



IGNORANTIA NOCET

Rinvoq™ (upadacytynib) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

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

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

Warszawa, 19.05.2023 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

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

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

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

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

W dniu 28.04.2023 r. Analiza kliniczna została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.423.1.9.2023.7.AKP. Pierwotnie analiza została zakończona 12.08.2023 r. W ramach uzupełnienia zaktualizowano przegląd systematyczny dla ocenianej interwencji oraz komparatorów. Zgodnie z uwagami w analizach uwzględniono również informacje z aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego Rinvog™, a także opisane wyniki metaanalizy sieciowej uzupełniono o dwa dodatkowe komparatory (ozanimod i filgotinib), zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 kwietnia 2023 r. w ramach *Programu lekowego B.55*, który obowiązuje od 1 maja 2023 r.

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

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	11
Streszczenie.....	15
1. Cel analizy.....	22
2. Metodyka.....	23
3. Przegląd systematyczny – porównanie bezpośrednie	25
3.1. Źródła danych.....	25
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	26
3.3. Ocena jakości badań	26
3.4. Strategia wyszukiwania	26
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	28
3.6. Badania włączone	31
3.6.1. Opracowania wtórne	34
3.6.2. Badania pierwotne.....	36
3.6.3. Punkty końcowe	42
3.6.4. Ocena jakości informacji	55
3.6.5. Dodatkowe publikacje	60
4. Przegląd systematyczny – porównanie pośrednie (NMA)	61
4.1. Źródła danych.....	61
4.2. Selekcja odnalezionych badań.....	62
4.3. Ocena jakości badań.....	62

4.4. Strategia wyszukiwania	62
4.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	63
4.6. Badania włączone	65
4.6.1. Charakterystyka oraz ocena homogeniczności włączonych badań pierwotnych.....	66
4.6.2. Charakterystyka populacji chorych	70
4.6.3. Charakterystyka badań	75
4.7. Punkty końcowe.....	99
4.8. Ocena jakości informacji	109
4.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	111
4.9.1. Zasady ogólne	111
4.9.2. NMA.....	114
4.10. Ekstrakcja danych	120
4.11. Ocena skuteczności UPA na podstawie porównania z PLC – leczenie indukcyjne	122
4.11.1. Remisja kliniczna.....	123
4.11.2. Poprawa endoskopowa.....	124
4.11.3. Remisja endoskopowa	126
4.11.4. Odpowiedź kliniczna.....	127
4.11.5. Poprawa histologiczno-endoskopowa śluzówki.....	128
4.11.6. Brak parcia na stolec.....	129
4.11.7. Brak bólu brzucha	130
4.11.8. Poprawa histologiczna	131

4.11.9. Wygojenie błony śluzowej.....	133
4.11.10. Jakość życia.....	133
4.12. Ocena skuteczności UPA względem PLC w populacji chorych ogółem – leczenie podtrzymujące	136
4.12.1. Remisja kliniczna.....	137
4.12.2. Poprawa endoskopowa.....	138
4.12.3. Utrzymanie remisji klinicznej.....	138
4.12.4. Remisja kliniczna bez kortykosteroidów	140
4.12.5. Utrzymanie poprawy endoskopowej.....	141
4.12.6. Remisja endoskopowa	142
4.12.7. Utrzymanie odpowiedzi klinicznej	143
4.12.8. Poprawa histologiczno-endoskopowa śluzówki.....	144
4.12.9. Wygojenie błony śluzowej.....	145
4.12.10. Brak parcia na stolec	146
4.12.11. Brak bólu brzucha	147
4.12.12. Jakość życia.....	148
4.13. Ocena skuteczności UPA na podstawie NMA – leczenie indukcyjne	150
4.13.1. Remisja kliniczna.....	151
4.13.2. Odpowiedź kliniczna.....	152
4.13.3. Poprawa endoskopowa.....	153
4.14. Ocena skuteczności UPA na podstawie NMA – leczenie podtrzymujące.....	155
4.14.1. Remisja kliniczna.....	156

4.14.2. Odpowiedź kliniczna.....	157
4.14.3. Poprawa endoskopowa.....	159
4.15. Ocena bezpieczeństwa UPA na podstawie porównania z PLC – leczenie indukcyjne.....	161
4.15.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	161
4.15.2. Zgony.....	163
4.15.3. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.....	164
4.15.4. Zdarzenia niepożądane.....	169
4.16. Ocena bezpieczeństwa UPA względem PLC –leczenie podtrzymujące.....	172
4.16.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	173
4.16.2. Zgony.....	174
4.16.3. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.....	175
4.16.4. Zdarzenia niepożądane.....	179
4.17. Ocena bezpieczeństwa UPA na podstawie NMA – leczenie indukcyjne	183
4.17.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane	184
4.17.2. Ciężkie zakażenia	184
4.17.3. Zdarzenia niepożądane.....	185
4.17.4. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	185
4.18. Ocena bezpieczeństwa UPA na podstawie NMA – leczenie podtrzymujące.....	186
4.18.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane	187
4.18.2. Ciężkie zakażenia	188
4.18.3. Zdarzenia niepożądane.....	189

4.18.4. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	190
4.19. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	191
4.19.1. Ocena na podstawie dokumentu ChPL Rinvog™	191
4.20. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	192
4.20.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	193
4.20.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA	203
4.20.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports	208
4.20.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC	210
5. Ograniczenia	212
6. Podsumowanie i wnioski końcowe	214
7. Dyskusja	225
8. Załączniki	229
8.1. Diagramy PRISMA – aktualizacja <i>NMA 2022</i>	229
8.2. Dane wejściowe do NMA – skuteczność, leczenie indukcyjne	233
8.3. Dane wejściowe do NMA – skuteczność, leczenie podtrzymujące	236
8.4. Dane wejściowe do NMA – bezpieczeństwo	238
8.5. Skumulowane wyniki dla remisji klinicznej-odpowiedzi klinicznej oraz odpowiedzi klinicznej-poprawy endoskopowej	242
8.6. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	243
8.7. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	245
8.8. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	249
8.9. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	251

8.10. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	260
8.11. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	264
8.11.1. Badanie <i>U-ACHIEVE 2 i 3</i> oraz <i>U-ACCOMPLISH</i>	264
8.11.2. Badanie <i>U-ACHIEVE 1</i>	270
8.12. Wyniki dotyczące skuteczności c.d. – okres leczenia indukcyjnego oraz okres leczenia podtrzymującego.....	275
8.12.1. Remisja kliniczna – wyniki z uwzględnieniem podziału na podgrupy chorych	276
8.12.2. Remisja kliniczna (częściowy i całkowity wynik w skali Mayo).....	280
8.12.3. Zmiana wyniku hs-CRP względem wartości początkowej	281
8.12.4. Kalprotektyna w kale <150 mg/kg.....	282
8.12.5. Zmiana zawartości kalprotektyny w kale w tygodniu 8. oraz 52. względem wartości początkowej.....	282
8.12.6. Wyniki SFS=0, RBS=0 oraz wynik w podskali endoskopowej ≤1 w tygodniu 8. i 52.	283
8.12.7. Zmiana wyniku w całkowitej skali Mayo względem wartości początkowej	284
8.12.8. Odpowiedź kliniczna (częściowy wynik w skali Mayo)	285
8.13. Wyniki analizy post hoc – badanie <i>U-ACHIEVE 1</i>	285
8.13.1. Remisja kliniczna.....	286
8.13.2. Poprawa endoskopowa.....	289
8.13.3. Brak parcia na stolec.....	289
8.13.4. Brak bólu brzucha	291
8.13.5. Jakość życia	294

8.14. Profil bezpieczeństwa w badaniu <i>U-ACHIEVE 1</i>	295
8.15. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	299
8.16. Skale oceny jakości badań.....	310
8.17. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	314
8.18. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	315
9. Spis tabel	317
10. Spis rysunków.....	325
11. Bibliografia.....	329

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
5-ASA	kwas 5-aminosalicylowy
6-MP	6-merkaptopuryna
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ACG	ang. <i>American College of Gastroenterology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
ADA	adalimumab
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AESI	ang. <i>adverse events of special interest</i> – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowane
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AIBD	ang. <i>Annual Advances in Inflammatory Bowel Diseases</i> – konferencja dotycząca osiągnięć w leczeniu chorób zapalnych jelit
ALC	ang. <i>absolute lymphocyte count</i> – bezwzględna liczba limfocytów
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
AUEGW	ang. <i>Annual United European Gastroenterology Week</i> – konferencja organizowana przez stowarzyszenie europejskich gastroenterologów
AZA	azatiopryna
b/d	brak danych
BID	łac. <i>bis in die</i> – dwa razy dziennie
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
CER	certolizumab
ChLC	Choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CM	ang. <i>Cryptococcal meningitis</i> – kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
CrI	ang. <i>credible interval</i> – przedział wiarygodności
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
CYP3A4	Cytochrom CYP3A4
DDW	ang. <i>Digestive Disease Week</i> – Konferencja Naukowa Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego
DIC	ang. <i>deviance information criterion</i> – kryterium informacji o odchyleniu
ECCO	ang. <i>European Crohn's and Colitis Organisation</i> – Europejska Organizacja Choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego

Skrót	Rozwinięcie
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
EST	estrasmiod
EQ-5D	ang. <i>Euro-QoL-5D</i> – kwestionariusz służący do oceny ogólnej jakości życia chorego
ESS	ang. <i>effective sample size</i> – efektywna wielkość próby
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FEV1	ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa
FIL	filgotynib
FVC	ang. <i>forced vital capacity</i> – natężona pojemność życiowa
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	górną granicę normy
GGT	gamma-glutamylotransferaza
GKS	glikokortykosteroidy
GOL	golimumab
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
i.v.	ang. <i>intravascular</i> – dożylnie
IgG	immunoglobulina G
INF	infliksymab
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp międzykwartyłowy
IS	istotność statystyczna
it	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
IVRS	ang. <i>Interactive Voice Response System</i> – interaktywny system odpowiedzi głosowych
IWRS	ang. <i>interactive web response system</i> – interaktywny system odpowiedzi sieciowej
IxRS	ang. <i>centralized interactive voice- and Web-based activated response system</i> – scentralizowany interaktywny, głosowy i internetowy system odpowiedzi aktywowanych
JCV	ang. <i>John Cunningham virus</i> – wirus Johna Cunninghama
kw	ang. <i>keywords</i> – słowa kluczowe
LS	ang. <i>least squares mean</i> – średnia najmniejszych kwadratów
LSMD	ang. <i>least squares mean difference</i> – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów
m.c.	masa ciała
MACE	ang. <i>major adverse cardiac event</i> – ciężki niepożądane zdarzenie sercowe
MAdCAM-1	białko MAdCAM-1
MAO	ang. <i>monoamine oxidase</i> – monoaminooksydaza
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna różnica istotna klinicznie
MCS	ang. <i>Mental Component Summary</i> – Sumaryczny Komponent Zdrowia Psychicznego
MCSE	ang. <i>Monte Carlo standard error</i> – estymacja błędów standardowego Monte Carlo
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
mITT	ang. <i>modified intention-to-treat</i> – zmodyfikowana populacja ITT

Skrót	Rozwinięcie
MTX	metotreksat
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NAT	natalizumab
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa
NNH	ang. <i>number needed to harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed to treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NYHAC	ang. <i>New York Heart Association Class</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OBS	okres obserwacji
OIBD	ang. <i>International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases</i> – Międzynarodowa Organizacja Badań nad Zapaleniem Jelit
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PCR	ang. <i>polymerase chain reaction</i> – reakcja łańcuchowa polimerazy
PCS	ang. <i>Physical Component Summary</i> – Sumaryczny Komponent Fizyczny
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PML	ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i> – postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa
PRES	ang. <i>posterior reversible encephalopathy syndrome</i> – zespół odwracalnej tylnej encefalopatii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PUCAI	ang. <i>Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index</i> – pediatryczny współczynnik aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
PUVA	ang. <i>Psoralen Ultra-Violet A</i> – metoda fotochemioterapii
Q12W	co 12 tygodni
Q2W	co 2 tygodnie
Q4W	co 4 tygodnie
Q8W	co 8 tygodni
QD	raz dziennie
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne

Skrót	Rozwinięcie
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnie
S1P	ang. <i>sphingosine 1-phosphate receptor</i> –receptor S1P
SAE	ang. <i>serious adverse event</i> – ciężkie zdarzenia niepożądane
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SF-36	ang. <i>36-Item Short Form Health Survey</i> – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia
SM	ang. <i>multiple sclerosis</i> – stwardnienie rozsiane
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – czynnik martwicy nowotworu alfa
TOF	tofacytynib
UCSS	ang. <i>Ulcerative colitis symptom score</i> – skala objawów wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
UPA	upadacytynib
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UST	ustekinumab
VTE	ang. <i>venous thromboembolism</i> – żylna choroba zakrzepowo – zatorowa
VZV	ang. <i>Varicella zoster virus</i> – wirus ospy wietrznej i półpaśca
WED	wedolizumab
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego
β-hCG	ang. <i>serum beta-human chorionic gonadotropin</i> – ludzka beta gonadotropina kosmówkowa

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Rinvoq™ (upadacytyrib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.3.

POPULACJA

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego stanowi chorobę przewlekłą, która jest najczęściej występującą jednostką chorobową wśród grupy chorób zapalnych przewodu pokarmowego. Wśród najważniejszych cech charakterystycznych tego schorzenia można wymienić deregulację odpowiedzi immunologicznej i przewlekły stan zapalny w obrębie błony śluzowej jelita grubego. Obraz kliniczny może różnić się w zależności od stopnia nasilenia choroby, a także rozległości zmian chorobowych.

Populację docelową stanowią dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego spełniający kryteria włączenia do *Programu Lekowego B.55*.

Do *Programu Lekowego B.55* kwalifikują się chorzy z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:

- z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) (ocena >6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥18 r.ż. albo ocena ≥65 punktów w skali PUCAL u osób w wieku <18 r.ż.) lub
- nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) lub
- mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA).

Komentarz: w pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia.

W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.

INTERWENCJA

Upadacytyrib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinaz janusowych (JAK). JAK są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym odpowiedziach zapalnych, hematopoezie i nadzorze immunologicznym. Rodzina enzymów JAK składa się z czterech enzymów: JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2, które działając w parach fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT). Ta reakcja fosforylacji, z kolei, moduluje ekspresję genów i funkcjonowanie komórki. JAK1 odgrywa ważną rolę w przekazywaniu sygnałów dla cytokin prozapalnych, JAK2 odgrywa ważną rolę w dojrzewaniu czerwonych krwinek, a sygnały przekazywane przez JAK3 odgrywają rolę w nadzorze immunologicznym i funkcjonowaniu limfocytów.

	<p><u>Dawkowanie</u></p> <p><i>Dawka indukcyjna</i></p> <p>Zalecana dawka indukcyjna upadacytynibu wynosi 45 mg raz na dobę przez 8 tygodni. U chorych, którzy nie osiągnęli odpowiedniej korzyści terapeutycznej do tygodnia 8, upadacytynib w dawce 45 mg raz na dobę można kontynuować przez dodatkowe 8 tygodni. Upadacytynib należy odstawić u każdego chorego, który nie wykazuje dowodów korzyści terapeutycznej do tygodnia 16.</p> <p><i>Dawka podtrzymująca</i></p> <p>Zalecana dawka podtrzymująca upadacytynibu wynosi 15 mg lub 30 mg raz na dobę, w zależności od stopnia zaawansowania choroby u danego chorego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dawka 30 mg raz na dobę może być odpowiednia u niektórych chorych, u których występuje duże obciążenie chorobami lub którzy wymagają 16-tygodniowego leczenia indukcyjnego. • dawka 30 mg raz na dobę może być odpowiednia u chorych, którzy nie wykazują wystarczającej korzyści terapeutycznej z dawki 15 mg raz na dobę. • należy rozważyć zastosowanie najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej. <p>U chorych w wieku ≥ 65 lat zalecana dawka wynosi 15 mg raz na dobę. U chorych odpowiadających na leczenie upadacytynibem dawkę kortykosteroidów można zmniejszyć i/lub odstawić zgodnie ze standardem opieki.</p>
<p>KOMPARATOR</p>	<p>Leki finansowane w ramach <i>Programu lekowego</i> dotyczącego leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w dawce zgodnej z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego</i>:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) infliksymab (INF); 2) wedolizumab (WED); 3) tofacytynib (TOF); 4) ustekinumab (UST); <p>W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.</p> <p>W ramach uzupełnienia analizy jako dwa dodatkowe komparatory (w dawce zgodnej z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego</i>) uwzględniono również:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ozanimod (OZA); 2) filgotinib (FIL).
<p>PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p><u>Porównanie bezpośrednie:</u></p> <p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna; • poprawa endoskopowa; • remisja endoskopowa; • odpowiedź kliniczna; • histologiczno-endoskopowa poprawa stanu śluzówki; • brak parcia na stolec; • brak bólu brzucha; • poprawa histologiczna; • wygojenie błony śluzowej; • utrzymanie remisji klinicznej; • remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów; • utrzymanie poprawy endoskopowej; • utrzymanie odpowiedzi klinicznej; • profil bezpieczeństwa. <p><u>Porównanie pośrednie (NMA):</u></p> <p>Punkty końcowe kluczowe do porównania skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji i komparatorów tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna; • odpowiedź kliniczna; • poprawa endoskopowa; • profil bezpieczeństwa.

METODYKA

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

BADANIA

W ramach analizy włączono 4 przeglądy systematyczne (*Burr 2021*, *Kerschbaumer 2020*, *Ma 2019b* oraz *Lasa 2021*).

Celem wszystkich odnalezionych przeglądów systematycznych była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia NZJ (WZJG i/lub ChL-C) lub innych chorób zapalnych o podłożu immunologicznym z wykorzystaniem terapii biologicznych, terapii małocząsteczkowych oraz inhibitorów JAK.

We wszystkich odnalezionych publikacjach zawarte zostały wyniki z badania *U-ACHIEVE*, dodatkowo w publikacji *Burr 2021* oraz *Lasa 2021* zawarto wyniki dla badania *U-ACCOMPLISH*, natomiast w publikacji *Ma 2019b* zawarto również wyniki pochodzące z badania *CELEST-Induction* (dotyczy ono jednak UPA w dawkach niezgodnych z ChPL Rinvoq™).

W ramach aktualizacji analiz odnaleziono 4 kolejne przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia: *Din 202*, *Gialouri 2022*, *Panaccione 2023* oraz *Attauabi 2023*. We wszystkich odnalezionych publikacjach zawarte zostały wyniki z badania *U-ACHIEVE*, dodatkowo w publikacji *Panaccione 2023* oraz *Attauabi 2023* zawarto wyniki dla badania *U-ACCOMPLISH*.

Porównanie bezpośrednie

Badania pierwotne dla UPA włączone do analizy

Badania randomizowane, podwójnie zaślepione, fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo UPA względem PLC w okresie leczenia indukcyjnego (okres obserwacji 8 tyg.):

- badanie *U-ACHIEVE 2*;
- badanie *U-ACCOMPLISH*.

Wyniki analizy uzupełniono również danymi pochodzącymi z badania *U-ACHIEVE 1* (publikacja *Sandborn 2020*) oraz wyników analizy *post-hoc* badania *U-ACHIEVE 1* przedstawionych w publikacji *Ghosh 2021* obejmujących okres leczenia indukcyjnego.

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo UPA względem PLC w okresie leczenia podtrzymującego (okres obserwacji 52 tyg.):

- badanie *U-ACHIEVE 3*.

Porównanie pośrednie (NMA)

W wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących badaną interwencję z wybranymi komparatorami. W związku z tym zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego. W przebiegu realizacji projektu otrzymano od Wnioskodawcy metaanalizę sieciową *NMA 2022*.

Wyniki otrzymanej metaanalizy sieciowej obejmowały porównania UPA względem leków zdefiniowanych jako komparatory (UST, TOF, WED oraz INF). Biorąc pod uwagę, że założenia otrzymanej analizy były zgodne z założeniami przyjętymi w niniejszej analizie, a przeprowadzona aktualizacja przeglądu nie ujawniła nowych badań spełniających kryteria włączenia, zdecydowano o zaimplementowaniu wyników ww. NMA do niniejszego raportu.

