186
Tabela 144. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w 46. tygodniu leczenia podtrzymującego (tj. 52. tygodniu całkowitej obserwacji) – wedolizumab vs placebo.....	186
Tabela 145. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w 46. tygodniu leczenia podtrzymującego (tj. 52. tygodniu całkowitej obserwacji) – wedolizumab vs placebo.....	187
Tabela 146. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem zaistniałe w trakcie leczenia podtrzymującego – wedolizumab vs placebo.....	187
Tabela 147. Analiza bezpieczeństwa – poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia podtrzymującego – golimumab vs placebo.	187
Tabela 148. Analiza bezpieczeństwa – infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia podtrzymującego – golimumab vs placebo.	187
Tabela 149. Analiza bezpieczeństwa – poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia podtrzymującego – golimumab vs placebo.	187
Tabela 150. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health (clinicaltrials.gov).	188
Tabela 151. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia adalimumabem.	195

Spis rycin

Rysunek 1. Selekcja prac pierwotnych włączonych do opracowania (porównanie pośrednie) – diagram QUORUM.....	62
Rysunek 2. Selekcja prac wtórnych włączonych do opracowania – diagram QUORUM.....	63
Rysunek 3. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs placebo.....	79
Rysunek 4. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs placebo.....	79
Rysunek 5. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs placebo.....	80
Rysunek 6. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs placebo.....	80
Rysunek 7. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs placebo.....	81
Rysunek 8. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs placebo.....	82
Rysunek 9. Odsetek pacjentów z poprawą jakości życia określaną jako co najmniej 16-punktowa poprawa w kwestionariuszu IBDQ w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs placebo.....	83
Rysunek 10. Odsetek pacjentów z poprawą jakości życia określaną jako co najmniej 16-punktowa poprawa w kwestionariuszu IBDQ w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs placebo.....	83
Rysunek 11. Odsetek pacjentów z częściową remisją kliniczną w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs placebo.....	84
Rysunek 12. Odsetek pacjentów z częściową remisją kliniczną w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs placebo.....	84
Rysunek 13. Odsetek pacjentów z oceną domeny „PGA” ≤ 1 w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs placebo.....	85
Rysunek 14. Odsetek pacjentów z oceną domeny „PGA” ≤ 1 w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs placebo.....	85
Rysunek 15. Odsetek pacjentów z oceną domeny „częstotliwość oddawania stolca” ≤ 1 w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs placebo.....	86
Rysunek 16. Odsetek pacjentów z oceną domeny „częstotliwość oddawania stolca” ≤ 1 w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs placebo.....	87
Rysunek 17. Odsetek pacjentów z oceną domeny „krwawienia z odbytnicy” ≤ 1 w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs placebo.....	88

Rysunek 18. Odsetek pacjentów z oceną domeny „krwawienia z odbytnicy” ≤ 1 w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs placebo.	88
Rysunek 19. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs placebo.....	89
Rysunek 20. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii indukcyjnej – adalimumab vs placebo.....	90
Rysunek 21. Analiza bezpieczeństwa – poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs placebo.....	91
Rysunek 22. Analiza bezpieczeństwa – infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs placebo.....	92
Rysunek 23. Analiza bezpieczeństwa – poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs placebo.....	92
Rysunek 24. Analiza bezpieczeństwa – infekcje oportunistyczne z wyjątkiem gruźlicy zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs placebo.....	93
Rysunek 25. Analiza bezpieczeństwa – reakcje w miejscu iniekcji zaistniałe w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs placebo.....	94
Rysunek 26. Analiza bezpieczeństwa – nowotwory złośliwe odnotowane w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs placebo.	94
Rysunek 27. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w 52. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs placebo.....	109
Rysunek 28. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w 52. tygodniu obserwacji wśród pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs placebo.	110
Rysunek 29. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w 52. tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs placebo.	111
Rysunek 30. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w 52. tygodniu obserwacji wśród pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs placebo.	111
Rysunek 31. Analiza bezpieczeństwa zdarzenia niepożądane ogółem zaistniałe w trakcie 52 tygodniowej terapii – adalimumab vs placebo.....	112
Rysunek 32. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia podtrzymującego – adalimumab vs placebo.....	113
Rysunek 33. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane, których związek z leczeniem uznano za co najmniej możliwy – 52. tygodniowy okres obserwacji - adalimumab vs placebo.....	113
Rysunek 34. Analiza bezpieczeństwa – poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie 52 tygodniowej terapii – adalimumab vs placebo.....	114