Uzupełniający przegląd dla ozanimodu i filgotinibu również nie ujawnił nowych badań spełniających kryteria włączenia, w związku z tym wyniki dla dodatkowych komparatorów również uwzględniono z danych pochodzących z *NMA 2022* otrzymanych od Wnioskodawcy.

W NMA analizę oceny skuteczności przeprowadzono dla dwóch podgrup chorych:

SKUTECZNOŚĆ

- bez poprzedniego leczenia biologicznego (ang. *biologic naïve*)
- po leczeniu biologicznym (ang. *biologic exposed*)

Wyniki dla leczenia indukcyjnego w poszczególnych badaniach obejmują okres obserwacji od 6 do 10 tygodni (przyjęto punkt czasowy najbliższy 8 tygodniom), a dla leczenia podtrzymującego – od 40 do 54 tygodni (przyjęto punkt czasowy najbliższy 52 tygodniom).

W NMA uwzględniono 3 badania dla UPA (*U-ACHIEVE 2*, *U-ACCOMPLISH*, *U-ACHIEVE 3*) oraz 14 badań dla komparatorów (INF, WED, TOF, UST, OZA oraz FIL).

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej odnalezione na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (*ChLP Rinvoq™*, *FDA 2022*, baz *ADRReports 2023* i *WHO UMC 2023*).

Porównanie bezpośrednie UPA vs PLC

Leczenie indukcyjne

Istotną statystycznie przewagę UPA względem PLC odnotowano dla wszystkich analizowanych w badaniach *U-ACHIEVE 2* i *U-ACCOMPLISH* punktów końcowych. Oznacza to, że UPA 45 mg jest skuteczniejszy w porównaniu względem PLC w odniesieniu do odsetków chorych, u których odnotowano:

- remisję kliniczną (pierwszorzędowy punkt końcowy);
- poprawę endoskopową ;
- remisję endoskopową ;
- odpowiedź kliniczną (wg 3-składnikowej skali Mayo);
- wygojenie błony śluzowej;
- poprawę histologiczno-endoskopową śluzówki;
- brak parcia na stolec;
- brak bólu brzucha;
- poprawę histologiczną.

Co więcej, u chorych poddanych terapii UPA w porównaniu do PLC wykazano korzystny wpływ na poprawę wyniku w kwestionariuszu FACIT-F oraz IBDQ.

W badaniu *U-ACHIEVE 1* również wykazano, że różnice między grupami były istotne statystycznie we wszystkich analizowanych punktach końcowych i wskazywały na korzyść interwencji badanej.

Leczenie podtrzymujące

Istotną statystycznie przewagę UPA względem PLC odnotowano dla wszystkich analizowanych punktów końcowych ocenianych na podstawie badania *U-ACHIEVE 3*, co oznacza przewagę UPA nad PLC w zakresie odsetków chorych, u których odnotowano:

- remisję kliniczną (pierwszorzędowy punkt końcowy);
- poprawę endoskopową;
- utrzymanie remisji klinicznej;
- remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- utrzymanie poprawy endoskopowej;
- remisję endoskopową;
- utrzymanie odpowiedzi klinicznej;
- poprawę histologiczno-endoskopową śluzówki;
- wygojenie błony śluzowej;
- brak parcia na stolec;
- brak bólu brzucha.

Wysoka skuteczność UPA w porównaniu względem PLC została również wykazana w zakresie poprawy jakości życia ocenianej na podstawie wyników kwestionariuszy FACIT-F oraz IBDQ.

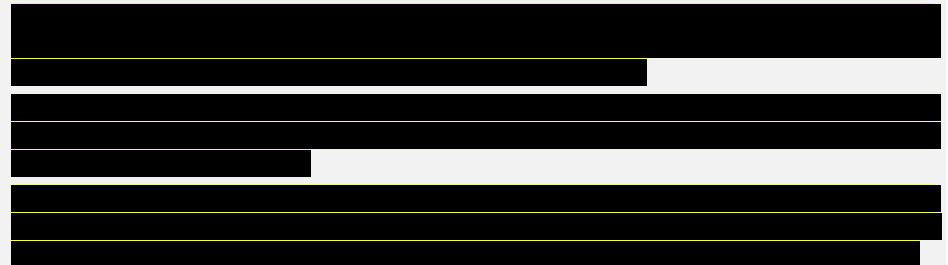
Dotychczas głównym celem terapeutycznym było leczenie objawów choroby. W ostatnim czasie nastąpiła zmiana podejścia w zakresie optymalnego celu terapeutycznego w postaci wygojenia błony śluzowej, które wiąże się z poprawą wyników, w tym zwiększoną długotrwałą remisją, zmniejszoną liczbą hospitalizacji i zmniejszoną częstością zabiegów chirurgicznych. Wyniki powyższych badań wskazują, że chorzy otrzymujący upadacytynib uzyskują utrzymujące się w długim okresie czasu

wyniki remisji i wygojenia błony śluzowej, które świadczą o wysokiej korzyści klinicznej wynikającej ze stosowania upadacytynibu.

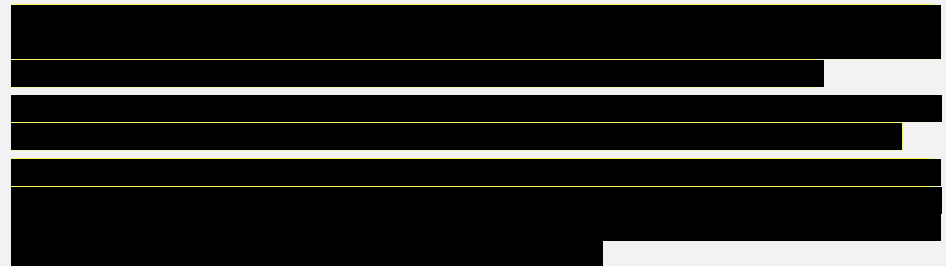
Porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa) UPA vs INF, WED, UST, TOF, OZA i FIL

Leczenie indukcyjne

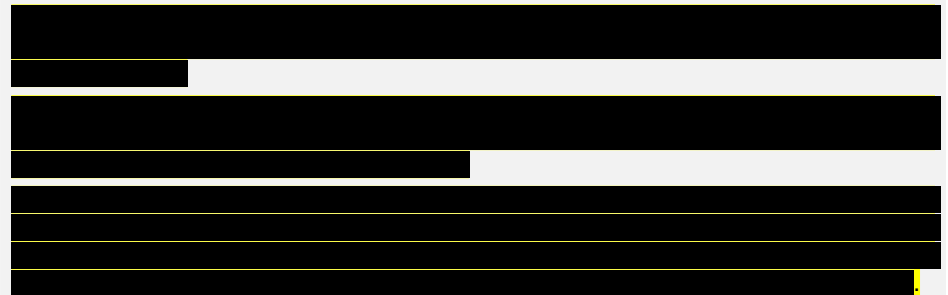
Remisja kliniczna:



Odpowiedź kliniczna:

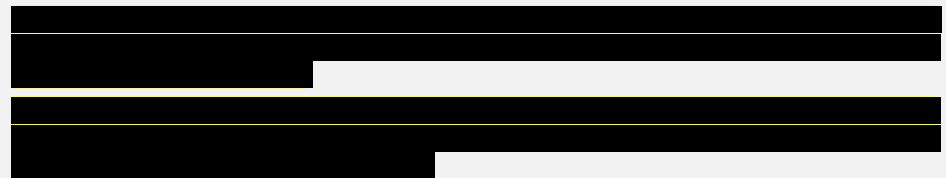


Poprawa endoskopowa:

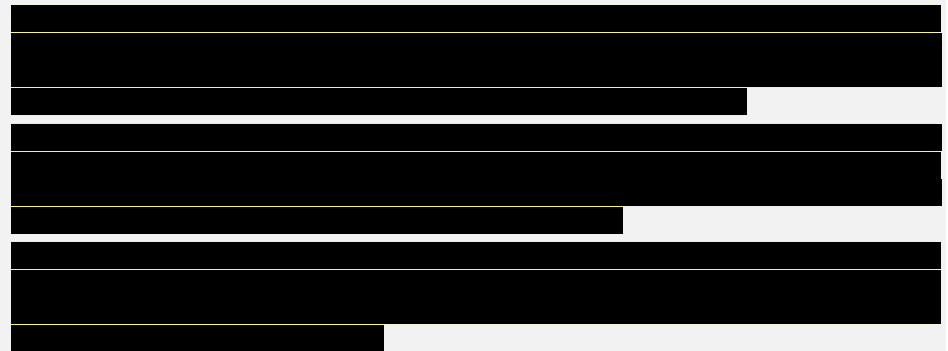


Leczenie podtrzymujące

Remisja kliniczna:



Odpowiedź kliniczna:



	<p>Poprawa endoskopowa:</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>Analiza danych uwzględniająca relacje pomiędzy częstością występowania odpowiedzi i remisji klinicznej oraz odpowiedzi i poprawy endoskopowej wykazała, że upadacytynib spośród wszystkich analizowanych substancji jest lekiem o najwyższej skuteczności klinicznej. Należy dodatkowo podkreślić fakt, że uzyskane wyniki są korzystne niezależnie od wcześniejszego zastosowania bądź braku zastosowania leczenia biologicznego.</p>
<p>BEZPIECZEŃSTWO</p>	<p>Porównanie bezpośrednie UPA vs PLC</p> <p><u>Leczenie indukcyjne (wyniki podane odpowiednio dla badania U-ACHIEVE 2 i U-ACCOMPLISH):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w obu badaniach nie raportowano przypadków zgonu; • we wszystkich grupach odnotowano zbliżoną częstość występowania SAE; • w przypadku AE prowadzących do przerwania leczenia różnica pomiędzy grupą UPA vs PLC była znamienna statystycznie na korzyść UPA; • częstość występowania AE ogółem była zbliżona we wszystkich grupach jedynie w przypadku badania U-ACCOMPLISH różnica była znamienna statystycznie w na korzyść komparatora); • do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania należały zdarzenia z kategorii zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń wątroby i dróg żółciowych oraz zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych. <p><u>Leczenie podtrzymujące (U-ACHIEVE 3):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nie raportowano przypadków zgonu; • SAE odnotowano częściej w grupie PLC niż w grupach leczonych UPA. W przypadku dawki UPA 15 mg różnica była istotna statystycznie na korzyść interwencji badanej; • AE prowadzące do przerwania leczenia odnotowano częściej w grupie PLC. W przypadku dawki UPA 15 mg różnica była istotna statystycznie na korzyść interwencji badanej; • AE ogółem odnotowano u zbliżonego odsetka chorych we wszystkich grupach; • do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania należały ciężkie zakażenia oraz zdarzenia z kategorii zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń wątroby i dróg żółciowych i zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych. <p>Porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa) UPA vs INF, WED, UST, TOF, OZA i FIL</p> <p>W przypadku leczenia indukcyjnego i podtrzymującego w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zakażeń, zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia wykazano brak różnic między upadacytynibem a komparatorami.</p>
<p>OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA</p>	<p>Stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Rinvoq™ w leczeniu dorosłych chorych z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, brak odpowiedzi lub nietolerancja konwencjonalnej terapii lub leków biologicznych oceniono jako pozytywny.</p>
<p>DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p>	<p>Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRRReports, czy WHO UMC dokumencie FDA oraz dokumentach EMA określono jako spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż terapia upadacytynibem związana jest z możliwością wystąpienia: zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej.</p>

WNIOSEK

Wyniki metaanalizy sieciowej potwierdzają wyższą korzyść kliniczną w porównaniu ze wszystkimi lekami stosowanymi aktualnie w ramach *Programu lekowego* wynikającą z zastosowania upadacytynibu u dorosłych chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Również analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, iż stosowanie UPA wiąże się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i dobrą tolerancją leczenia. Dodatkowo dane pochodzące ze źródeł takich jak EMA, FDA czy WHO wskazują na pozytywny stosunek korzyści do ryzyka.

Biorąc pod uwagę przewlekły i postępujący charakter choroby, w przebiegu, której dochodzi do rozwinięcia wyniszczających objawów znacząco obniżających jakość życia, stwierdzono, iż uzyskane wyniki wskazują na istotne klinicznie korzyści płynące z zastosowania upadacytynibu w praktyce klinicznej i można go uznać za wysoce skuteczną metodę leczenia chorych na WZJG. Szczególną uwagę należy zwrócić na wskazywany przez ekspertów klinicznych oczekiwany efekt zdrowotny w postaci wygojenia śluzówki jelit. Zgromadzone w ramach niniejszej analizy dane w sposób jednoznaczny świadczą o wysokiej skuteczności UPA również w tym zakresie.

W związku z powyższym, na podstawie uzyskanych wyników potwierdzających wysoką skuteczność upadacytynibu w porównaniu z czterema komparatorami będącymi obecnie jedynymi terapiami refundowanymi w ramach Programu lekowego B.55 i korzystny profil bezpieczeństwa stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego Rinvoq™ w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w ramach programu lekowego B.55. „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.

1. Cel analizy

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

2. Metodyka

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

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

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.3.

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

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

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

3. Przegląd systematyczny – porównanie bezpośrednie

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

3.1. Źródła danych

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

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

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa upadacytynibu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹ (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

¹ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

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

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

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2022].

W załączniku 8.16 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

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

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase i Medline zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także

deskryptor tn – nazwa handlowa. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase i Medline zastosowano dodatkowo deskryptor [embase OR medline]/lim. W bazie The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *All text*).

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

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

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla upadacytynibu w leczeniu WZJG, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 8.7. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 8.8.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

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

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

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego. tj. chorzy z rozpoznaną umiarkowaną lub ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną (CsA) jest niewskazane lub przeciwwskazane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) lub • nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub • z przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub • z utratą odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA). <p>Komentarz: w pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia.</p>	<p>Populacja inna niż w kryteriach włączenia, np. chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, którzy nie byli wcześniej leczeni.</p>

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.	
Interwencja	<p>Produkt leczniczy Rinvoq™ stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p><i>Dawka indukcyjna</i></p> <p>Zalecana dawka indukcyjna upadacytynibu wynosi 45 mg raz na dobę przez 8 tygodni. U chorych, którzy nie osiągnęli odpowiedniej korzyści terapeutycznej do tygodnia 8, upadacytynib w dawce 45 mg raz na dobę można kontynuować przez dodatkowe 8 tygodni. Upadacytynib należy odstawić u każdego chorego, który nie wykazuje dowodów korzyści terapeutycznej do tygodnia 16.</p> <p><i>Dawka podtrzymująca</i></p> <p>Zalecana dawka podtrzymująca upadacytynibu wynosi 15 mg lub 30 mg raz na dobę, w zależności od stopnia zaawansowania choroby u danego chorego:</p> <ul style="list-style-type: none"> dawka 30 mg raz na dobę może być odpowiednia u niektórych chorych, u których występuje duże obciążenie chorobami lub którzy wymagają 16-tygodniowego leczenia indukcyjnego. dawka 30 mg raz na dobę może być odpowiednia u chorych, którzy nie wykazują wystarczającej korzyści terapeutycznej z dawki 15 mg raz na dobę. należy rozważyć zastosowanie najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej. <p>U chorych w wieku ≥ 65 lat zalecana dawka wynosi 15 mg raz na dobę. U chorych odpowiadających na leczenie upadacytynibem dawkę kortykosteroidów można zmniejszyć i/lub odstawić zgodnie ze standardem opieki.</p>	Inna niż produkt leczniczy Rinvoq™.
Komparatory	<p>Leki finansowane w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla poszczególnych substancji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) infliksymab (INF); 2) wedolizumab (WED); 3) tofacytynib (TOF); 4) ustekinumab (UST); 5) ozanimod (OZA); 6) filgotinib (FIL). <p>W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.</p>	Inne niż wymienione.
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> remisja kliniczna; odpowiedź kliniczna; remisja histologiczna; wygojenie błony śluzowej; poprawa endoskopowa; trwała remisja kliniczna; 	Punkty końcowe niezgodne z założonymi, między innymi dotyczące farmakokinetyki oraz farmakodynamiki.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów; utrzymanie remisji klinicznej; czas do nawrotu choroby; zmiana wyniku w skali Mayo; jakość życia; profil bezpieczeństwa. 	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). ²	Publikacje wtórne takie jak przeglądy niesystematyczne oraz opracowania pogładowe, a także badania pierwotne takie jak opisy przypadków.
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie	
	Publikacje pełnotekstowe Komentarz: Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Publikacje nieopublikowane w pełnym tekście.
Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.

² kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 182 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

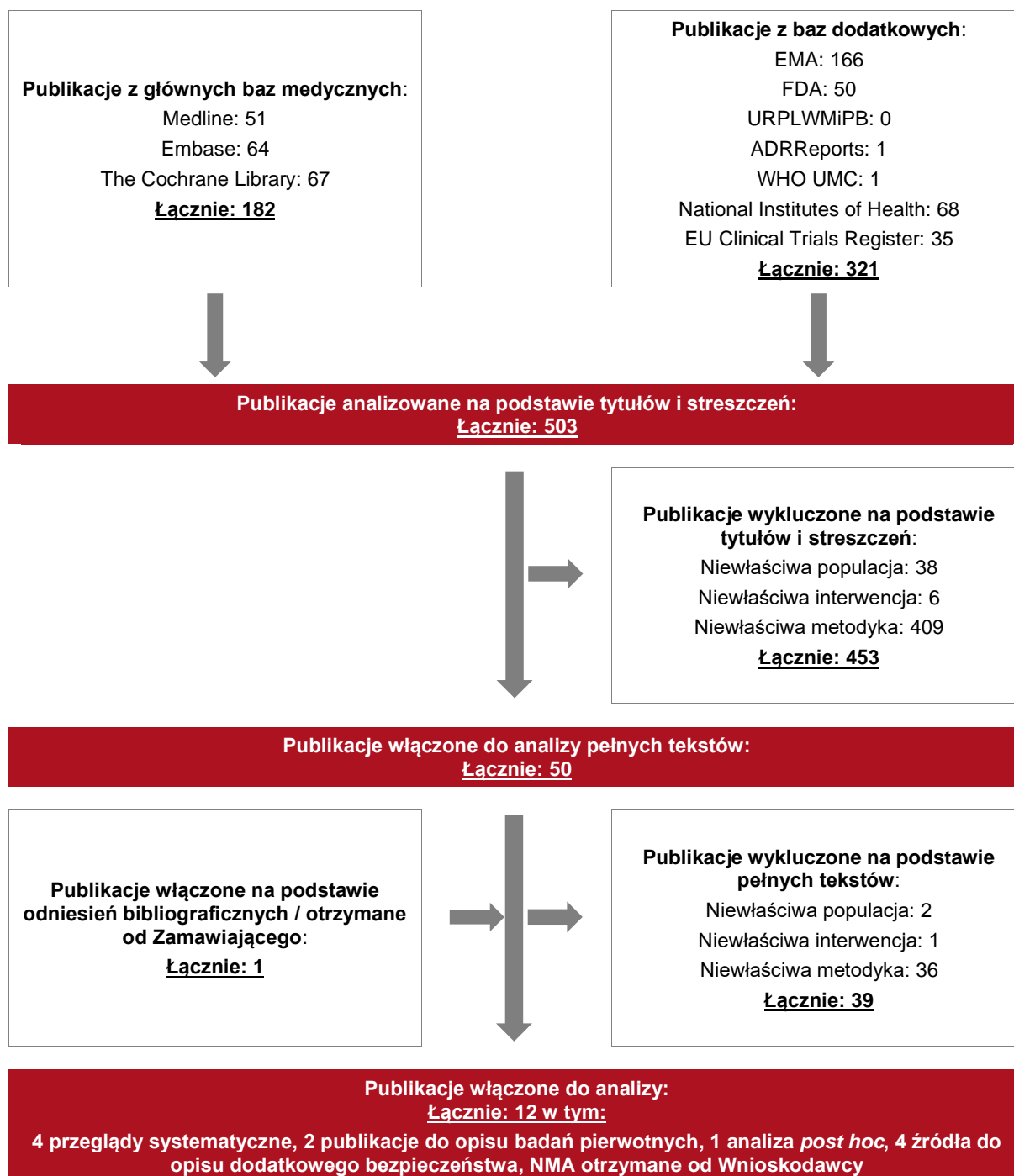
- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 50 publikacje;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 166 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord (dla nazwy handlowej);
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord (dla nazwy handlowej).

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 13 publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA³ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 8.15.

³ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (data wyszukiwania: 08.06.2022 r.)



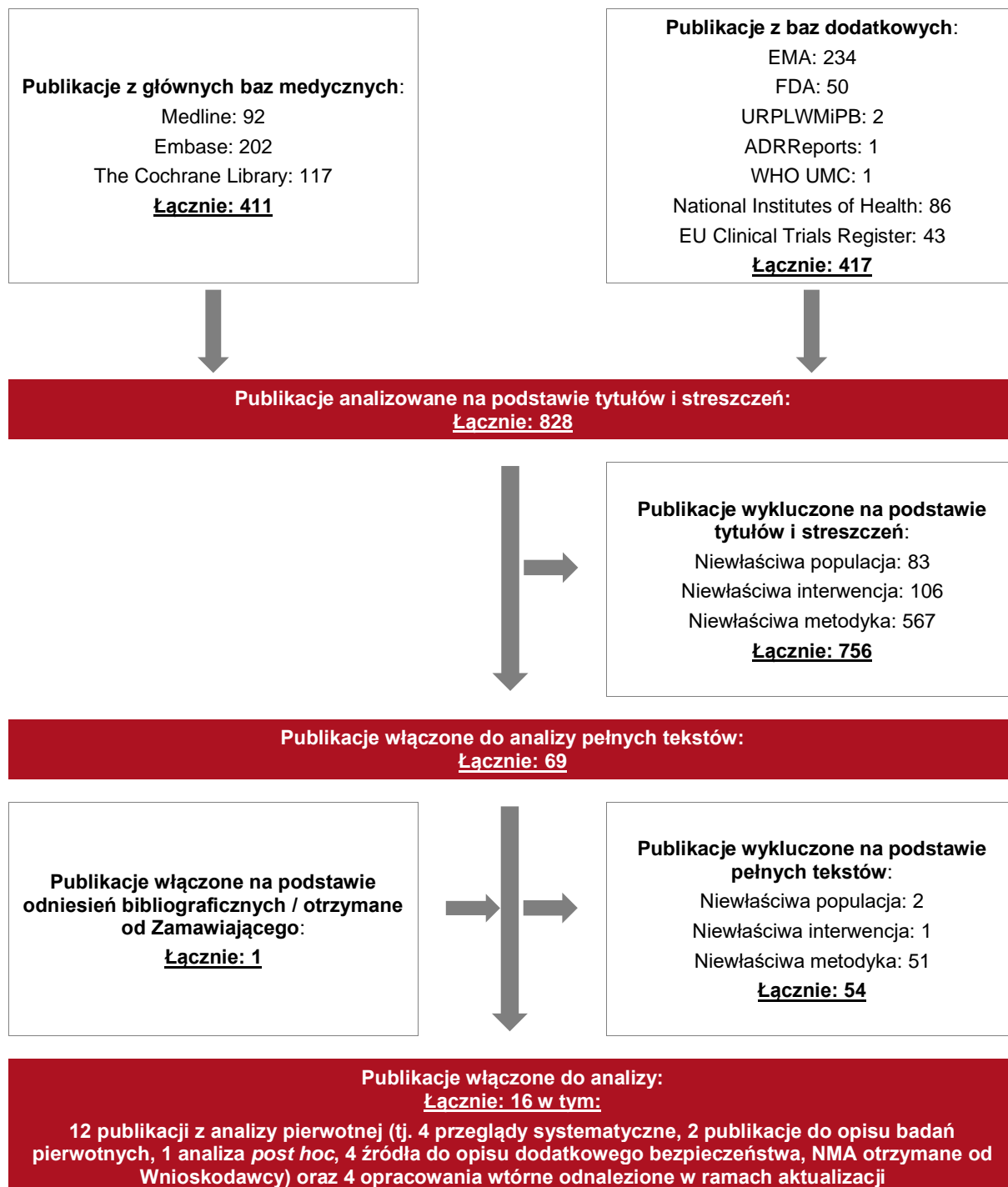
W odpowiedzi na pismo w sprawie minimalnych wymagań przeprowadzono aktualizację przeglądu, a następnie selekcję abstraktów i pełnych tekstów.

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

(Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 8.1.

Rysunek 2.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – aktualizacja przeglądu (data wyszukiwania: 04.05.2023 r.)



3.6.1. Opracowania wtórne

Do analizy włączono 4 przeglądy systematyczne: *Burr 2021*, *Kerschbaumer 2020*, *Ma 2019b* oraz *Lasa 2021* spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Na podstawie klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, przeglądy *Burr 2021*, *Lasa 2021* oraz *Ma 2019b* zostały zakwalifikowane do kategorii IA, a przegląd *Kerschbaumer 2020* do kategorii IB wg klasyfikacji doniesień naukowych. Na podstawie skali AMSTAR 2, w oparciu o którą przeprowadzono analizę jakości przeglądów wykazano, że wszystkie przeglądy charakteryzują się bardzo niską jakością.

Celem wszystkich odnalezionych przeglądów systematycznych była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia NZJ (WZJG i/lub ChL-C) lub innych chorób zapalnych o podłożu immunologicznym z wykorzystaniem terapii biologicznych, terapii małocząsteczkowych oraz inhibitorów JAK.

We wszystkich odnalezionych publikacjach zawarte zostały wyniki z badania *U-ACHIEVE*, dodatkowo w publikacji *Burr 2021* oraz *Lasa 2021* zawarto wyniki dla badania *U-ACCOMPLISH*, natomiast w publikacji *Ma 2019b* zawarto również wyniki pochodzące z badania *CELEST-Induction* (nie zostało włączone do niniejszej analizy, gdyż dotyczy ono UPA w dawkach niezgodnych z *ChPL Rinvoq™*).

W ramach aktualizacji przeglądu do analizy włączono dodatkowo 4 przeglądy systematyczne: *Din 202*, *Gialouri 2022*, *Panaccione 2023* oraz *Attauabi 2023* spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*). Na podstawie klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, przeglądy *Din 202*, *Panaccione 2023* oraz *Attauabi 2023* zostały zakwalifikowane do kategorii IA, a przegląd *Gialouri 2022* do kategorii IB wg klasyfikacji doniesień naukowych. Na podstawie skali AMSTAR 2, w oparciu o którą przeprowadzono analizę jakości przeglądów wykazano, że przeglądy *Gialouri 2022*, *Panaccione 2023* oraz *Attauabi 2023* charakteryzują się niską jakością, a przegląd *Din 2022* charakteryzuje się bardzo niską jakością. Celem przeglądu *Panaccione 2023* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia WZJG, natomiast celem przeglądu *Attauabi 2023* była ocena szybkości i skuteczności działania leczenia WZJG z wykorzystaniem terapii biologicznych, terapii małocząsteczkowych oraz inhibitorów JAK. Celem przeglądów *Din 202* oraz *Gialouri 2022* była ocena ryzyka zakażenia

wirusem *Herpes zoster* u chorych z NChZJ lub innymi chorobami zapalnymi o podłożu immunologicznym podczas stosowania terapii biologicznych, terapii małocząsteczkowych oraz inhibitorów JAK. We wszystkich odnalezionych publikacjach zawarte zostały wyniki z badania *U-ACHIEVE*, a dodatkowo w publikacji *Panaccione 2023* oraz *Attouabi 2023* zawarto wyniki dla badania *U-ACCOMPLISH*.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna została przedstawiona w rozdziałach 8.9.

3.6.2. Badania pierwotne

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy włączono badania przeprowadzone w ramach programu badawczego *U-ACHIEVE* oraz badanie *U-ACCOMPLISH*. Wykonana aktualizacja przeglądu nie wykazała dodatkowych publikacji, spełniających kryteria włączenia do analizy ponad te już uwzględnione.

Program badawczy *U-ACHIEVE* obejmował 3 badania kliniczne, na podstawie których dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa UPA względem PLC, tj.:

- badanie *U-ACHIEVE 1* – obejmujące 8-tygodniowy okres leczenia indukcyjnego. Badanie to składało się z dwóch części: *U-ACHIEVE 1 część 1* – UPA w dawkach⁴ 7,5 mg, 15 mg, 30 mg, 45 mg lub PLC; *U-ACHIEVE 1 część 2* – UPA w dawkach 30 mg i 45 mg;
- badanie *U-ACHIEVE 2* – obejmujące 8-tygodniowy⁵ okres leczenia indukcyjnego – UPA w dawce 45 mg vs PLC;
- badanie *U-ACHIEVE 3* – obejmujące 52-tygodniowy okres leczenia podtrzymującego – UPA w dawce 30 mg i 15 mg vs PLC.

Badanie *U-ACHIEVE 1* zostało opisane w publikacji *Sandborn 2020* a pozostałe dwa – w publikacji *Danese 2022*.

W publikacji *Danese 2022* zawarto również wyniki badania *U-ACCOMPLISH*, badania równoległego do badania *ACHIEVE 2*, w którym przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania UPA względem PLC (w okresie leczenia indukcyjnego) w populacji dorosłych chorych na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, rozpoznanym co najmniej 90 dni przed rozpoczęciem badania.

Wyniki analizy uzupełniono również danymi pochodzącymi z analizy post-hoc badania *U-ACHIEVE 1* opisanej publikacji *Ghosh 2021* obejmującej okres leczenia indukcyjnego.

Do badań *U-ACHIEVE (1 oraz 2)* i *U-ACCOMPLISH* kwalifikowano dorosłych chorych na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią, utratą

⁴ W wynikach uwzględniono wyłączone dawkę 45 mg (w okresie indukcji).

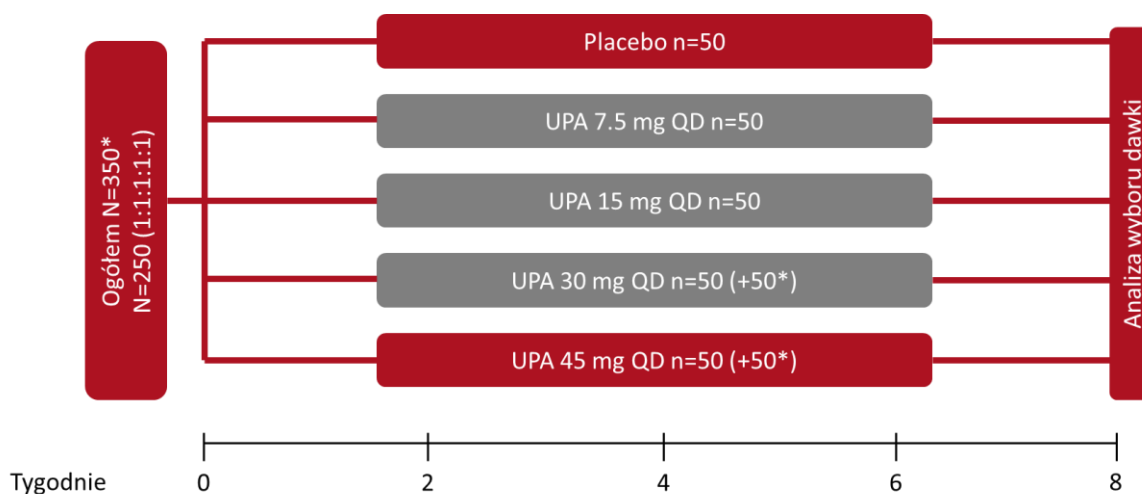
⁵ W badaniu *U-ACHIEVE 2* możliwe było wydłużenie okresu leczenia indukcyjnego o kolejne 8 tygodni.

odpowiedzi lub nietolerancją leczenia kortykosteroidami, lekami immunosupresyjnymi i/lub biologicznymi.

W 8. bądź 16. tygodniu leczenia w ramach badania *U-ACHIEVE 3* chorzy z badań *U-ACHIEVE 1* (część 1), *U-ACHIEVE 2* i *U-ACCOMPLISH*, u których odnotowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie, zostali ponownie zrandomizowani i przydzieleni do grup przyjmujących UPA (w dawce 15 mg/dobę lub 30 mg/dobę) lub PLC. W badaniu *U-ACHIEVE 3* okres obserwacji wynosił łącznie 52 tygodnie.

Schemat badań *U-ACHIEVE 1*, *U-ACHIEVE 2*, *U-ACCOMPLISH* i *U-ACHIEVE 3* przedstawiono na rysunkach poniżej.

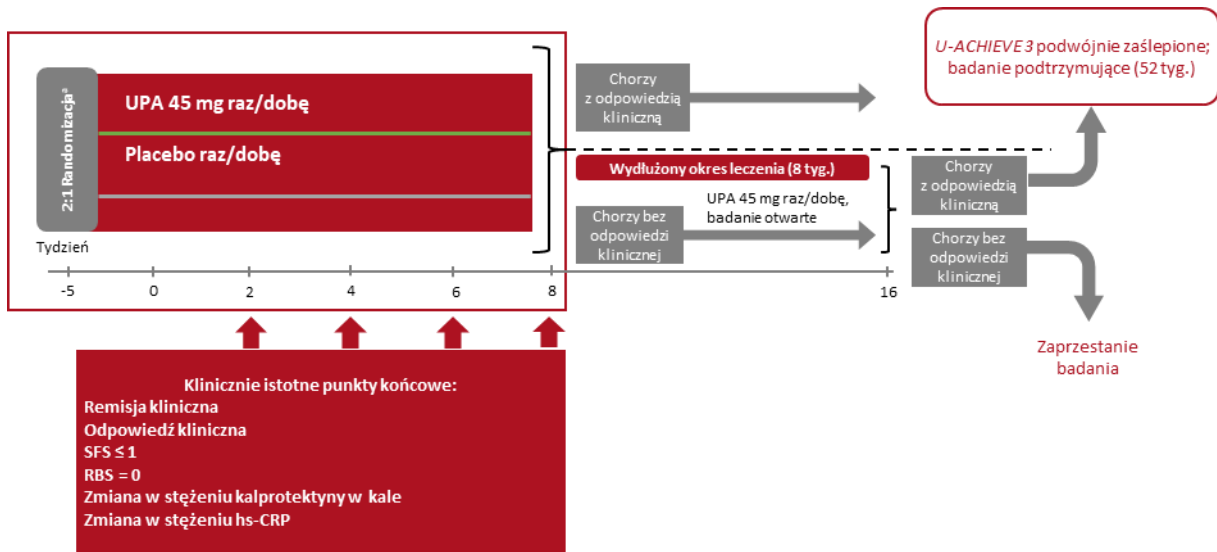
Rysunek 3.
Schemat badania *U-ACHIEVE 1*



Źródło: opracowanie własne na podstawie Sandborn 2020

*w okresie analizy dla części 1, włączono 132 dodatkowych uczestników do grup UPA w dawce 30 mg i 45 mg.

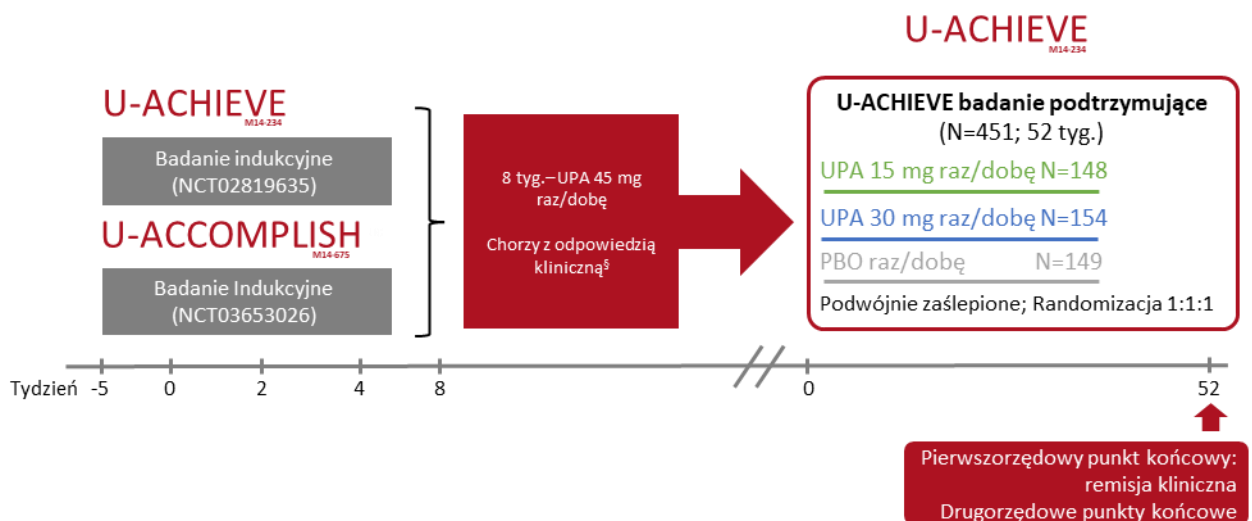
Rysunek 4.
Schemat badania U-ACHIEVE 2 i U-ACCOMPLISH



Źródło: opracowanie własne na podstawie Loftus 2021.

*Randomizacja była stratyfikowana według niepowodzenia leczenia biologicznego w wywiadzie, stosowania kortykosteroidów w tyg. 0 i początkowego wyniku w zaadaptowanej skali Mayo

Rysunek 5.
Konstrukcja badania U-ACHIEVE i U-ACCOMPLISH



Źródło: opracowanie własne na podstawie Loftus 2021.

Randomizacja w badaniu podtrzymującym była stratyfikowana według niepowodzenia leczenia biologicznego w wywiadzie, remisji klinicznej po badaniach dotyczących okresu indukcji i stosowania kortykosteroidów w tyg. 0.

§Chorych z odpowiedzią kliniczną zdefiniowano jako chorych, którzy osiągnęli remisję kliniczną ocenianą w zaadaptowanej skali Mayo w 8 tyg. badania.

W tabeli poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę włączonych do analizy badań pierwotnych. Ich szczegółowa ocena krytyczna została przedstawiona w załączniku, rozdział 8.11.

Tabela 2.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji ⁶	Interwencja (upadacytylib)	Komparator (placebo)
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020⁷, Ghosh 2021)</i>	RCT, kontrolowane placebo, wielośrodkowe, podwójnie zaślepione, fazy IIb Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	okres leczenia trwający 8 tyg. ⁸	Dorośli chorzy z WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.	Badanie 1 część 1: Grupa UPA 45 mg: N=56 Grupa PLC: N=46 Badanie 1 część 1 i 2: Grupa UPA 45 mg: N=123 Grupa PLC: N=46	Część 1: UPA p.o. w dawkach: 7,5 mg, 15 mg, 30 mg, 45 mg, codziennie, raz/dobę. Część 2: UPA p.o. w dawce 30 mg lub 45 mg, codziennie, raz/dobę.	Część 1: PLC p.o., codziennie, raz/dobę;
						Leczenie wspomagające: doustne aminosalicylany i kortykosteroidy (≤30 mg/d prednizonu lub jego odpowiednika) i metotreksat. Leki te podawane były w stałych dawkach i stosowane przez cały okres badania. Stosowanie innych leków biologicznych, cyklosporyny, takrolimusu, żywych szczepionek, dożylnych kortykosteroidów, azatiopryny i 6-merkaptopuryny było zabronione w czasie trwania badania.	

⁶⁶ W tabeli przedstawiono jedynie liczebność populacji dla UPA oraz PLC będących zgodnymi z tymi zawartymi w *ChPL Rinvoq®* dla leczenia indukcyjnego i podtrzymującego w WZJG;

⁷ W publikacji *Sandborn 2020* przedstawiono wyniki z badania 1, które składało się dodatkowo z dwóch części. *U-ACHIEVE* obejmuje 3 badania: badanie indukcyjne fazy IIb z ustalaniem dawki (badanie 1), badanie indukcyjne fazy III potwierdzające dawkę (badanie 2) oraz badanie fazy III dotyczące leczenia podtrzymującego (badanie 3).