Piśmiennictwo

- ¹ Szczeklik A.(red): Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2010.
- ² Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004;53:1-16.
- ³ Szczeklik A. (red): Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012.
- ⁴ Bezabeh T, Somorjai RL, Smith IC i wsp. The use of 1H magnetic resonance spectroscopy in inflammatory bowel diseases: distinguishing ulcerative colitis from Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:442-8.
- ⁵ Boyko EJ, Koepsell TD, Perera DR, Inui TS. Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smokers. *N Engl J Med* 1987;316:707-10.
- ⁶ Guindi M, Riddell RH. Indeterminate colitis. *J Clin Pathol* 2004;57:1233-44.
- ⁷ Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial . *Br Med J* 1955; 2: 1041 – 8.
- ⁸ Rutgeerts P.: Medical therapy of inflammatory bowel disease. *Digestion*, 1998, 59, 453-469.
- ⁹ Schroeder KW , Tremaine WJ , Ilstrup DM . Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study . *N Engl J Med* 1987 ; 317 : 1625 – 9 .
- ¹⁰ Sutherland LR, Martin F, Greer S, Robinson M, Greenberger N, Saibil F, Martin T, Sparr J, Prokipchuk E, Borgen L. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology* 1987;92:1894–8.
- ¹¹ D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, Lémann M, Marteau P, Rutgeerts P, Schölmerich J, Sutherland LR. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007 Feb;132(2):763-86.
- ¹² Assessment of Ulcerative Colitis Severity – MEDVERSATION.com, <http://www.medversation.com/medversation/hcp/section/PRE/sF3BB1FDF-4076-4256-8588-B70A832C16E1.html>, [dostęp 20.10.2011].
- ¹³ Higgins PD, Schwartz M, Mapili J, Krokos I, Leung J, Zimmermann EM. Patient defined dichotomous end points for remission and clinical improvement in ulcerative colitis. *Gut*. 2005 Jun;54(6):782-8.
- ¹⁴ MayersS, Janowitz HD. The natural history of ulcerative colitis. An analysis of the placebo response. *Am J Gastroenterol* 1989;11:33-7.
- ¹⁵ Kornbluth A, Salomon P, Sacks HS i wsp. Meta-analysis of the effectiveness of current drug therapy of ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1993;16:215-8.

-
- 16 Lotus EV, Silverstein et al. Ulcerative colitis in Olmstead county, Minnesota, 1940-1993: Incidence, prevalence and survival. *Gut* 2000;46:336-43.
- 17 American Gastroenterology Association. The burden of gastrointestinal disease. Chapter 4. Intestinal diseases. 2001:30-5.
- 18 Bartnik W. Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2007; 2 (5)
- 19 National Institute for Health and Clinical Excellence Final scope for the appraisal of adalimumab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis. November 2013
- 20 Główny Urząd Statystyczny, <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2014,3,8.html> [dostęp 16.02.2015].
- 21 Bosques-Padilla, FJ; Sandoval-García, ER; Martínez-Vázquez, MA; Garza-González, E; Maldonado-Garza, HJ; Epidemiología y características clínicas de la colitis ulcerosa crónica idiopática en el noreste de México. *Rev Gastroenterol Mex.*2011; 76 :34-8.
- 22 Stonnington CM, Phillips SF, Melton LJ 3rd, Zinsmeister AR. Chronic ulcerative colitis: incidence and prevalence in a community. *Gut*. 1987 Apr;28(4):402-9.
- 23 Cohen RD, Yu AP, Wu EQ, Xie J, Mulani PM, Chao J. Systematic review: the costs of ulcerative colitis in Western countries. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Apr;31(7):693-707.
- 24 Munkholm P, Langholtz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:699-706.
- 25 Holtmann MH, Galle PR. Current concept of pathophysiological understanding and natural course of ulcerative colitis. *Langenbecks Arch Surg* 2004; 389: 341-9.
- 26 Faubion W, Loftus E, Harmsen W, Zinsmeister A, Sandborn W. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population- based study. *Gastroenterology* 2001; 121: 255-60.
- 27 Truelove S, Witts L. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *BMJ* 1955; ii: 1041-8.
- 28 Ouakaa-Kchaou A, Gargouri D, Elloumi H, Kharrat J, Ghorbel A. Ciclosporin for severe refractory colitis. *Tunis Med*. 2010 Jun;88(6):390-3.
- 29 Aratari A, Papi C, Clemente V, Moretti A, Luchetti R, Koch M, Capurso L, Caprilli R. Colectomy rate in acute severe ulcerative colitis in the infliximab era. *Dig Liver Dis*. 2008 Oct;40(10):821-6.