⁸ po zakończeniu badania okres obserwacji wynosił 30 dni

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji ⁶	Interwencja (upadacyty nib)	Komparator (placebo)
U-ACHIEVE 2 i 3, U-ACCOMPLISH (Danese 2022)	RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, z grupą kontrolną placebo, fazy III ⁹ ; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	<i>U-ACHIEVE 2 i U-ACCOMPLISH:</i> 8 tyg. ¹⁰ <i>U-ACHIEVE 3:</i> 52 tyg.	Badanie U-ACHIEVE 2 i U-ACCOMPLISH: Dorośli chorzy na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Badanie U-ACHIEVE 3: Dorośli chorzy na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego z odpowiedzią kliniczną w badaniu <i>U-ACHIEVE 2 i U-ACCOMPLISH</i> odpowiedzią kliniczną w fazie IIb badania indukcyjnego oraz odpowiedzią kliniczną na leczenie UPA 45 mg/dobę przez 8 tyg.	Badanie U-ACHIEVE 2: Grupa UPA 45 mg: N=319 Grupa PLC: N=154 Badanie U-ACCOMPLISH: Grupa UPA 45 mg: N=341 Grupa PLC: N=174 Badanie U-ACHIEVE 3: Grupa UPA 15 mg: N=148 Grupa UPA 30 mg: N=154 Grupa PLC: N=149	Badania U-ACHIEVE 2 i U-ACCOMPLISH: UPA 45 mg p.o., raz na dobę, codziennie przez 8 tyg.; Badanie U-ACHIEVE 3: UPA 15 mg lub UPA 30 mg, p.o. raz na dobę, codziennie.	Badania U-ACHIEVE 2, U-ACCOMPLISH i U-ACHIEVE 3: PLC p.o., raz na dobę, codziennie.
						Leczenie wspomagające: Badania U-ACHIEVE 2 i U-ACCOMPLISH: doustne aminosalicylany, kortykosteroidy (≤30 mg/d prednizonu lub jego odpowiednika), antybiotyki i metotreksat, podawane w stałych dawkach przez cały okres badania. Stosowanie innych leków biologicznych i immunosupresyjnych było zabronione w czasie trwania badania. Badanie U-ACHIEVE 3: kortykosteroidy oraz aminosalicylany, kortykosteroidy, antybiotyki i metotreksat, podawane według uznania badacza (w ramach dozwolonej terapii ratunkowej nasilonego WZJG).	

⁹ badanie składało się z dwóch powtórzonych badań dotyczących okresu indukcji (badanie *U-ACHIEVE 2 i U-ACCOMPLISH*) oraz badania podtrzymującego (badanie *U-ACHIEVE 3*). W publikacji przedstawiono wyniki jedynie dla badań *U-ACHIEVE 2* oraz *U-ACCOMPLISH*

¹⁰ do 16 tyg. dla chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie.

3.6.3. Punkty końcowe

W badaniach włączonych do analizy oceniano punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:

- remisja kliniczna (w tym utrzymanie remisji klinicznej, remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów);
- odpowiedź kliniczna (w tym utrzymanie odpowiedzi klinicznej);
- poprawa histologiczna;
- remisja histologiczna;
- wygojenie błony śluzowej;
- poprawa endoskopowa (w tym utrzymanie poprawy endoskopowej);
- remisja endoskopowa;
- histologiczno-endoskopowa poprawa stanu błony śluzowej (HEMI);
- wynik w skali IBDQ (zmiana wyniku, remisja wg IBDQ, odpowiedź na leczenie wg IBDQ);
- wynik kwestionariusza FACIT-F;
- wynik kwestionariusza SF-36;
- wyniki parametrów laboratoryjnych (zmiana stężenia kalprotektyny w kale; stężenie białka hs-CRP);
- poprawa objawów WZJG (brak parcia na jelita, brak bólu brzucha);
- hospitalizacje związane z WZJG;
- zabiegi chirurgiczne związane z WZJG;
- wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej.

W poniższej tabeli przedstawiono definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej analizowanych punktów końcowych.

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

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Remisja kliniczna	<p>U-ACHIEVE (Sandborn 2020, Danese 2022, Ghosh 2021)</p> <p>U-ACCOMPLISH (Danese 2022)</p>	<p>W ramach skali Mayo ocenia się 4 kategorie:</p> <p><i>Częstość oddawania stolca (wynik w zakresie od 0 do 3):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 0 – normalna liczba stolców dla danego chorego; 1 – 1-2 stolce więcej niż zwykle; 2 – 3-4 stolce więcej niż zwykle; 3 – ≥5 stolców więcej niż zwykle. <p><i>Krwawienie z odbytu (wynik w zakresie od 0 do 3):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 0 – brak krwawienia; 1 – smugi krwi w stolcu w mniej niż połowie stolców; 2 – widoczna krew w stolcu w większości przypadków; 3 – krwawienie. <p><i>Zmiany endoskopowe (wynik w zakresie od 0 do 3):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 0 – bez zmian lub choroba nieaktywna; 1 – łagodna postać choroby – zaczerwienienie, zanik rysunku naczyniowego, łagodna kruchość naczyń; 2 – umiarkowana postać choroby – znaczne zaczerwienienie, brak rysunku naczyniowego, kruchość, nadżerki; 3 – ciężka postać choroby – samoczynne krwawienia, owrzodzenia. <p><i>Ogólna ocena wg lekarza (wynik w zakresie od 0 do 3):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 0 – normalna; 1 – łagodna postać choroby; 2 – umiarkowana postać choroby; 	<p>Im niższy wynik w skali Mayo lub częściowej skali Mayo w stosunku do wyniku wyjściowego tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im większa częstość występowania remisji klinicznej tym większa skuteczność leczenia.</p> <p>Im wyższa częstość występowania utrzymania remisji klinicznej tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im wyższa częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu WZJG, celem leczenia jest osiągnięcie, a następnie podtrzymanie objawowej i endoskopowej remisji. Remisja kliniczna powinna stanowić pierwszorzędowy punkt końcowy [EMA 2018].</p> <p>Za istotną klinicznie zmianę w skali Mayo uznaje się redukcję wyniku o co najmniej 3 punkty w skali Mayo lub o co najmniej 2 punkty w częściowej skali Mayo [Lewis 2008].</p> <p>W związku z tym należy uznać, że remisja kliniczna jest punktem istotnym klinicznie.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> 3 – ciężka postać choroby. <p>Całkowity wynik w skali Mayo zdefiniowany jest jako suma wyniku podskali krwawienia z odbytu, wyniku podskali częstości wypróżnienia, wyniku podskali oceny wg lekarza (<i>Physician Global Assessment</i>) i wyniku podskali endoskopowej. Całkowity wynik Mayo mieści się w zakresie 0 (stopień normalny) -12 pkt (stopień ciężki) [Sandborn 2020].</p> <p>Częściowy wynik skali Mayo definiowany jest jako suma wyniku podskali krwawienia z odbytu, wyniku podskali częstości wypróżnienia i wyniku podskali oceny wg lekarza (<i>Physician Global Assessment</i>). Częściowy wynik skali Mayo mieści się w zakresie 0-9 pkt.</p> <p>9-punktowy wynik skali Mayo (<i>Adapted Mayo score</i>) definiowany jako suma wyniku podskali krwawienia z odbytu, wyniku podskali częstości wypróżnienia i wyniku podskali endoskopowej. 9-punktowy wynik Mayo mieści się w zakresie 0-9 pkt.</p> <p>6-punktowy wynik skali Mayo (<i>Partial Adapted Mayo score</i>) definiowany jako suma wyniku podskali krwawienia z odbytu i wyniku podskali częstości wypróżnień. 6-punktowy wynik Mayo mieści się w zakresie 0-6 pkt.</p> <p>Remisję kliniczną definiowano jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>definicja 1, wynik na podstawie 3-składowej skali Mayo</u>: wynik w podskali krwawienia z odbytu równy 0 i wynik w podskali częstości wypróżnienia ≤ 1 (nie 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>większy niż wyjściowy) oraz wynik w podskali endoskopowej ≤ 1 pkt¹¹;</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>definicja 2, wynik na podstawie całkowitej skali Mayo</u>: całkowity wynik skali Mayo ≤ 2 pkt bez wyników w podskalach > 1 pkt. <p>Remisja kliniczna w 8. tygodniu (dla okresu indukcji) oceniana na podstawie 3-składnikowej skali Mayo (<i>Adapted Mayo score</i>) była pierwszorzędnym punktem końcowym w badań.</p> <p>Remisja kliniczna w 8. tygodniu (dla okresu indukcji) oceniana na podstawie całkowitej skali Mayo oraz remisja kliniczna na podstawie 3-składnikowej skali Mayo w czasie były dodatkowymi punktami końcowymi w badaniu publikacji <i>Sandborn 2020</i>.</p> <p>Remisja kliniczna w 52 tyg. (dla okresu podtrzymującego) oceniana na podstawie 3-składnikowej skali Mayo była pierwszorzędnym punktem końcowym.</p>		
Utrzymanie remisji klinicznej	<p><i>U-ACHIEVE, U-ACCOMPLISH (Danese 2022)</i></p>	<p>Utrzymanie remisji klinicznej w 52. tyg. leczenia podtrzymującego ocenianej według 3-składnikowej skali Mayo u chorych, którzy osiągnęli remisję kliniczną pod koniec fazy indukcyjnej stanowiło w publikacji <i>Danese 2022</i> drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Utrzymanie remisji klinicznej w czasie ocenianej według 3-składnikowej skali Mayo stanowiło drugorzędowy punkt końcowy.</p>		

¹¹ dowody kruchości podczas badania endoskopowego u osób z „łagodną” aktywnością endoskopową WZJG będą skutkowały wynikiem endoskopowym równym 2

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	<p><i>U-ACHIEVE, U-ACCOMPLISH (Danese 2022)</i></p>	<p>Remisja kliniczna w 52 tyg. leczenia podtrzymującego oceniona na podstawie 3-składnikowej skali Mayo bez konieczności stosowania kortykosteroidów przez ≥ 90 dni, u chorych, którzy uzyskali remisję po fazie indukcji była drugorzędowym punktem końcowym w publikacji <i>Danese 2022</i>.</p>		
Odpowiedź kliniczna	<p><i>U-ACHIEVE (Ghosh 2021, Danese 2022)</i> <i>U-ACCOMPLISH (Danese 2022)</i></p>	<p>Odpowiedź kliniczna w 8. tyg. (dla okresu indukcji) oceniana na podstawie 3-składnikowej skali Mayo była drugorzędowym punktem końcowym w publikacjach <i>Sandborn 2020</i> oraz <i>Danese 2022</i>.</p> <p>Odpowiedź kliniczna w 2. tyg. (dla okresu indukcji) oceniana na podstawie 3-składnikowej skali Mayo w publikacji <i>Sandborn 2020</i> oraz 2-składnikowej skali Mayo w publikacji <i>Danese 2022a</i> była drugorzędowym punktem końcowym.</p> <p>Odpowiedź kliniczna w 52. tyg. (dla okresu leczenia podtrzymującego). Oceniana na podstawie 3-składnikowej skali Mayo była pierwszorzędowym punktem końcowym w publikacji <i>Danese 2022</i>.</p> <p>Odpowiedź kliniczną definiowano jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>definicja 1, wynik na podstawie 3-składnikowej skali Mayo (9-punktowy wynik skali Mayo):</u> zmniejszenie 3-składnikowej skali Mayo (<i>Adapted Mayo score</i>) o ≥ 2 pkt i $\geq 30\%$ względem wartości początkowych, zmniejszenie wyniku podskali krwawienia z odbytu o ≥ 1 lub całkowitego wyniku podskali krwawienia z odbytu o ≤ 1; • <u>definicja 2, wynik na podstawie 2-składnikowej skali Mayo (6-punktowy wynik w skali Mayo):</u> zmniejszenie 2-składnikowej skali Mayo (<i>Partial Adapted Mayo score</i>) o ≥ 1 pkt i $\geq 30\%$ względem wartości początkowych, zmniejszenie wyniku podskali krwawienia z odbytu o ≥ 1 	<p>Im większa częstość występowania odpowiedzi klinicznej tym większa skuteczność leczenia.</p> <p>Im większa częstość występowania utrzymania odpowiedzi klinicznej tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu WZJG w ramach drugorzędowych punktów końcowych zaleca się ocenę m.in. częstości występowania odpowiedzi na leczenie. Definicja odpowiedzi na leczenie powinna być zgodna z użytymi narzędziami oceny objawów i wyglądu błony śluzowej w badaniu endoskopowym [EMA 2018].</p> <p>W związku z tym należy uznać, że remisja kliniczna jest punktem istotnym klinicznie.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		lub całkowitego wyniku podskali krwawienia z odbytu o ≤ 1 .		
Utrzymanie odpowiedzi klinicznej	<i>U-ACHIEVE, U-ACCOMPLISH (Danese 2022)</i>	Utrzymanie odpowiedzi klinicznej w 52. tyg. leczenia podtrzymującego ocenianej w 3-składnikowej skali Mayo stanowiło w publikacji <i>Danese 2022</i> drugorzędowy punkt końcowy. Utrzymanie odpowiedzi klinicznej definiowano jako odpowiedź w 52. tygodniu leczenia podtrzymującego wśród chorych z odpowiedzią kliniczną na koniec okresu indukcji.		
Poprawa histologiczna	<i>U-ACHIEVE (Sandborn 2020, Danese 2022)</i> <i>U-ACCOMPLISH (Danese 2022)</i>	Poprawa histologiczna w 8 tyg. leczenia indukcyjnego według indeksu Geboesa, była drugorzędowym punktem końcowym w publikacjach <i>Sandborn 2020</i> i <i>Danese 2022</i> . Poprawa histologiczna oceniana w 52 tyg. leczenia podtrzymującego była dodatkowym punktem końcowym w publikacji <i>Danese 2022</i> . Poprawę histologiczną definiowano jako jakiegokolwiek obniżenie wyniku w indeksie Geboesa.	Im większa częstość występowania poprawy histologicznej tym większa skuteczność leczenia. Im mniejszy wynik w skali Geboesa'a względem wartości początkowych, tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono informacji jaką minimalną zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu WZJG wśród drugorzędowych punktów końcowych wskazuje się ocenę histologiczną błony śluzowej [EMA 2018]. W związku z powyższym poprawę histologiczną należy uznać za istotny klinicznie punkt końcowy.
Remisja histologiczna	<i>U-ACHIEVE, U-ACCOMPLISH (Danese 2022)</i>	Remisja histologiczna w 52. tyg. leczenia podtrzymującego stanowiła w publikacji <i>Danese 2022</i> dodatkowy punkt końcowy.	Im większa częstość występowania remisji histologicznej tym większa skuteczność leczenia.	
Wygojenie błony śluzowej	<i>U-ACHIEVE, U-ACCOMPLISH (Danese 2022)</i>	Wygojenie błony śluzowej w 8 tyg. leczenia indukcyjnego oraz w 52. tyg. w okresie podtrzymującym stanowiło w publikacji <i>Danese 2022</i> drugorzędowy punkt końcowy.	Mniejszy wynik w podskali endoskopowej skali Mayo, większy	Wygojenie błony śluzowej jest jedną ze składowych ocenianych w skali Mayo. Wygojenie błony śluzowej wykorzystywane jest do oceny odpowiedzi klinicznej i remisji

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Wygojenie błony śluzowej definiowano jako wynik endoskopowy = 0 oraz wynik w indeksie Geboesa <2.	odsetek chorych z poprawą endoskopową świadczą o większej skuteczności leczenia.	<p>klinicznej, które stanowią punkty końcowe istotne klinicznie. Biorąc pod uwagę powyższe należy uznać, że wygojenie błony śluzowej także jest punktem końcowym istotnym klinicznie.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu WZJG w ramach drugorzędowych punktów końcowych zaleca się ocenę m.in. częstość występowania wygojenia błony śluzowej [EMA 2018].</p> <p>Nie odnaleziono MCID dla remisji endoskopowej, jednakże najnowsze dane sugerują, że koncentracja wyłącznie na miarach wyników klinicznych może nie być wystarczająca do osiągnięcia długoterminowego sukcesu leczenia. Wykazano, że osiągnięcie remisji endoskopowej koreluje ze zmniejszonym ryzykiem kolektomii, przyjęć do szpitala i koniecznością leczenia immunosupresyjnego [Meucci 2011].</p> <p>Połączenie poprawy histologicznej i endoskopowej (zdefiniowanej jako ESS ≤1 i wynik Geboes ≤3,1) jako pojedynczy, złożony wskaźnik wyników zostało zaproponowane przez społeczność naukową i organy regulacyjne jako najpełniejsza miara wygojenia błony śluzowej [Turner 2021].</p>
Poprawa endoskopowa	U-ACHIEVE (Sandborn 2020, Danese 2022) U-ACCOMPLISH (Danese 2022)	<p>Poprawa endoskopowa w 8 tyg. leczenia indukcyjnego stanowiła w publikacjach <i>Sandborn 2020</i> i <i>Danese 2022</i> drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Poprawa endoskopowa w 52 tyg. leczenia podtrzymującego w publikacji <i>Danese 2022</i> stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Poprawa endoskopowa definiowana była jako wynik w podskali endoskopowej ≤1 (bez kruchości).</p>	<p>Wystąpienie wygojenia błony śluzowej u większego odsetka chorych wskazuje na większą skuteczność leczenia.</p>	
Utrzymanie poprawy endoskopowej	U-ACHIEVE, U-ACCOMPLISH (Danese 2022)	Utrzymanie poprawy endoskopowej w 52 tyg. leczenia podtrzymującego u chorych, którzy uzyskali poprawę endoskopową po okresie indukcyjnym w publikacji <i>Danese 2022</i> stanowiło drugorzędowy punkt końcowy.	Utrzymanie poprawy endoskopowej u większego odsetka chorych świadczy o większej skuteczności leczenia.	
Remisja endoskopowa	U-ACHIEVE (Sandborn 2020, Danese 2022) U-ACCOMPLISH (Danese 2022)	<p>Remisja endoskopowa w 8 tyg. leczenia indukcyjnego stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w publikacjach <i>Sandborn 2020</i> i <i>Danese 2022</i>.</p> <p>Remisja endoskopowa w 52 tyg. leczenia (w okresie podtrzymującym) stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w publikacji <i>Danese 2022</i>.</p>	Wyższa częstość występowania utrzymania remisji endoskopowej chorych świadczy o większej skuteczności leczenia.	
Histologiczno-endoskopowa poprawa stanu błony śluzowej (HEMI)	U-ACHIEVE, U-ACCOMPLISH (Danese 2022)	<p>HEMI w 8 tyg. leczenia indukcyjnego stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w publikacji <i>Danese 2022</i>.</p> <p>HEMI w 52 tyg. leczenia podtrzymującego stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w publikacji <i>Danese 2022</i>.</p>	Im wyższa częstość występowania histologiczno-endoskopowej poprawy stanu błony śluzowej (HEMI) u chorych	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		HEMI definiowana była jako wynik endoskopowy ≤ 1 bez kruchości oraz wynik w indeksie Geboesa $\leq 3,1$.	tym skuteczniejsze leczenie.	
Wynik kwestionariusza IBDQ	U-ACHIEVE (Danese 2022) U-ACCOMPLISH (Danese 2022)	<p>Kwestionariusz IBDQ jest narzędziem specyficznym dla danej choroby, składającym się z 32 pozycji ocenianych w 7-punktowej skali Likerta. W kwestionariuszu IBDQ całkowity wynik zawiera się w przedziale od 32 do 224. Interpretacja wyników jest następująca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <100 punktów – zła jakość życia; • 101-150 – normalna jakość życia; • 151-199 – dobra jakość życia, • >200 – doskonała jakość życia [Exarchos 2017]. <p>Zmiana wyniku w kwestionariuszu IBDQ w 8 tyg. leczenia indukcyjnego względem wartości początkowych stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Zmiana wyniku w kwestionariuszu IBDQ w 52 tyg. leczenia podtrzymującego względem wartości początkowych stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Remisję na podstawie kwestionariusza IBDQ zdefiniowano jako wynik ≥ 170 punktów.</p> <p>Remisja na podstawie kwestionariusza IBDQ w 2,4 i 8 tyg. (badanie indukcyjne) stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Odpowiedź IBDQ zdefiniowano jako wzrost o ≥ 16 punktów względem wartości na początku badania.</p> <p>Odpowiedź IBDQ w 2,4 i 8 tyg. (badanie indukcyjne) stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.</p>	<p>Im wyższy wynik w kwestionariuszu IBDQ tym wyższa jakość życia skorygowana o stan zdrowia (HRQoL).</p> <p>Dodatnia zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ świadczy o wyższej skuteczności leczenia.</p>	Minimalnie klinicznie istotną różnicę (MCID) dla kwestionariusza IBDQ stanowi zmiana wyniku o ≥ 16 punktów [Feagan 2017].
Wynik kwestionariusza FACIT-F	U-ACHIEVE, U-ACCOMPLISH (Danese 2022)	Kwestionariusz FACIT-F zawiera 13 elementów, dotyczących zmęczenia i jego wpływu na codzienne funkcjonowanie, ocenianych przez	Im wyższy wynik w kwestionariuszu FACIT-F, tym niższe zmęczenie	Minimalnie klinicznie istotna różnica dla zmiany wyniku w kwestionariuszu FACIT-F wynosi 3-4 punkty [Tinsley 2011].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>chorych. Wyniki FACIT-F powyżej 30 oznaczają poważne zmęczenie [Peters 2014].</p> <p>Zmiana wyniku FACIT-F w 8 tyg. leczenia indukcyjnego względem wartości początkowych stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Zmiana wyniku FACIT-F w 52 tyg. leczenia podtrzymującego względem wartości początkowych stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.</p>	<p>chorego, a tym samym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Znacząca zmiana w obrębie osoby (MWPC) dla FACIT-F wynosiła ≥ 5 punktów [Materiały od Wnioskodawcy, Danese 2021]</p>
Wynik kwestionariusza SF-36	U-ACHIEVE (Ghosh 2021)	<p>W ramach oceny jakości życia w badaniu Ghosh 2021 analizowano wyniki kwestionariusza SF-36 w 8 tyg. leczenia indukcyjnego.</p> <p>SF-36 to zwalidowany kwestionariusz służący do pomiaru jakości życia, w którym pytania podzielone są na 8 domen: funkcjonowanie fizyczne, wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne, ból, ogólne postrzeganie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenia z powodu problemów emocjonalnych i zdrowie psychiczne.</p> <p>Oceniane kategorie zawierają się w dwóch domenach: w zakresie Sumarycznej Komponenty Fizycznej (PCS, ang. <i>Physical Component Summary</i>) analizuje się funkcjonowanie fizyczne, wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne, ból i ogólne postrzeganie zdrowia, natomiast w zakresie Sumarycznej Komponenty Zdrowia Psychicznego (MCS, ang. <i>Mental Component Summary</i>) analizuje się witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenia z powodu problemów emocjonalnych i zdrowie psychiczne. Zakres punktów wynosi od 0 do 100 (po 50 dla każdej z domen) [Sandborn 2020, Danese 2022].</p>	<p>Wyższy wynik świadczy o lepszej ocenie jakości życia przez chorego, a tym samym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Zmiana o ≥ 5 punktów w obrębie analizowanej domeny (PCS lub MCS) uznawana jest za zmianę istotną klinicznie. Jakość życia jest wprost proporcjonalna do liczby uzyskanych punktów [Feagan 2017].</p>
Zmiana stężenia kalprotektyny w kale	U-ACHIEVE (Sandborn 2020, Ghosh 2021, Danese 2022)	<p>Kalprotektyna jest białkiem cytozolowym, występującym w różnych płynach ustrojowych w stężeniach proporcjonalnych do stopnia zapalenia, w tym w kale w stężeniach około sześciokrotnie wyższych niż we krwi [Ricciuto 2019].</p>	<p>Im wyższe stężenie kalprotektyny w kale, tym bardziej nasilony stan zapalny, a tym</p>	<p>Kalprotektyna w kale jest wiarygodnym markerem zastępczym do wykrywania remisji endoskopowej i histologicznej [Mak 2018].</p>

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)	Zmiana stężenia kalprotektyny w stolcu w czasie względem wartości początkowych stanowiła dodatkowy punkt końcowy oceniany w publikacji Sandborn 2020. Zmiana stężenia kalprotektyny w stolcu w 2., 4. i 8 tyg. leczenia była oceniana w publikacji Ghosh 2021. W badaniu <i>U-ACHIEVE</i> oceniano również stężenie kalprotektyny w kale.	samy, cięższy przebieg choroby. Im częściej stężenie kalprotektyny było zbliżone do prawidłowego tym skuteczniejsze leczenie.	W związku z tym należy uznać, że zmiana stężenia kalprotektyny jest istotnym klinicznie punktem końcowym.
Stężenie białka hs-CRP		<i>U-ACHIEVE</i> (Ghosh 2021, Sandborn 2020, Danese 2022) <i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)	Ocena stężenia białka hs-CRP w czasie stanowiła dodatkowy punkt końcowy w badaniu <i>U-ACHIEVE</i> Stężenie hs-CRP w 2,4 i 8 tyg. leczenia było oceniane w publikacji badaniu <i>U-ACHIEVE</i> . Zmiana w czasie stężenia białka hs-CRP względem wartości początkowych w okresie indukcji i okresie podtrzymującym leczenia stanowiła dodatkowy punkt końcowy w badaniu <i>U-ACHIEVE</i> .	Im wyższe stężenie hs-CRP, tym większa aktywność choroby. Im częściej stężenie hs-CRP było zbliżone do prawidłowego tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono MCID dla hs-CRP. Białko CRP jest jednym z najczęściej stosowanych biomarkerów WZJG, a jego ocena stanowi użyteczne narzędzie do monitorowania aktywności tej choroby [Zilberman 2006].
Objawy WZJG	Parcie na stolec	<i>U-ACHIEVE, U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)	Parcie na stolec jest jednym z objawów WZJG. Parcie na jelita było oceniane na podstawie danych pochodzących z dzienniczka elektronicznego wypełnianego codziennie przez chorych. Chorzy byli proszeni o ocenę parcia na jelita w czasie ostatnich 24h. Brak parcia na jelita w 8 tyg. leczenia oraz 52 tyg. leczenia podtrzymującego stanowiło drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>U-ACHIEVE</i> .	Brak parcia na jelita wpływa na zwiększenie QoL. Parcie na stolec zbliżone do prawidłowego świadczy o wyższej skuteczności leczenia.	Brak parcia na jelita oraz brak bólu brzucha nie są tradycyjnymi wskaźnikami skuteczności leczenia, jednak dostarczają ważnych informacji jak nowe terapie mogą wpływać na poprawę HRQoL [Materiały od Wnioskodawcy].
	Ból brzucha	<i>U-ACHIEVE, U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)	Ból brzucha jest jednym z objawów WZJG. Może również wynikać z powodu nawrotu choroby, działań niepożądanych stosowanych leków, czy utrzymywać się u chorych w remisji choroby [Sinopoulou 2021] Ból brzucha był oceniany na podstawie danych pochodzących z dzienniczka elektronicznego	Brak bólu brzucha wpływa na zwiększenie QoL. Im rzadziej raportowany ból brzucha tym	Wskaźniki parcia na jelita i bólu brzucha nie są często wykorzystywane w badaniach klinicznych, jednak coraz bardziej docenia się ich wpływ na zmianę QoL [Danese 2022].

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			wypełnianego przez chorych. Chorzy byli proszeni o codzienną ocenę bólu brzucha. Brak bólu brzucha w 8 tyg. leczenia oraz w 52 tyg. leczenia podtrzymującego stanowił drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>U-ACHIEVE</i> .	skuteczniejsze leczenie.	
Hospitalizacje związane z WZJG		<i>U-ACHIEVE, U-ACCOMPLISH (Danese 2022)</i>	Hospitalizacje związane z WZJG w czasie 8 tyg. trwania badania (okresu indukcji) oraz w 52. tyg. badania podtrzymującego stanowiły dodatkowy punkt końcowy oceniany w badaniu <i>U-ACHIEVE</i> .	Im mniejsza liczba hospitalizacji tym wyższa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono informacji na temat istotności hospitalizacji związanej z WZJG, jednakże wyższa częstość występowania hospitalizacji, wpływa negatywnie na jakość życia chorych, która jest punktem końcowym istotnym klinicznie.
Zabiegi chirurgiczne związane z WZJG		<i>U-ACHIEVE, U-ACCOMPLISH (Danese 2022)</i>	Zabiegi chirurgiczne związane z WZJG w czasie 8 tyg. trwania badania oraz w 52 tyg. badania podtrzymującego stanowiły dodatkowy punkt końcowy oceniany w badaniu <i>U-ACHIEVE</i> .	Im mniejsza liczba zabiegów chirurgicznych związanych z WZJG tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono informacji na temat istotności zabiegów chirurgicznych związanych z WZJG, jednakże wyższa częstość występowania tych zabiegów, wpływa negatywnie na jakość życia chorych, która jest punktem końcowym istotnym klinicznie.
Wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej		<i>U-ACHIEVE, U-ACCOMPLISH (Danese 2022)</i>	Wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej rozumiane jako wszystkie przyczyny hospitalizacji oraz związane z WZJG hospitalizacje i zabiegi chirurgiczne w czasie trwania leczenia, stanowiło dodatkowy punkt końcowy oceniany w badaniu <i>U-ACHIEVE</i> .	Im niższe wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono informacji na temat istotności wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej, jednakże zwiększenie wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej może wpływać negatywnie na jakość życia chorych, która jest punktem końcowym istotnym klinicznie.
Profil bezpieczeństwa					
Bezpieczeństwo		<i>U-ACHIEVE (Sandborn 2020, Danese 2022)</i> <i>U-ACCOMPLISH (Danese 2022)</i>	Według Cochrane Handbook [Higgins 2022] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]

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

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane; • łagodne. <p>W publikacji <i>Danese 2022</i> analiza bezpieczeństwa obejmowała zdarzenia niepożądane, badanie fizykalne, badanie przedmiotowe, elektrokardiogram i kliniczne parametry laboratoryjne.</p> <p>W publikacji <i>Sandborn 2020</i> zdarzenia niepożądane związane z leczeniem monitorowano u wszystkich chorych od momentu podania leku do 30 dni po zaprzestaniu leczenia.</p>		

3.6.4. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 8.16.

W związku z zastosowaniem zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie dla wszystkich ocenianych badań (*U-ACHIEVE 1* (publikacja Sandborn 2020), *U-ACHIEVE 1 i 3* oraz *U-ACCOMPLISH* (publikacja Danese 2022). Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z selekcji oraz związanych z oceną punktów końcowych było niskie dla wszystkich ocenianych badań. Nie zidentyfikowano również innych źródeł błędów systematycznych, które mogły wpływać na jakość badań uwzględnionych w niniejszej analizie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań *U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)* oraz *U-ACHIEVE 1, 3, U-ACCOMPLISH (Danese 2022)* wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>		<i>U-ACHIEVE 2 i 3 (Danese 2022)</i>		<i>U-ACCOMPLISH (Danese 2022)</i>	
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Tak, w I etapie badania chorych przydzielano losowo do grup UPA (7,5 mg, 15 mg, 30 mg, 45 mg) i grupy PLC w stosunku 1:1:1:1:1. W II etapie badania chorych przydzielano losowo do grup UPA 30 mg i UPA 45 mg w stosunku 1:1, niezależnie od przydziału w I etapie badania; stratyfikację przeprowadzono względem stosowania leków biologicznych w wywiadzie, stosowania kortykosteroidów, wyniku w zaadaptowanej skali Mayo (7 vs >7).	Niskie ryzyko błędu	Tak, w badaniu chorych przydzielono losowo do grupy UPA 45 mg i do grupy PLC w stosunku 2:1; stratyfikację przeprowadzono względem niepowodzenia leczenia biologicznego w wywiadzie (tak vs nie), stosowania kortykosteroidów (tak vs nie), wyniku w zaadaptowanej skali Mayo (≤ 7 vs >7); dodatkowo stratyfikację przeprowadzono względem liczby terapii biologicznych w wywiadzie (1 vs >1) dla chorych z niepowodzeniem leczenia biologicznego lub względem terapii biologicznej w wywiadzie u chorych bez niepowodzenia leczenia. W badaniu <i>U-ACHIEVE 3</i> chorych z odpowiedzią na leczenie w badaniach <i>U-ACHIEVE 2</i> i <i>U-ACCOMPLISH</i> przydzielono losowo do grup UPA 15 mg, UPA 30 mg i do grupy PLC w stosunku 1:1:1; stratyfikację przeprowadzono względem niepowodzenia leczenia biologicznego w wywiadzie, remisji klinicznej post-indukcyjnej, stosowania kortykosteroidów. Chorzy, u których wystąpiła odpowiedź na placebo w badaniach <i>U-ACHIEVE 2</i> i <i>U-ACCOMPLISH</i> w czasie 8 tyg., również w badaniu <i>U-ACHIEVE 3</i> stosowali placebo. Chorzy, którzy	Niskie ryzyko błędu	Tak, w badaniu chorych przydzielono losowo do grupy UPA 45 mg i do grupy PLC w stosunku 2:1; stratyfikację przeprowadzono względem niepowodzenia leczenia biologicznego w wywiadzie (tak vs nie), stosowania kortykosteroidów (tak vs nie), wyniku w zaadaptowanej skali Mayo (≤ 7 vs >7); dodatkowo stratyfikację przeprowadzono względem liczby terapii biologicznych w wywiadzie (1 vs >1) dla chorych z niepowodzeniem leczenia biologicznego lub względem terapii biologicznej w wywiadzie u chorych bez niepowodzenia leczenia. W badaniu <i>U-ACHIEVE 3</i> chorych z odpowiedzią na leczenie w badaniach <i>U-ACHIEVE 2</i> i <i>U-ACCOMPLISH</i> przydzielono losowo do grup UPA 15 mg, UPA 30 mg i do grupy PLC w stosunku 1:1:1; stratyfikację przeprowadzono względem niepowodzenia leczenia biologicznego w wywiadzie, remisji klinicznej post-indukcyjnej, stosowania kortykosteroidów. Chorzy, u których wystąpiła odpowiedź na placebo w badaniach <i>U-ACHIEVE 2</i> i <i>U-ACCOMPLISH</i> w czasie 8 tyg., również w badaniu <i>U-ACHIEVE 3</i> stosowali placebo. Chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>		<i>U-ACHIEVE 2 i 3 (Danese 2022)</i>		<i>U-ACCOMPLISH (Danese 2022)</i>	
			odpowiedzieli na leczenie upadacetynybem w dawce 45 mg/dobę w czasie 16 tyg., w badaniu <i>U-ACHIEVE 3</i> zostali losowo przydzieleni do grup UPA 15 mg i UPA 30 mg w stosunku 1:1.		upadacetynybem w dawce 45 mg/dobę w czasie 16 tyg., w badaniu <i>U-ACHIEVE 3</i> zostali losowo przydzieleni do grup UPA 15 mg i UPA 30 mg w stosunku 1:1.	
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizację przeprowadzono centralnie, przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej.	Niskie ryzyko błędu	Randomizację przeprowadzono centralnie, przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej z zastosowaniem metody blokowej (rozmiar bloku 3).		Randomizację przeprowadzono centralnie, przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej z zastosowaniem metody blokowej (rozmiar bloku 3).	Niskie ryzyko błędu
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Chorzy, badacze i sponsor pozostawali zaślepieni względem terapii. Dodatkowo zaślepiona była komisja oceniająca sercowo-naczyniowe i zakrzepowo-zatorowe zdarzenia niepożądane oraz osoba oceniająca badania endoskopowe.	Niskie ryzyko błędu	Chorzy, badacze i personel ośrodka pozostawali zaślepieni na przydział leczenia (z wyjątkiem okresu badania przedłużonego otwartego w <i>U-ACHIEVE 2</i> i <i>U-ACCOMPLISH</i>); tabletki UPA i PLC miały identyczny wygląd.	Niskie ryzyko błędu	Chorzy, badacze i personel ośrodka pozostawali zaślepieni na przydział leczenia (z wyjątkiem okresu badania przedłużonego otwartego w <i>U-ACHIEVE 2</i> i <i>U-ACCOMPLISH</i>); tabletki UPA i PLC miały identyczny wygląd.	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>		<i>U-ACHIEVE 2 i 3 (Danese 2022)</i>		<i>U-ACCOMPLISH (Danese 2022)</i>	
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	<p>Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanej terapii oceniane były przez badaczy lub odpowiednio wykwalifikowanych pracowników medycznych, którzy byli zaślepieni na przydział leczenia (osoba oceniająca badania endoskopowe).</p> <p>Komisja oceniająca sercowo-naczyniowe i zakrzepowo-zatorowe zdarzenia niepożądane była zaślepiena na przydział leczenia.</p>	Niskie ryzyko błędu	<p>Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanej terapii oceniane były przez zaślepionych badaczy.</p> <p>Niezależny zewnętrzny Komitet Monitorowania Danych dokonywał regularnej oceny zgromadzonych danych dotyczących bezpieczeństwa i przedstawiał zalecenia dla sponsora o kontynuacji/modyfikacji/zakończeniu badań; niezaślepiene dane dot. bezpieczeństwa zostały przeanalizowane przez niezależnych statystyków w celu zminimalizowania błędu operacyjnego.</p>	Niskie ryzyko błędu	<p>Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanej terapii oceniane były przez zaślepionych badaczy.</p> <p>Niezależny zewnętrzny Komitet Monitorowania Danych dokonywał regularnej oceny zgromadzonych danych dotyczących bezpieczeństwa i przedstawiał zalecenia dla sponsora o kontynuacji/modyfikacji/zakończeniu badań; niezaślepiene dane dot. bezpieczeństwa zostały przeanalizowane przez niezależnych statystyków w celu zminimalizowania błędu operacyjnego.</p>	Niskie ryzyko błędu
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>U-ACHIEVE 1</i> (Sandborn 2020)		<i>U-ACHIEVE 2 i 3</i> (Danese 2022)		<i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)	
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu
Inne źródła błędów	Brak	Niskie ryzyko błędu	Brak	Niskie ryzyko błędu	Brak	Niskie ryzyko błędu

3.6.5. Dodatkowe publikacje

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

- 1 publikację EMA [ChPL Rinvoq™];
- 1 wpis w bazie ADRReports [ADRReports 2023];
- 1 publikację FDA [FDA 2021];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2023].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 1 rekord opisujący badanie kliniczne, które znajduje się obecnie w fazie rekrutacji chorych. Badanie przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 1.1.

4. Przegląd systematyczny – porównanie pośrednie (NMA)

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

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w takiej sytuacji zalecane jest wykonanie porównania pośredniego. Koniecznym zatem było przeprowadzenie kolejnego przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań pierwotnych dla wnioskowanej populacji, porównujących komparatory względem wspólnej referencji (PLC lub inny komparator spośród zdefiniowanych wcześniej w kryteriach włączenia).

4.1. Źródła danych

W toku realizacji raportu HTA otrzymano od Wnioskodawcy metaanalizę sieciową *NMA 2022*¹². Jej wyniki dotyczyły porównania UPA względem leków wskazanych w *Analizie Problemu Decyzyjnego* jako komparatory (tj. INF, WED, UST i TOF). W ramach uzupełnienia analizy jako dwa dodatkowe komparatory uwzględniono również ozanimod (OZA) oraz filgotinib (FIL).

Założenia otrzymanej NMA są zgodne z założeniami przyjętymi w niniejszej analizie (PICOS), dlatego też uznano, że po aktualizacji (a w przypadku odnalezienia dodatkowych publikacji po ponownym obliczeniu wyniku NMA) może ona stanowić podstawę i źródło wyników dla niniejszej analizy.

Aktualizację przeglądu systematycznego *NMA 2022* przeprowadzono poprzez przeszukanie następujących baz informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed);
- Embase;

¹² odnaleziono doniesienie konferencyjne *Panaccione 2022* stanowiące opublikowane źródło wyników NMA opracowanych na podstawie dokumentacji otrzymanej od Wnioskodawcy. Ze względu na fakt, iż dokument od Wnioskodawcy zawiera szczegółowy opis przeprowadzonej analizy uznano za zasadne uznanie go za podstawowe źródło danych a publikację *Panaccione 2022* należy traktować jako źródło zwiększające wiarygodność przedstawionych danych

- The Cochrane Library.