- ³⁰ Manninen P, Karvonen AL, Huhtala H, et al. The epidemiology of inflammatory bowel diseases in Finland. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:1063–1067.
- ³¹ Stone MA, Mayberry JF, Baker R. Prevalence and management of inflammatory bowel disease: a cross-sectional study from central England. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:1275–1280.
- ³² Saro Gismera C, Riestra Menendez S, Milla Crespo A, et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease. Asturian study in 5 areas (EIICEA). Spain [in Spanish] [see comment]. *An Med Interna* 2003;20:3–9.
- ³³ Azevedo LF, Magro F, Portela F, et al. Estimating the prevalence of inflammatory bowel disease in Portugal using a pharmacoepidemiological approach. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19:499–510.
- ³⁴ Dal Pont E LP, Galliani EA, Cavallaro LG, et al. Inflammatory bowel diseases (IBD) incidence and prevalence in a north east limited area of Italy. *Digestive and Liver Disease*. 2010; Conference: 16th National Congress of Digestive Diseases – Italian Federation of Societies of Digestive Diseases, FISMAD, Verona, Italy.
- ³⁵ Tsianos E, Katsanos K, Christodoulou D, et al. The epidemiological profile of inflammatory bowel disease in different parts of North-West Greece. *Ann Gastroenterol* 2005;18:434–440.
- ³⁶ Juillerat P, Pittet V, Bulliard JL, Guessous I, Antonino AT, Mottet C, Felley C, Vader JP, Michetti P. Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in the Canton of Vaud (Switzerland): A population-based cohort study. *J Crohns Colitis*. 2008 Jun;2(2):131-41.
- ³⁷ Gheorghe C, Pascu O, Gheorghe L, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1153–1159.
- ³⁸ Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases in Veszprem county of Western Hungary between 1977 and 2001 [in Hungarian]. *Orv Hetil* 2003;144: 1819–1827.
- ³⁹ Herrinton LJ, Liu L, Lewis JD, et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a Northern California manager care organization, 1996–2002. *Am J Gastroenterol* 2008;103: 1998–2006.
- ⁴⁰ Chow DKL, Leong RWL, Tsoi KKF, et al. Long-term follow-up of ulcerative colitis in the Chinese population. 2009;3:647–654.
- ⁴¹ Gearry RB, Richardson A, Frampton CMA, et al. High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:936–943.

-
- 42 Vind I, Riis L, Jess T, et al. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003–2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database [see comment]. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1274–1282.
- 43 Romberg-Camps MJ, Hesselink-van de Kruijs MA, Schouten LJ, et al. Inflammatory bowel disease in South Limburg (the Netherlands) 1991–2002: Incidence, diagnostic delay, and seasonal variations in onset and symptoms. *J Crohns Colitis* 2009;3:115–124.
- 44 Bengtson MB, Solberg C, Aamodt G, et al. Familial aggregation in Crohn's disease and ulcerative colitis in a Norwegian population-based cohort followed for ten years. 2009;2:92–99.
- 45 Rubin GP, Hungin AP, Kelly PJ, et al. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1553–1559.
- 46 Salkic NN, Pavlovic-Calic N, Gegic A, et al. Ulcerative colitis in the Tuzla region of Bosnia and Herzegovina between 1995 and 2006: epidemiological and clinical characteristics. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:346–353.
- 47 Sincic BM, Vucelic B, Persic M, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000–2004: a prospective population-based study [see comment]. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:437–444.
- 48 Lopez-Serrano P, Perez-Calle JL, Carrera-Alonso E, et al. Epidemiologic study on the current incidence of inflammatory bowel disease in Madrid. *Rev Esp Enferm Dig* 2009;101:768–772.
- 49 Cottone M, Renda MC, Mattaliano A, et al. Incidence of Crohn's disease and CARD15 mutation in a small township in Sicily. *Eur J Epidemiol* 2006;21:887–892.
- 50 Cachia E, Calleja N, Aakeroy R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in Malta between 1993 and 2005: a retrospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:550–553.
- 51 Tremaine WJ, Sandbom WJ, Lotus EV i wsp. A prospective cohort study of practice guidelines for inflammatory bowel disease. *AM J Gastroenterol* 2001;2401-6.
- 52 Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines In adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *AM J Gastroenterol*;2004:1371-85.
- 53 Paśnik K, Krupa J, Stanowski E. Współczesne poglądy na chirurgiczne leczenie nieswoistych zapalnych chorób jelit. *Pol Merkuriusz Lek* 2004;17(supl.1):44-6.
- 54 Kuśnierz K, Kuśnierz M. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego – kiedy i jak leczymy chirurgicznie? *Pol Przegl Chir* 2003; 75: 615-22.
-

⁵⁵ Mach T, Biesiada G. Choroba Leśniowskiego-Crohna – postępy terapii. *Nowa Klin Gastroenterol* 2003; 10: 41-7.