4.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji przeprowadzonej w celu aktualizacji przeglądu wykonanego przez autorów NMA dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu.

4.3. Ocena jakości badań

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

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2022].

W załączniku 8.16 przedstawiono wzory skal.

4.4. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie przeprowadzonym przez autorów NMA zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz komparatorów (upadacytynib, wedolizumab, ustekinumab, adalimumab, infliksymab, ozanimod, filgotynib, mirikizumab, golimumab, tofacytynib, etrasimod). Aktualizację przeglądu przeprowadzono stosując zawężenie wyłącznie do leków biologicznych, które są obecnie objęte finansowaniem w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w Polsce, tj. INF, WED, UST, TOF, OZA i FIL. Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase OR medline]/lim. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *All text*).

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

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

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

Strategię wyszukiwania wraz z wynikami oraz strategię wyszukiwania aktualizującą przegląd przeprowadzony w ramach dokumentu *NMA 2022* wraz z uzyskanymi wynikami zaprezentowano w załączniku 8.7.

4.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do NMA włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego przeprowadzonego w dokumencie *NMA 2022*. Przeprowadzono aktualizację przeglądu wykonaną na potrzeby niniejszej analizy, w której poszukiwano badań randomizowanych możliwie jak najbardziej homogenicznych z badaniami dla UPA włączonymi w I części niniejszego opracowania pod względem populacji, punktów końcowych oraz okresów obserwacji.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia publikacji.

Tabela 5.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – porównanie pośrednie

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, niezależnie od wcześniejszej terapii biologicznej lub niepowodzenia leczenia biologicznego.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy niepełnoletni (<16 lat), łagodne nasilenie WZJG, zwierzęta, badania <i>in vivo</i> .

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja ^{13,14}	Dawkowanie zgodne z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego</i> dla poszczególnych substancji <ul style="list-style-type: none"> • wedolizumab (WED); • ustekinumab (UST); • infliksymab (INF); • tofacytynib (TOF) • ozanimod (OZA); • filgotynib (FIL). 	Inna niż wymieniona.
Komparatory ^{15,16}	<ul style="list-style-type: none"> • lek spośród wskazanych powyżej (dawkowanie zgodne z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego dla poszczególnych substancji</i>); • PLC. 	Nie zgodne z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: <ul style="list-style-type: none"> • Remisja kliniczna; • Odpowiedź kliniczna; • Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów; • Odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów; • Głęboka remisja; • Czas do uzyskania odpowiedzi; • Remisja endoskopowa/poprawa endoskopowa; • Wygojenie błony śluzowej (potwierdzone endoskopowo lub histologicznie); • Utrzymanie remisji klinicznej lub utrzymanie odpowiedzi klinicznej; • Zmiana wyniku w skali Mayo; • Zmiana wyniku CRP lub FCP; • Jakość życia; • Punkty końcowe dotyczące wyników zgłaszanych przez chorych; • Parcie na stolec lub ból brzucha; • Profil bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> ○ zgony; ○ zdarzenia niepożądane; ○ ciężkie zdarzenia niepożądane; ○ zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; ○ określone kategorie zdarzeń niepożądanych (np. ciężkie zakażenia). 	Nie zgodne z założonymi.

¹³ aktualizację przeglądu przeprowadzono dla leków finansowanych w ramach *Programu lekowego B.55*.

¹⁴ W NMA Wnioskodawcy wyszukiwano również: upadacytynib (UPA), adalimumab (ADA), ozanimod (OZA), filgotynib (FIL), mirikizumab (MIR), golimumab (GOL) oraz etrasimod (EST)

¹⁵ aktualizację przeglądu przeprowadzono dla leków finansowanych w ramach *Programu lekowego B.55*.

¹⁶ W NMA Wnioskodawcy wyszukiwano również: upadacytynib (UPA), adalimumab (ADA), ozanimod (OZA), filgotynib (FIL), mirikizumab (MIR), golimumab (GOL) oraz etrasimod (EST)

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (fazy II, fazy III i fazy II/III), w tym badania typu <i>crossover</i> , otwarte, fazy przedłużonej, badania typu <i>head-to-head</i> . Badania w podgrupach chorych jeśli zawierają dodatkowe punkty końcowe lub dane dotyczące dłuższego okresu obserwacji.	Niezgodna z kryteriami włączenia
	Publikacje w języku polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż angielski.

4.6. Badania włączone

W niniejszej analizie wykorzystano wyniki *NMA 2022* przeprowadzonej przez Wnioskodawcę, do której włączono badania zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym wykonanym w 6 stycznia 2022. W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Ovid) odnaleziono 5 629 publikacji w formie tytułów i abstraktów. Szczegółowy wykaz badań włączonych do metaanalizy sieciowej w przeglądzie *NMA 2022* przedstawiono w rozdziale 4.6.1. Poszczególne etapy wyboru publikacji wraz z przyczynami odrzucenia przedstawione w dokumencie *NMA 2022* zostały zaprezentowane w rozdziale 8.1, na diagramie PRISMA.

W ramach niniejszej analizy wykonano aktualizację przeglądu *NMA 2022* (poszukiwano badań opublikowanych od 01.01.2021 r.). W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 335 publikacji w formie tytułów i abstraktów. W wyniku wykonanej aktualizacji przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do analizy i tym samym uznano przegląd systematyczny wykonany w ramach dokumentu *NMA 2022* jako aktualny i zgodny z obowiązującym stanem wiedzy.

W załączniku 8.1 przedstawiono diagram PRISMA dla przeprowadzonej na potrzeby niniejszej analizy aktualizacji ww. przeglądu. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w rozdziale 8.12.

W odpowiedzi na pismo w sprawie minimalnych wymagań przeprowadzono aktualizację przeglądu, a następnie selekcję abstraktów i pełnych tekstów. Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione w załączniku 8.1. Wykonano też aktualizację przeglądu *NMA 2022* z uwzględnieniem dwóch dodatkowych komparatorów OZA oraz FIL. W wyniku wykonanej aktualizacji przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań

pierwotnych spełniających kryteria włączenia do analizy i tym samym uznano przegląd systematyczny wykonany w ramach dokumentu *NMA 2022* jako aktualny i zgodny z obowiązującym stanem wiedzy.

4.6.1. Charakterystyka oraz ocena homogeniczności włączonych badań pierwotnych

W ramach niniejszej analizy na podstawie metaanalizy sieciowej dostarczonej przez Wnioskodawcę – *NMA 2022* przedstawiono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia upadacytynibem względem WED, INF, UST, TOF, OZA oraz FIL.

- w okresie leczenia indukcyjnego (6-10 tygodni) oraz
- w okresie leczenia podtrzymującego (40-54 tygodni)

W ramach podstawowej analizy danych w metaanalizie sieciowej wykorzystano następujące badania:

- badanie *U-ACHIEVE 2* (publikacja *Danese 2022*);
- badanie *U-ACHIEVE 3* (publikacja *Danese 2022*);
- badanie *U-ACCOMPLISH* (publikacja *Danese 2022*);
- badanie *ACT I* (publikacja *Rutgeerts 2005*);
- badanie *ACT II* (publikacja *Rutgeerts 2005*);
- badanie *GEMINI I* (publikacja *Feagan 2013* i *Feagan 2017*);
- badanie *Jiang 2015*;
- badanie *Japic CTI-060298* (publikacja *Kobayashi 2016*);
- badanie *NCT01551290* (publikacja *Motoya 2019*);
- badanie *OCTAVE I* (publikacja *Sandborn 2018*);
- badanie *OCTAVE II* (publikacja *Sandborn 2018*);
- badanie *OCTAVE Sustain* (publikacja *Sandborn 2018*);
- badanie *NCT02039505*;
- badanie *VISIBLE 1* (publikacja *Santor 2020*);
- badanie *UNIFI* (publikacja *Sands 2019*);
- badanie *TRUE NORTH* (publikacja *Sandborn 2021*);
- badanie *SELECTION* (publikacja *Feagan 2021*).

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

W przypadku WZJG wskazuje się trzy ogólne źródła potencjalnej niejednorodności [NICE 2018]:

- definiowanie punktów końcowych,
- sposób zaprojektowania leczenia podtrzymującego (tj. kontynuacja badania oraz sposób dawkowania);
- charakterystyka populacji badawczej.

W związku z powyższym dokonano szczegółowej analizy homogeniczności w zakresie definicji punktów końcowych, metodyki oraz populacji chorych uczestniczących w poszczególnych badaniach. Omówiono również homogeniczność badań pod względem pozostałych kwestii podlegających ocenie.

Dostępność punktów końcowych

We wszystkich badaniach przedstawiono dane istotne dla przeprowadzenia NMA. Nie we wszystkich badaniach dostępne były dane dotyczące odpowiedzi klinicznej i remisji klinicznej oraz poprawy endoskopowej w podziale na podgrupy chorych leczonych wcześniej biologicznie oraz chorych wcześniej nieleczonych.

W przeważającej części badań poprawę endoskopową oceniano na podstawie odczytów lokalnych, w przeciwieństwie do trzech badań *OCTAVE*, w których wyniki odczytywano centralnie. Również wyniki dla UPA oceniano na podstawie odczytów centralnych. Wyniki dotyczące poprawy endoskopowej oceniane w sposób centralny stanowią bardziej wiarygodną ocenę nasilenia choroby, która ostatnio stała się standardem w badaniach klinicznych.

Należy jednak podkreślić, że nie odnotowano znaczących rozbieżności w zakresie dostępności czy sposobie definiowania analizowanych punktów końcowych. Szczegółowe definicje punktów końcowych przedstawiono w rozdziale 3.6.3.

Metodyka badań

W NMA znalazły się badania RCT dotyczące terapii, które zostały zatwierdzone przez FDA lub EMA w leczeniu WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Włączone badania kliniczne różniły się okresem obserwacji zarówno w okresie leczenia indukcyjnego (od 6 tyg. do 10 tyg. w badaniu *NCT01551290*), jak i podtrzymującego (od 30 tyg. w badaniu *ACT II* i *Jiang 2015* do 60 tyg. w badaniu *NCT01551290*). W celu ograniczenia heterogeniczności spowodowanej okresem obserwacji zdecydowano się przedstawić wyniki NMA dla okresu obserwacji 6-10 tygodni dla leczenia indukcyjnego oraz dla okresu obserwacji 40-54 tygodni dla leczenia podtrzymującego. Wszystkie badania analizowane w ramach NMA dotyczyły porównań względem placebo. Dodatkowo do NMA włączono badania o dwóch różnych metodologiach (*treat-through* (TT) oraz *re-randomized* (RR)). Należy jednak zaznaczyć, że w badaniach, w których dostępna była wystarczająca ilość danych dotyczących okresu leczenia podtrzymującego, zastosowano korektę statystyczną w celu wyeliminowania wpływu różnej konstrukcji badań na wyniki porównań. W badaniach TT chorzy byli losowo przydzielani do grupy poddanej leczeniu lub PLC na początku badania, a wyniki mierzono pod koniec fazy indukcji i ponownie pod koniec fazy podtrzymującej. W badaniach RR chorzy byli losowo przydzielani do leczenia indukcyjnego lub PLC na początku badania, z wynikami mierzonymi pod koniec fazy indukcji. Osoby reagujące na leczenie indukcyjne były następnie ponownie randomizowane do leczenia podtrzymującego lub PLC, przy czym wyniki mierzono pod koniec fazy podtrzymującej wyłącznie wśród osób odpowiadających na leczenie indukcyjne. Badania analizujące okres leczenia indukcyjnego należy uznać za homogeniczne pod względem ich metodyki.

Kryteria włączenia

Jednym ze źródeł heterogeniczności był sposób definiowania populacji w analizowanych badaniach. Kryteria włączenia były zbieżne w większości analizowanych badań i obejmowały chorych:

- dorosłych (w wieku ≥ 18 lat);
- z aktywną postacią WZJG (ocena na podstawie wyniku w skali Mayo 6-12 pkt, z wynikiem podskali endoskopowej ≥ 2);
- z niewystarczającą odpowiedzią lub brakiem tolerancji na co najmniej jedną z konwencjonalnych terapii: doustne aminosalicylany, doustne kortykosteroidy, azatioprynę i/lub merkaptopurynę.

Wskazano także różnice w kryteriach włączenia w odniesieniu do tego, czy kwalifikująca się populacja chorych nie była uprzednio leczona terapiami biologicznymi, czy też wykazywała niewystarczającą odpowiedź lub brak tolerancji na terapie biologiczne (m.in. w badaniu *GEMINI I* analizowana populacja obejmowała chorych z niepowodzeniem terapii inhibitorami TNF-alfa, kortykosteroidami lub immunomodulatorami). Rozbieżności zaobserwowano też w sposobie definiowania populacji chorych z niepowodzeniem terapii biologicznej (np. w starszych badaniach takich jak *UNIFI* uczestniczyli chorzy z niepowodzeniem terapii inhibitorami TNF-alfa i WED).

Populacja

Zaobserwowano również różnice w charakterystyce demograficznej chorych stanowiących analizowaną populację w badaniach włączonych do NMA. Różnice dotyczyły:

- średnich stężeń CRP,
- czasu od rozpoznania WZJG,
- postaci choroby (tj. lewostronna, rozległa, inna),
- jednoczesnego stosowania kortykosteroidów.

Część badań obejmowała populację azjatycką, badania te zostały włączone do NMA. Nie stwierdzono innych znaczących rozbieżności w odniesieniu do analizowanej populacji.

Pomimo przedstawionych powyżej rozbieżności pomiędzy badaniami, zebrane dane wskazują na stosunkowo wysoką homogeniczność badań (zaobserwowane rozbieżności dotyczą pojedynczych badań). W opinii analityków nie ma przesłanek do odstąpienia od przeprowadzenia NMA. Ponadto wskazane informacje dotyczące heterogeniczności są typowe dla NMA przeprowadzonych w populacji chorych na WZJG.

Podsumowując powyższe informacje, należy mieć na uwadze zaobserwowane rozbieżności, jednakże należy je traktować wyłącznie jako ograniczenie analizy. Zidentyfikowane źródła heterogeniczności nie wykluczają możliwości przeprowadzenia NMA.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższych tabelach.

4.6.2. Charakterystyka populacji chorych

Tabela 6.
Charakterystyka populacji chorych – indukcja

Badanie (wcześniejsze leczenie biologiczne)	Interwencja	N	Wiek, średnia (SE) [lata]	Mężczyźni (%)	Masa ciała, średnia (SE) [kg]	Czas trwania choroby, średnia (SE) [lata]	Rozległe WZJG/ <i>pancolitis</i> (%)	Całkowity wynik Mayo, średnia (SE)	Stężenie CRP, średnia (SE)	Leczenie wspomagające (%)	
										IMIDs	Steroidy
<i>ACT-1 (Naive)</i>	INF 10 mg	122	41,8 (1,3)	59,0	76,9 (1,5)	8,4 (0,7)	44,3	8,4 (0,1)	16,0 (2,1)	48,4	59,8
<i>ACT-1 (Naive)</i>	INF 5 mg	121	42,4 (1,3)	64,5	80,0 (1,6)	5,9 (0,5)	46,3	8,5 (0,2)	14,0 (1,7)	54,5	57,9
<i>ACT-1 (Naive)</i>	PLC	121	41,4 (1,2)	59,5	76,8 (1,5)	6,2 (0,5)	44,6	8,4 (0,2)	17,0 (2,5)	43,8	65,3
<i>ACT-2 (Naive)</i>	INF 10 mg	120	40,3 (1,2)	56,7	79,6 (1,9)	6,5 (0,5)	37,5	8,3 (0,1)	14,0 (2,0)	41,7	55,0
<i>ACT-2 (Naive)</i>	INF 5 mg	121	40,5 (1,2)	62,8	78,4 (1,6)	6,7 (0,5)	39,7	8,3 (0,1)	13,0 (2,1)	43,0	49,6
<i>ACT-2 (Naive)</i>	PLC	123	39,3 (1,2)	57,7	76,1 (1,6)	6,5 (0,6)	40,7	8,5 (0,1)	16,0 (2,6)	43,9	48,8
<i>GEMINI 1 (Naive)</i>	WED 300 mg	130	39,7 (1,1)	53,1	69,2 (1,5)	5,8 (0,5)	38,5	8,4 (0,2)	b/d	42,3	56,2
<i>GEMINI 1 (Naive)</i>	PLC	76	40,5 (1,3)	61,8	70,0 (2,2)	6,1 (0,7)	40,8	8,5 (0,2)	b/d	34,2	57,9
<i>GEMINI 1 (Exposed/IR)</i>	WED 300 mg	82	39,7 (1,4)	61,0	74,9 (1,9)	6,4 (0,6)	64,6	8,7 (0,2)	b/d	22,0	52,4
<i>GEMINI 1 (Exposed/IR)</i>	PLC	63	41,8 (1,7)	55,6	74,2 (2,1)	8,0 (1,0)	55,6	8,6 (0,2)	b/d	22,2	55,6
<i>Japic CTI-060298 (Naive)</i>	INF 5 mg	104	40,0 (1,2)	63,5	57,6 (1,2)	8,1 (0,7)	79,8	8,6 (0,1)	10,0 (1,5)	48,1	65,4

Badanie (wcześniejsze leczenie biologiczne)	Interwencja	N	Wiek, średnia (SE) [lata]	Mężczyźni (%)	Masa ciała, średnia (SE) [kg]	Czas trwania choroby, średnia (SE) [lata]	Rozległe WZJG/panco litis (%)	Całkowity wynik Mayo, średnia (SE)	Stężenie CRP, średnia (SE)	Leczenie wspomagające (%)	
										IMiDs	Steroidy
<i>Japic CTI-060298 (Naive)</i>	PLC	104	37,8 (1,3)	64,4	60,3 (1,1)	7,1 (0,6)	80,8	8,5 (0,1)	7,0 (1,1)	47,1	66,3
<i>Jiang 2015 (Naive)</i>	INF 5 mg	41	34,3 (2,2)	63,4	62,8 (2,3)	4,4 (0,4)	61,0	b/d	35,8 (3,5)	29,3	53,7
<i>Jiang 2015 (Naive)</i>	PLC	41	34,5 (2,3)	61,0	61,2 (2,5)	4,4 (0,4)	58,5	b/d	35,1 (2,8)	31,7	51,2
<i>NCT01551290 (Naive)</i>	INF 5 mg	50	37,0 (2,3)	b/d	b/d	3,7 (1,0)	b/d	8,0 (0,2)	b/d	b/d	60,0
<i>NCT01551290 (Naive)</i>	PLC	49	37,0 (2,3)	b/d	b/d	3,7 (1,0)	b/d	8,0 (0,2)	b/d	b/d	80,0
<i>NCT02039505</i>	WED 300 mg	164	42,3 (1,1)	60,4	58,6 (0,9)	7,2 (0,5)	61,6	8,3 (0,1)	b/d	48,8	31,7
<i>NCT02039505</i>	PLC	82	44,0 (1,8)	67,1	60,4 (1,4)	8,6 (0,9)	62,2	8,1 (0,2)	b/d	52,4	30,5
<i>OCTAVE 1</i>	TOF 10 mg	476	41,3 (0,6)	58,2	72,9 (0,8)	6,5 (1,0)	52,9	9,0 (0,1)	4,4 (3,5)	b/d	45,0
<i>OCTAVE 1</i>	PLC	122	41,8 (1,4)	63,1	72,7 (1,5)	6,0 (1,0)	54,1	9,1 (0,1)	4,7 (3,5)	b/d	47,5
<i>OCTAVE 2</i>	TOF 10 mg	429	41,1 (0,7)	60,4	74,4 (0,8)	6,0 (1,0)	49,2	9,0 (0,1)	4,6 (3,5)	b/d	46,2
<i>OCTAVE 2</i>	PLC	112	40,4 (1,2)	49,1	73,2 (1,5)	6,2 (1,0)	50,0	8,9 (0,1)	5,0 (3,5)	b/d	49,1
<i>U-ACCOMPLISH</i>	UPA 45 mg	345	42,1 (0,8)	62,0	74,0 (1,0)	7,3 (0,3)	51,0	9,3 (0,1)	9,3 (0,8)	0,3	34,2
<i>U-ACCOMPLISH</i>	PLC	177	42,2 (1,1)	60,5	73,7 (1,5)	7,4 (0,5)	48,6	9,4 (0,1)	10,8 (1,5)	1,7	40,7
<i>U-ACHIEVE 2</i>	UPA 45 mg	319	43,6 (0,8)	62,1	71,3 (1,0)	8,6 (0,4)	50,5	9,3 (0,1)	9,4 (0,9)	0,9	38,9
<i>U-ACHIEVE Study 2</i>	PLC	155	44,4 (1,2)	62,6	74,0 (1,5)	9,1 (0,7)	51,6	9,3 (0,1)	12,2 (1,7)	1,9	39,4

Badanie (wcześniejsze leczenie biologiczne)	Interwencja	N	Wiek, średnia (SE) [lata]	Mężczyźni (%)	Masa ciała, średnia (SE) [kg]	Czas trwania choroby, średnia (SE) [lata]	Rozległe WZJG/ <i>panco litis</i> (%)	Całkowity wynik Mayo, średnia (SE)	Stężenie CRP, średnia (SE)	Leczenie wspomagające (%)	
										IMiDs	Steroidy
<i>UNIFI</i>	UST 6 mg/kg	322	41,7 (0,8)	60,6	73,0 (1,1)	8,2 (0,4)	47,5	8,9 (0,1)	4,8 (0,5)	27,6	52,2
<i>UNIFI</i>	PLC	319	41,2 (0,8)	61,8	72,9 (0,9)	8,0 (0,4)	47,2	8,9 (0,1)	4,7 (0,4)	27,9	49,2
<i>SELECTION (Naive)</i>	FIL 200 mg	245	42,0 (0,8)	50,2	b/d	7,2 (0,4)	b/d	8,6 (0,1)	8,6 (1,0)	29,8	30,2
<i>SELECTION (Naive)</i>	PLC	137	41,0 (1,1)	63,5	b/d	6,4 (0,6)	b/d	8,7 (0,1)	5,8 (0,6)	29,9	30,7
<i>SELECTION (Exposed)</i>	FIL 200 mg	262	43,0 (0,9)	56,5	b/d	9,8 (0,5)	b/d	9,2 (0,1)	12,2 (0,9)	23,7	46,6
<i>SELECTION (Exposed)</i>	PLC	142	44,0 (1,3)	60,6	b/d	10,2 (0,7)	b/d	9,4 (0,1)	14,0 (2,0)	22,5	43,7
<i>TRUE NORTH</i>	OZA 0,92 mg	429	41,4 (0,7)	57,1	b/d	6,9 (0,3)	37,5	8,9 (0,1)	4,0 (0,3)	0,0	27,7
<i>TRUE NORTH</i>	PLC	216	41,9 (0,9)	66,2	b/d	6,8 (0,5)	38,0	8,9 (0,1)	5,0 (0,5)	0,0	32,4

Tabela 7.
Charakterystyka populacji chorych - leczenie podtrzymujące

Badanie (wcześniejsze leczenie biologiczne)	Interwencja	N	Wiek, średnia (SE) [lata]	Mężczyźni (%)	Masa ciała, średnia (SE) [kg]	Czas trwania choroby, średnia (SE) [lata]	Rozległe WZJG/ <i>pancolitis</i> (%)	Całkowity wynik Mayo, średnia (SE)	Stężenie CRP, średnia (SE)	Leczenie wspomagające (%)	
										IMIDs	Steroidy
<i>ACT-1 (Naive)</i>	INF 10 mg	122	41,8 (1,3)	59,0	76,9 (1,5)	8,4 (0,7)	44,3	8,4 (0,1)	16,0 (2,1)	48,4	59,8
<i>ACT-1 (Naive)</i>	INF 5 mg	121	42,4 (1,3)	64,5	80,0 (1,6)	5,9 (0,5)	46,3	8,5 (0,2)	14,0 (1,7)	54,5	57,9
<i>ACT-1 (Naive)</i>	PLC	121	41,4 (1,2)	59,5	76,8 (1,5)	6,2 (0,5)	44,6	8,4 (0,2)	17,0 (2,5)	43,8	65,3
<i>GEMINI 1 (Naive)</i>	WED 300 mg Q8W	72	41,0 (1,6)	54,2	76,1 (2,20)	5,8 (0,6)	33,3	8,3 (0,2)	b/d	41,7	54,2
<i>GEMINI 1 (Naive)</i>	WED 300 mg Q4W	73	38,3 (1,5)	53,4	70,3 (2,0)	7,0 (0,7)	49,3	8,2 (0,2)	b/d	39,7	60,3
<i>GEMINI 1 (Naive)</i>	PLC	79	39,5 (1,6)	57,0	71,3 (2,1)	6,4 (0,6)	44,3	8,4 (0,2)	b/d	43,0	54,4
<i>GEMINI 1 (Exposed/IR)</i>	WED 300 mg Q8W	43	41,3 (1,7)	55,8	79,1 (2,8)	6,8 (0,7)	65,1	8,5 (0,3)	b/d	16,3	60,5
<i>GEMINI 1 (Exposed/IR)</i>	WED 300 mg Q4W	40	39,9 (2,9)	52,5	72,7 (2,8)	8,1 (1,2)	57,5	8,4 (0,3)	b/d	32,5	47,5
<i>GEMINI 1 (Exposed/IR)</i>	PLC	38	41,6 (2,2)	55,3	81,2 (3,9)	9,8 (1,4)	57,9	8,2 (0,3)	b/d	34,2	60,5
<i>NCT02039505</i>	WED 300 mg Q8W	41	43,0 (2,2)	51,2	b/d	8,6 (1,2)	68,3	8,1 (0,2)	b/d	53,7	31,7
<i>NCT02039505</i>	PLC	42	42,6 (2,2)	54,8	b/d	8,7 (1,1)	54,8	7,9 (0,2)	b/d	50,0	35,7
<i>OCTAVE (Non-IR)</i>	TOF 5 mg	115	43,6 (1,2)	54,8	73,4 (1,3)	6,7 (0,5)	42,6	2,9 (0,2)	0,7 (2,6)	b/d	47,8

Badanie (wcześniejsze leczenie biologiczne)	Interwencja	N	Wiek, średnia (SE) [lata]	Mężczyźni (%)	Masa ciała, średnia (SE) [kg]	Czas trwania choroby, średnia (SE) [lata]	Rozległe WZJG/pancolitis (%)	Całkowity wynik Mayo, średnia (SE)	Stężenie CRP, średnia (SE)	Leczenie wspomagające (%)	
										IMiDs	Steroidy
<i>OCTAVE Sustain (Non-IR)</i>	TOF 10 mg	104	42,2 (1,4)	59,6	74,6 (1,1)	7,3 (0,6)	49,0	3,0 (0,2)	0,9 (2,6)	b/d	44,2
<i>OCTAVE Sustain (Non-IR)</i>	PLC	109	41,9 (1,3)	60,6	76,2 (1,2)	8,0 (0,8)	49,5	3,0 (0,2)	1,0 (2,6)	b/d	48,6
<i>OCTAVE Sustain (Exposed/IR)</i>	TOF 5 mg	83	39,6 (1,6)	48,2	73,4 (1,3)	9,9 (0,9)	63,9	3,8 (0,2)	0,7 (2,6)	b/d	55,4
<i>OCTAVE Sustain (Exposed/IR)</i>	TOF 10 mg	93	43,7 (1,5)	51,6	74,6 (1,1)	9,6 (0,8)	55,9	3,9 (0,2)	0,9 (2,6)	b/d	49,5
<i>OCTAVE Sustain (Exposed/IR)</i>	PLC	89	45,2 (1,6)	56,2	76,2 (1,2)	9,3 (0,7)	60,7	3,6 (0,2)	1,0 (2,6)	b/d	58,4
<i>U-ACHIEVE 3</i>	UPA 30 mg	154	42,6 (1,2)	55,8	73,1 (1,7)	8,2 (0,6)	55,8	9,4 (0,1)	8,6 (1,2)	0,6	37,0
<i>U-ACHIEVE 3</i>	UPA 15 mg	148	42,6 (1,2)	64,2	74,4 (1,7)	8,9 (0,7)	55,4	9,3 (0,1)	8,4 (1,0)	0,7	37,2
<i>U-ACHIEVE 3</i>	PLC	149	43,3 (1,2)	57,0	72,2 (1,5)	8,7 (0,7)	47,0	9,3 (0,1)	9,8 (1,3)	0,0	40,3
<i>UNIFI</i>	UST 90 mg Q8W	176	39,5 (1,0)	53,4	72,0 (1,4)	8,1 (0,5)	45,4	8,9 (0,1)	4,0 (0,6)	26,1	54,0
<i>UNIFI</i>	UST 90 mg Q12W	172	40,7 (1,0)	55,8	73,3 (1,4)	8,6 (0,6)	46,5	8,9 (0,1)	3,3 (0,5)	25,6	48,3
<i>UNIFI</i>	PLC	175	42,0 (1,0)	61,1	71,7 (1,1)	7,5 (0,5)	49,1	8,7 (0,1)	3,4 (0,5)	28,0	54,3
<i>VISIBLE 1</i>	WED 300 mg Q8W	54	41,6 (1,9)	57,4	77,0 (2,3)	8,2 (0,8)	48,1	9,0 (0,3)	b/d	b/d	38,9
<i>VISIBLE 1</i>	PLC	56	39,4 (1,6)	60,7	74,0 (2,8)	7,4 (0,9)	44,6	9,0 (0,3)	b/d	b/d	42,9

4.6.3. Charakterystyka badań

Tabela 8.
Charakterystyka badań włączonych do analizy cz.1

Parametr	Badanie		
	<i>ACT I i ACT II</i>	<i>Jiang 2015</i>	<i>Japic CTI-060298</i>
Metodyka			
Rodzaj badania	RCT, wieloośrodkowe	RCT, jednoośrodkowe	RCT, wieloośrodkowe
Metodyka badania	<i>treat-trough</i>	<i>treat-trough</i>	<i>treat-trough</i>
Opis metody randomizacji	Randomizacja centralna. Dynamicznie przypisywano chorych do wybranego leczenia (INF 5 mg/kg m.c., INF 10 mg/kg m.c., PLC) w stosunku 1: 1: 1, z uwzględnieniem czynników stratyfikujących obejmujących badany ośrodek oraz występowanie steroidooporności.	Randomizacja centralna. Dynamicznie przypisywano chorych do wybranego leczenia (INF 3,5 mg/kg m.c., INF 5 mg/kg m.c., PLC) w stosunku 1: 1: 1, z uwzględnieniem czynników stratyfikujących obejmujących badany ośrodek oraz występowanie steroidooporności.	Randomizacja centralna. Chorych przypisano do wybranego leczenia (INF 5 mg/kg m.c., PLC) w stosunku 1: 1, za pomocą wygenerowanych komputerowo schematów randomizacji z uwzględnieniem czynników stratyfikujących obejmujących ośrodek badawczy oraz jednoczesne stosowanie lub brak kortykosteroidów.
Zaślepienie	Tak, podwójne. Brak opisu metody zaślepienia.	Tak, podwójne. Brak opisu metody zaślepienia.	Tak, podwójne. Brak opisu metody zaślepienia.
Utrata chorych z badania	<u><i>ACT I</i></u> Z badania utracono łącznie 135 (37,0%) z 365 chorych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 57 (47,1%) z grupy PLC; • 39 (32,2%) z grupy INF 5 mg/kg; • 39 (32,0%) z grupy INF 10 mg/kg. <u><i>ACT II</i></u> Z badania utracono łącznie 98 (26,9%) z 364 chorych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 50 (40,7%) z grupy PLC; • 24 (19,8%) z grupy INF 5 mg/kg; • 24 (20,0%) z grupy INF 10 mg/kg. 	Z badania utracono łącznie 34 (27,6%) ze 123 chorych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 19 (46,3%) z grupy PLC; • 8 (19,5%) z grupy INF 3,5 mg/kg; • 7 (17,1%) z grupy INF 5 mg/kg. 	Z badania utracono łącznie 67 (32,2%) z 208 chorych: <ul style="list-style-type: none"> • <u>przed oceną w 8. tyg. badania</u> • 37 (17,8%) z 208 chorych; • <u>po ocenie w 8. tyg. badania</u> • 28 (19,3%) ze 145 chorych odpowiadających na leczenie; • 2 (7,7%) z 26 chorych bez odpowiedzi na leczenie.

Parametr	Badanie		
	ACT I i ACT II	Jiang 2015	Japic CTI-060298
Skala Jadad	4/5 (odjęto 1 punkt za brak opisu metody zaślepienia)	4/5 (odjęto 1 punkt za brak opisu metody zaślepienia)	4/5 (odjęto 1 punkt za brak opisu metody zaślepienia)
Klasyfikacja AOTMI ^T	IIA	IIA	IIA
Sponsor	Centocor oraz Schering Plough	b/d	Mitsubishi Tanabe Pharma Corp.
Okres obserwacji ¹⁷	<p><i>ACT I</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • indukcja: 8 tyg.; • podtrzymanie: 54 tyg. <p><i>ACT II</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • indukcja: 8 tyg.; • podtrzymanie: 30 tyg. 	8 tyg. (całkowity okres obserwacji to 30 tyg.)	8 tyg. (całkowity okres obserwacji to 30 tyg.)
Liczba ośrodków	<p><i>ACT I</i>: 62</p> <p><i>ACT II</i>: 55</p>	1	67
Podejście do testowanej hipotezy	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli; • potwierdzona endoskopowo aktywna postać WZJG (6-12 pkt w całościowej skali Mayo, ocena endoskopowa ≥ 2 w podskali Mayo) mimo równoczesnego leczenia kortykosteroidami w monoterapii lub w skojarzeniu z azatiopryną lub merkaptopuryną (<i>ACT I</i> i <i>ACT II</i>) i lekami zawierającymi 5-aminosalicylany (<i>ACT II</i>); 	<ul style="list-style-type: none"> • wiek w zakresie 18-65 lat; • potwierdzona endoskopowo aktywna postać WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (6-12 pkt w całościowej skali Mayo, ocena endoskopowa ≥ 2 w podskali Mayo, pomimo leczenia kortykosteroidami lub ich skojarzeniem z AZA i lekami zawierającymi 5-ASA), potwierdzona biopsją 1 tydzień przed leczeniem. 	<ul style="list-style-type: none"> • potwierdzona endoskopowo aktywna postać WZJG (6-12 pkt w całościowej skali Mayo, ocena endoskopowa ≥ 2 w podskali Mayo); • brak gruźlicy potwierdzony za pomocą testu skórniego i radiografii klatki piersiowej; • niewystarczająca odpowiedź na leczenie lub brak tolerancji na ≥ 1 terapii konwencjonalnych: doustne aminosalicylany, doustne

¹⁷ okres obserwacji dla którego opublikowano wyniki w publikacji

Parametr	Badanie		
	ACT I i ACT II	Jiang 2015	Japic CTI-060298
	<ul style="list-style-type: none"> brak odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami w czasie 18 miesięcy poprzedzających włączenie do badania lub nietolerancja tego leczenia bądź brak odpowiedzi na leczenie azatiopryną i 6-merkaptopuryną w czasie 5 lat poprzedzających włączenie do badania lub nietolerancja tego leczenia; tylko dla badania ACT II: brak odpowiedzi na terapię lekami zawierającymi aminosalicylany w czasie 18 miesięcy poprzedzających włączenie do badania lub nietolerancja tego leczenia. 		<p>kortykosteroidy, azatioprynę i/lub merkaptopurynę lub kortykosteroidozależność</p>
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> pozytywny wynik próby tuberkulinowej; rozpoznane nieokreślone zapalenie jelita grubego lub choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC); wyniki badań sugerujące ChLC (przetoka, ziarniniaki w biopsji); wcześniejsza ekspozycja na infliksymab lub inne inhibitory TNF-alfa. 	<ul style="list-style-type: none"> niedawne czynne, przewlekłe lub powtarzające się zakażenie, szczególnie pozytywna próba tuberkulinowa (w tym czynna i utajona gruźlica), zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B; nieokreślone zapalenie okrężnicy lub ChLC; leczenie kortykosteroidami podawanymi doodbytniczo lub lekami zawierającymi aminosalicylany w czasie 2 tygodni; wcześniejsza ekspozycja na infliksymab lub inne inhibitory TNF-alfa. 	<ul style="list-style-type: none"> niedawna operacja jelit lub powikłania po zabiegu chirurgicznym; powikłania jelitowe: zwężenie, przetoka lub dysplazja; leczenie innymi lekami biologicznymi, metotreksatem, inhibitorami kalcyneuryny lub cytaferazą w czasie ostatnich 18 miesięcy; poważne schorzenia, takie jak przewlekła niewydolność serca lub utajone choroby zakaźne.
Interwencja			
Interwencja badana	<p>INF 5 mg lub INF 10 mg na kg mc. i.v. w 0., 2. i 6., a następnie Q8W do 22. tyg. (ACT I) lub 46. tyg. (ACTI)</p>	<p>INF i.v. w dawce 3,5 mg/kg lub 5 mg/kg w 0., 2. i 6. tyg., a następnie Q8W do 22. tyg.</p>	<p>INF i.v. w dawce 5 mg/kg w 0., 2. i 6. tyg., a następnie Q8W do 22. tyg.</p>

Parametr	Badanie		
	ACT I i ACT II	Jiang 2015	Japic CTI-060298
Interwencja kontrolna	PLC w 0., 2. i 6. tyg., a następnie Q8W do 22. tyg. (ACT II) lub 46. tyg. (ACT I).	PLC w 0., 2. i 6. tyg., a następnie Q8W do 22. tyg.	PLC w 0., 2. i 6. tyg., a następnie Q8W do 22. tyg.
Leczenie wspomagające	<ul style="list-style-type: none"> • kortykosteroidy • 5-aminosalicylany • leki immunosupresyjne w stałych dawkach. <p>Leczenie wspomagające w stałych dawkach z wyjątkiem kortykosteroidów, które zmniejszono o 5 mg/tydz. po 8 tyg., aż do osiągnięcia dawki 20 mg/dobę, a następnie o 2,5 mg/tydz.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • kortykosteroidy; • 5-aminosalicylany; • leki immunosupresyjne w stałych dawkach. <p>Leczenie wspomagające w stałych dawkach z wyjątkiem kortykosteroidów, które zmniejszono o 5 mg/tydz. po 8 tyg., aż do osiągnięcia dawki 20 mg/dobę, a następnie o 2,5 mg/tydz.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • kortykosteroidy (rozpoczęte ≥ 2 tyg. przed sigmoidoskopią w momencie włączenia) • doustne aminosalicylany (rozpoczęte ≥ 3 tyg. przed włączeniem), • azatiopryna i merkaptopuryna (rozpoczęte ≥ 12 tyg. przed włączeniem, stosowane w stałej dawce przez co najmniej 4 tyg. przed włączeniem). <p>Leczenie wspomagające w stałych dawkach z wyjątkiem kortykosteroidów, które zmniejszono o 5 mg/tydz. po 8 tyg., aż do osiągnięcia dawki 20 mg/dobę, a następnie o 2,5 mg/tydz.</p>
Punkty końcowe			
Uwzględnione w analizie ¹⁸	<p><u>Leczenie indukcyjne (ACT I i II):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie); • remisja kliniczna (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie); • poprawa endoskopowa (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie); 	<p><u>Leczenie indukcyjne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie); • remisja kliniczna (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie); • poprawa endoskopowa (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie); 	<p><u>Leczenie indukcyjne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie); • remisja kliniczna (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie); • poprawa endoskopowa (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie);

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

Parametr	Badanie		
	ACT I i ACT II	Jiang 2015	Japic CTI-060298
	<p>Leczenie podtrzymujące (ACT I):</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie); • remisja kliniczna (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie); 		<ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa;
Nieuwzględnione w analizie	<ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa (nie uwzględniono danych z badania ACT I i ACT II, ponieważ dane dotyczące bezpieczeństwa zostały przedstawione wyłącznie odpowiednio dla 54. i 30. tyg. leczenia. Zgodnie z założeniami NMA analizę bezpieczeństwa dla okresu podtrzymania przeprowadzono w oparciu o badania typu <i>re-randomized</i>); • poprawa endoskopowa (leczenie podtrzymujące); • nie uwzględniono punktów końcowych innych niż odpowiedź kliniczna, remisja kliniczna, poprawa endoskopowa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe zbieżne między badaniami, które mogły zostać poddane metaanalizie. Zasady analizy statystycznej przedstawiono w rozdziale 4.9. 	<ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa (nie uwzględniono danych z badania Jiang 2015, ponieważ w publikacji tej dane dot. bezpieczeństwa podano dla średniego okresu obserwacji wynoszącego odpowiednio 15,1 tyg. w grupie PLC, 22,6 tyg. w grupie INF 3,5 mg oraz 22,3 tyg. w grupie INF 5 mg); • nie uwzględniono punktów końcowych innych niż odpowiedź kliniczna, remisja kliniczna, poprawa endoskopowa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe zbieżne między badaniami, które mogły zostać poddane metaanalizie. Zasady analizy statystycznej przedstawiono w rozdziale 4.9. 	<ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa w okresie leczenia podtrzymującego (w NMA nie analizowano danych obejmujących okres leczenia podtrzymującego dotyczących bezpieczeństwa i pochodzących z badań typu <i>treat-trough</i>, ze względu na brak danych umożliwiających dokonanie korekty statystycznej); • nie uwzględniono punktów końcowych innych niż odpowiedź kliniczna, remisja kliniczna, poprawa endoskopowa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe zbieżne między badaniami, które mogły zostać poddane metaanalizie. Zasady analizy statystycznej przedstawiono w rozdziale 4.9.