⁵⁶ <http://j-elita.org.pl/?pid=pages&id=50>

⁵⁷ Bartnik W. Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2007;2 (5).

⁵⁸ Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010 Mar;105(3):501-23; quiz 524. Epub 2010 Jan 12. Erratum in: *Am J Gastroenterol*. 2010 Mar;105(3):500.

⁵⁹ Bitton A, Buie D, Enns R, Feagan BG, Jones JL, Marshall JK, Whittaker S, Griffiths AM, Panaccione R; Canadian Association of Gastroenterology Severe Ulcerative Colitis Consensus Group. Treatment of hospitalized adult patients with severe ulcerative colitis: Toronto consensus statements. *Am J Gastroenterol*. 2012 Feb;107(2):179-94; author reply 195. doi: 10.1038/ajg.2011.386.

⁶⁰ Dignass A, et al, Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management, *Journal of Crohn's and Colitis* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.002>

⁶¹ Ulcerative colitis. Management in adults, children and young people. Dostęp online: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg166/resources/guidance-ulcerative-colitis-pdf>

⁶² NICE technology appraisal guidance. Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy


⁶³<http://gmmmg.nhs.uk/docs/nts/NTS%20Adalimumab%20for%20Ulcerative%20Colitis.pdf#search=%22adalimumab%22>

⁶⁴

https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/800_12_adalimumab_Humira/adalimumab_Humira

⁶⁵ <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-11/adalimumab>

⁶⁶ European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®. <http://www.ema.europa.eu/>; [stan na 02/2014].



⁶⁷ European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade®. <http://www.ema.europa.eu/>; [stan na 02/2014].

⁶⁸ European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade®. <http://www.ema.europa.eu/>; [stan na 02/2014].

⁶⁹ European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvia®. <http://www.ema.europa.eu/>; [stan na 02/2014].

⁷⁰ Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17 (1):1-12.

⁷¹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1997; 50:683-691.

⁷² Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Lucenteforte E, Virgili G, Moja L, Bonovas S. Biological agents for moderately to severely active Ulcerative Colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014 May 20;160(10):704-11. doi: 10.7326/M13-2403.

⁷³ Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, Elmunzer BJ, Saini SD, Vijan S, Waljee AK. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor-alpha agents for the treatment of Ulcerative Colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Apr;39(7):660-71. doi: 10.1111/apt.12644. Epub 2014 Feb 9.

⁷⁴ Thorlund K, Druyts E, Mills EJ, Fedorak RN, Marshall JK. Adalimumab versus infliximab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in adult patients naïve to anti-TNF therapy: an indirect treatment comparison meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2014 Jul 1;8(7):571-81. doi: 10.1016/j.crohns.2014.01.010. Epub 2014 Feb 1.

⁷⁵ Song Y.-N. Zheng P. Efficacy and safety of tumor necrosis factor-(alpha) blockers for Ulcerative Colitis: A systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials. *Journal of Food and Drug Analysis* (2015) 23:1 (1-10). Date of Publication: 1 Mar 2015.

⁷⁶ Yang Z. Ye X.-Q. Zhu Y.-Z. Liu Z. Zou Y. Deng Y. Guo C.-C. Garg S.K. Feng J.-S. Short-term effect and adverse events of adalimumab versus placebo in inducing remission for moderate-to-severe Ulcerative Colitis: A meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* (2015) 8:1 (86-93). Date of Publication: 30 Jan 2015.

⁷⁷ Huang X, Lv B, Jin HF, Zhang S. A meta-analysis of the therapeutic effects of tumor necrosis factor- α blockers on ulcerative colitis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011 Aug;67(8):759-66.

⁷⁸ Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Repici A, Malesci A, Danese S. Adalimumab in ulcerative colitis: hypes and hopes. *Expert Opin Biol Ther.* 2011 Jan;11(1):109-16.

⁷⁹ http://leki.urpl.gov.pl/komunikaty/2008/200807_humira.pdf