*mg/l

**mediana (IQR)

***postać dystalna WZJG

Tabela 9.
Charakterystyka badań włączonych do analizy cz.2

Parametr	Badanie	
	VISIBLE 1	GEMINI I
Metodyka		
Rodzaj badania	RCT, wieloośrodkowe, fazy III	RCT, wieloośrodkowe, fazy III
Metodyka badania	<i>head to head</i>	<i>re-randomized</i>
Opis metody randomizacji	<p>Randomizację przeprowadzono w stosunku 2:1:1, ze stratyfikacją ze względu na jednoczesne stosowanie kortykosteroidów, stan remisji klinicznej w 6. tygodniu i wcześniejsze niepowodzenie leczenia anty-TNF lub jednoczesne stosowanie immunomodulatora. Leczenie zostało przypisane przez interaktywny system odpowiedzi sieciowej (IWRS, ang. interactive web response system). Badacz lub osoba wyznaczona przez badacza uzyskiwała dostęp do IWRS podczas badania przesiewowego w celu zarejestrowania chorego i uzyskania numeru identyfikacyjnego w celu jego identyfikacji w trakcie badania.</p>	<p>Randomizacja centralna.</p> <p>Indukcja: w stosunku 3: 2, wykorzystano generowane komputerowo listy randomizacyjnej i procesu stratyfikacji względem jednoczesnej terapii glikokortykosteroidami oraz jednoczesnej terapii lekami immunosupresyjnymi lub wcześniejszej terapii inhibitorami TNF-alfa, z zastrzeżeniem, iż liczba biorących udział w badaniu chorych leczonych w przeszłości inhibitorami TNF-alfa nie może przekroczyć 50%.</p> <p>Podtrzymanie: w stosunku 1: 1: 1, wykorzystano system interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej oraz generowane komputerowo listy randomizacyjnej i procesu stratyfikacji względem wyjściowej kohorty, jednoczesnej terapii glikokortykosteroidami oraz jednoczesnej terapii lekami immunosupresyjnymi lub wcześniejszej terapii inhibitorami TNF-alfa.</p>
Zaślepienie	Tak, podwójne.	Tak, podwójne. WED i PLC podawano w zamaskowanych opakowaniach, podano także informację, że PLC podawano między dawkowaniem WED w ramach leczenia podtrzymującego u chorych przydzielonych do leczenia WED co 8 tygodni.
Utrata chorych z badania	<p>Z badania utracono łącznie 475 (77,4%) spośród 614 chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> w fazie badań przesiewowych utracono łącznie 231 (37,6%) chorych spośród 614; w otwartej fazie indukcji utracono łącznie 167 (43,3%) chorych spośród 383, w tym 30 (7,8%) chorych, którzy przerwali trwale udział w badaniu; 	<p><u>Indukcja:</u></p> <p>Kohorta 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy WED 7 (3,1%) z 225 chorych; z grupy PLC 14 (9,4%) ze 149 chorych; <p>Kohorta 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy WED 36 (6,9%) z 521 chorych;

Parametr	Badanie	
	VISIBLE 1	GEMINI I
	<ul style="list-style-type: none"> w randomizowanej fazie podtrzymania utracono łącznie 77 (35,6%) chorych spośród 216 	<p><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy WED co 8 tyg. 45 (36,9%) ze 122 chorych z grupy; z grupy PLC 78 (61,9%) ze 126 chorych.
Skala Jadad	5/5	5/5
Klasyfikacja AOTMiT	IIA	IIA
Sponsor	Takeda	Millennium Pharmaceuticals
Okres obserwacji ¹⁹	52 tygodnie	52 tygodnie
Liczba ośrodków	141	211
Podjęcie do testowanej hipotezy	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>
Populacja		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-80 r.ż.; rozpoznanie aktywnego WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego postawione co najmniej 6 miesięcy przed kwalifikacją do badania na podstawie dowodów klinicznych i endoskopowych oraz potwierdzone raportem histopatologicznym; wynik w skali Mayo 6-12 punktów, ocena endoskopowa w podskali Mayo ≥ 2 w ciągu 10 dni przed pierwszą dawką badanego leku; zmiany chorobowe występujące na odcinku wynoszącym co najmniej 15 cm i rozciągające się proksymalnie do odbytu; 	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-80 lat; aktywna postać WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rozpoznana co najmniej 6 miesięcy przed kwalifikacją do badania; wynik w skali Mayo 6-12 punktów, ocena endoskopowa w podskali Mayo ≥ 2 w czasie 7 dni przed rozpoczęciem leczenia; utrata odpowiedzi na leczenie, niewystarczająca odpowiedź lub brak odpowiedzi na ≥ 1 terapię: immunomodulatory, inhibitory TNF-alfa lub kortykosteroidy.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ropień w jamie brzusznej, toksyczne rozdzęcie okrężnicy, rozległa resekcja okrężnicy, częściowa lub całkowita kolektomia, ileostomia, kolostomia lub znane stałe objawowe zwężenie jelita polipy gruczolakowate okrężnicy, 	<ul style="list-style-type: none"> toksyczne rozszerzenie okrężnicy, ropień brzucha, objawowe zwężenie okrężnicy, stomia, przebyta kolektomia; zwiększone ryzyko powikłań po zakażeniach (np. w wyniku przebytego w ostatnim czasie zakażenia ropnego, patogenów

¹⁹ okres obserwacji dla którego opublikowano wyniki w publikacji

Parametr	Badanie	
	VISIBLE 1	GEMINI I
	<p>które nie zostały usunięte, dysplazja błony śluzowej okrężnicy;</p> <ul style="list-style-type: none"> • podejrzwane lub potwierdzone rozpoznanie zapalenia jelit Crohna, nieokreślonego zapalenia okrężnicy, niedokrwiennego zapalenia okrężnicy, popromiennego zapalenia okrężnicy, choroby uchyłkowej związanej z zapaleniem okrężnicy lub mikroskopowego zapalenia okrężnicy; • obecnie wymagana lub przewiduje się, że będzie wymagana interwencja chirurgiczna w przypadku WZJG w trakcie badania; • stosowanie jakichkolwiek terapii antyintegrynowych (np. wedolizumab, natalizumab, efalizumab, etrolizumab i AMG 181), przeciwciał przeciwko MAdCAM-1 lub rytuksymabu w wywiadzie; • stosowanie jakichkolwiek leków biologicznych w ciągu 60 dni lub 5 okresów półtrwania badania przesiewowego (w zależności od tego, który okres trwał dłużej) w wywiadzie; 	<p>jelitowych wykrytych podczas analizy kału, aktywnej lub utajonej gruźlicy, niedoboru odporności, wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C lub niedawnego przyjęcia żywych szczepionek);</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie inhibitorami TNF-alfa w czasie 60 dni przed włączeniem do badania; • leczenie cyklosporyną, talidomidem lub lekami będącymi w fazie badań w czasie 30 dni przed włączeniem do badania; • wcześniejsze leczenie wedolizumabem, natalizumabem, efalizumabem lub rytuksymabem.
Interwencja		
Interwencja badana	<p>po 28-dniowym okresie badań przesiewowych chorzy z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego otrzymali otwarte leczenie indukcyjne 300 mg wedolizumabu dożylnie w tygodniu 0 i 2. Chorzy z odpowiedzią kliniczną w 6. tygodniu zostali zrandomizowani do leczenia podtrzymującego (od 6. do 50. tyg.) wedolizumabem podskórnym (108 mg wedolizumabu podskórnym co 2 tygodnie wraz z dożylnym placebo co 8 tygodni).</p>	<p>Indukcja remisji: Interwencja badana (kohorta 1 (faza zaślepienia), kohorta 2 (faza niezaślepienia)): WED w dawce 300 mg i.v. w tyg. 0. oraz 2. – ocena po 6 tygodniach. Leczenie podtrzymujące²⁰ (od 6. do 50. tyg.): Interwencja badana: WED w dawce 300 mg i.v. co 8 tyg. (PLC podawane co drugą dawkę WED., dla zachowania zaślepienia).</p>
Interwencja kontrolna	<p>po 28-dniowym okresie badań przesiewowych chorzy z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego otrzymali otwarte leczenie indukcyjne 300 mg wedolizumabu</p>	<p>Indukcja remisji: Interwencja kontrolna (kohorta 1): PLC i.v. w tyg. 0. oraz 2. – ocena po 6 tygodniach.</p>

²⁰ do leczenia podtrzymującego randomizowano chorych z kohort 1 i 2, którzy w tygodniu 6. wykazywali odpowiedź kliniczną na zastosowane leczenie WED.

Parametr	Badanie	
	VISIBLE 1	GEMINI I
	dożylnie w tygodniu 0 i 2. Chorzy z odpowiedzią kliniczną w 6. tygodniu zostali zrandomizowani do leczenia podtrzymującego (od 6. do 50. tyg.) wedolizumabem dożylnym (300 mg co 8 tygodni wraz z podskórnym placebo co 2 tygodnie), lub placebo (placebo podskórne co 2 tygodnie i placebo dożylnie co 8 tygodni).	Leczenie podtrzymujące²⁰ (od 6. do 50. tyg.): Interwencja kontrolna: placebo i.v. co 4 tygodnie; Chorzy, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej na leczenie WED w 6. tyg. otrzymywali dalej WED (300 mg co 4 tyg.), natomiast chorzy przyjmujący PLC z kohorty 1, kontynuowali terapię PLC przez cały okres obserwacji (52 tyg.).
Leczenie wspomagające	dozwolone było jednoczesne leczenie doustną mesalaminą (pod warunkiem, że dawka była stabilna przez 2 tygodnie przed pierwszą dawką badanego leku), azatiopryną (pod warunkiem, że dawka była stabilna przez 8 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku), 6-merkaptopuryną (pod warunkiem był stabilny przez 8 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku) lub doustnymi kortykosteroidami (stabilna dawka prednizonu ≤30 mg/dobę lub budezonidu ≤9 mg/dobę lub ekwiwalentu; pod warunkiem, że dawka była stabilna przez 4 tygodnie przed pierwszą dawką badanego leku, jeśli rozpoczęto leczenie, lub przez 2 tygodnie przed, jeśli dawka została zmniejszona).	<ul style="list-style-type: none"> doustne aminosalicylany, glikokortykosteroidy (w maksymalnej dawce 30 mg/dobę prednizonu lub jego ekwiwalentu); leki immunosupresyjne; w czasie trwania badania dozwolona była także kontynuacja stałej dawki probiotyków, a także leków przeciwbiegunkowych; mesalazynę lub glikokortykosteroidy w podaniu doodbytniczym odstawiano na 2 tygodnie przed kwalifikacją do badania; <p>Dawkę aminosalicylanów oraz leków immunosupresyjnych utrzymywano na stałym poziomie w fazie indukcji oraz leczenia podtrzymującego, dawki glikokortykosteroidów zmniejszono po 6. tygodniu zgodnie z zaplanowanym schematem u chorych wykazujących odpowiedź kliniczną na leczenie WED.</p>
Punkty końcowe		
Uwzględnione w analizie ²¹	Leczenie podtrzymujące: <ul style="list-style-type: none"> odpowieź kliniczna (chorzy ogółem); remisja kliniczna (chorzy ogółem); poprawa endoskopowa (chorzy ogółem); profil bezpieczeństwa. 	Leczenie indukcyjne: <ul style="list-style-type: none"> odpowieź kliniczna (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie, chorzy leczeni biologicznie); remisja kliniczna (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie, chorzy leczeni biologicznie); poprawa endoskopowa (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie, chorzy leczeni biologicznie); profil bezpieczeństwa;

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

Parametr	Badanie	
	VISIBLE 1	GEMINI I
Nieuwzględnione w analizie		<p>Leczenie podtrzymujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie, chorzy leczeni biologicznie); • remisja kliniczna (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie, chorzy leczeni biologicznie); • poprawa endoskopowa (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie, chorzy leczeni biologicznie); • profil bezpieczeństwa. <p>nie uwzględniono punktów końcowych innych niż odpowiedź kliniczna, remisja kliniczna, poprawa endoskopowa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe zbieżne między badaniami, które mogły zostać poddane metaanalizie. Zasady analizy statystycznej przedstawiono w rozdziale 4.9.</p>

*mediana (zakres)

Tabela 10.
Charakterystyka badań włączonych do analizy cz. 3

Badanie	NCT01551290	UNIFI
Metodyka		
Rodzaj badania	RCT, z grupami równoległymi, wieloośrodkowe, fazy III	RCT, wieloośrodkowe, międzynarodowe
Metodyka badania	<i>re-randomized</i>	<i>re-randomized</i>
Opis metody randomizacji	<p style="text-align: center;"><u>Faza indukcji (wyłącznie kohorta 1)</u></p> <p>przeprowadzono dynamiczną randomizację w stosunku 2:1 stratyfikowaną względem wcześniejszego stosowania inhibitora TNF-alfa (tak/nie), równoczesnego stosowania immunomodulatorów (tak/nie), równoczesnego stosowania kortykosteroidów (tak/nie) oraz ośrodków badawczych.</p> <p style="text-align: center;"><u>Faza leczenia podtrzymującego (odpowiedź w kohorcie 1 lub 2 na indukcję WED w 10. tyg.)</u></p> <p>przeprowadzono dynamiczną randomizację w stosunku 1:1 stratyfikowaną wg wcześniejszego zastosowania inhibitorów TNF-alfa (tak/nie), równoczesnego stosowania immunomodulatorów (tak/nie), równoczesnego stosowania kortykosteroidów (tak/nie), ośrodków badawczych, kohorta w fazie indukcji (kohorta 1 i 2) oraz stanu remisji w 10. tygodniu (remisja/brak remisji).</p>	<p style="text-align: center;"><u>Faza indukcji</u></p> <p>Randomizację w stosunku 1:1:1 przeprowadzono za pomocą bloków permutowanych, ze stratyfikacją według wcześniejszego niepowodzenia leczenia lekami biologicznymi (tak vs nie) i regionu geograficznego (Europa Wschodnia, Azja lub reszta świata).</p> <p style="text-align: center;"><u>Faza leczenia podtrzymującego</u></p> <p>Randomizację w stosunku 1:1:1 przeprowadzono z użyciem permutowanych bloków, ze stratyfikacją według leczenia indukcyjnego (UST 130 mg/kg, UST 6 mg/kg lub PLC, a następnie UST 6 mg/kg), remisji klinicznej na początku fazy leczenia podtrzymującego (tak/nie) oraz stosowania doustnych kortykosteroidów (tak/nie).</p>
Zaślepienie	Tak, podwójnie zaślepienie. Brak opisu metody zaślepienia.	Tak, podwójnie zaślepienie. Brak opisu metody zaślepienia.
Utrata chorych z badania	<p>Z badania utracono łącznie 58 (19,9%) z 292 chorych:</p> <p><u>Faza indukcji</u></p> <p><u>kohorta 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • z grupy WED 9 (5,5%) ze 164 chorych; • z grupy PLC 4 (4,9%) z 82 chorych; <p><u>kohorta 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • z grupy WED 10 (21,7%) z 46 chorych; <p><u>Faza leczenia podtrzymującego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • z grupy WED 11 (26,8%) z 41 chorych; 	<p>Z badania utracono łącznie 85 (8,8%) z 961 chorych:</p> <p><u>Faza indukcji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • z grupy UST 6 mg/kg i.v. 12 (3,7%) z 322 chorych; • z grupy UST 130 mg i.v. 16 (5,0%) z 320 chorych; • z grupy PLC i.v. 28 (8,8%) z 319 chorych. <p><u>Faza leczenia podtrzymującego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • z grupy UST 90 mg co 12 tyg. s.c. 11 (6,4%) ze 172 chorych; • z grupy UST 90 mg co 8 tyg. s.c. 8 (4,5%) ze 176 chorych; • z grupy PLC s.c. 10 (5,7%) ze 175 chorych.

Badanie	NCT01551290	UNIFI
	<ul style="list-style-type: none"> z grupy PLC 24 (57,1%) z 42 chorych. 	
Skala Jadad	4/5 (odjęto 1 punkt za brak opisu metody zaślepienia)	4/5 (odjęto 1 punkt za brak opisu metody zaślepienia)
Klasyfikacja AOTMiT	IIA	IIA
Sponsor	Takeda Pharmaceutical Company Limited	Janssen Scientific Affairs
Okres obserwacji ²²	14 tyg. (faza indukcji), 14.-60. tydz. (faza leczenia podtrzymującego)	52 tygodnie
Liczba ośrodków	86	244
Podejście do testowanej hipotezy	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>
Populacja		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek 15-80 r.ż.; rozpoznanie WZJG ≥6 miesięcy przed włączeniem do badania; wynik w skali Mayo 6-12 punktów, ocena endoskopowa w podskali Mayo ≥2; brak leczenia lub niepowodzenia leczenia za pomocą kortykosteroidów, leków immunomodulujących lub inhibitorów TNF-alfa w czasie 5 lat. 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥18 r.ż.; rozpoznanie WZJG ≥3 miesiące przed badaniem przesiewowym; WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, wynik w skali Mayo 6-12 punktów, ocena endoskopowa w podskali Mayo ≥2; niewystarczająca odpowiedź na leczenie lub niedopuszczalne zdarzenia niepożądane inhibitorów TNF-alfa, wedolizumabu lub konwencjonalnej terapii (tj. niebiologicznej).
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie wedolizumabem, natalizumabem, efalizumabem lub rytuksymabem. 	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie antagonistami interleukiny-12 lub interleukiny-23; wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF-alfa nie zostało przerwane na <8 tygodni, a WED nie odstawiono na co najmniej 4 miesiące przed włączeniem do badania; leczenie konwencjonalnymi terapiami nie zostało przerwane przez co najmniej 2 do 4 tygodni przed włączeniem do badania; konieczność wykonania kolektomii w bliskiej przyszłości;

²² okres obserwacji dla którego opublikowano wyniki w publikacji

Badanie	NCT01551290	UNIFI
		<ul style="list-style-type: none"> • choroby żołądkowo-jelitowe, które mogą prowadzić do operacji lub błędnej oceny aktywności choroby; • nowotwór złośliwy; • aktywne zakażenia (w tym gruźlica).
Interwencja		
Interwencja badana	<p><u>Faza indukcji</u> <i>kohorta 1</i> WED 300 mg i.v. w tyg. 0., 2. i 6. (podanie zaślepienie). <i>kohorta 2</i> WED 300 mg i.v. w tyg. 0., 2. i 6. (podanie otwarte). <u>Faza leczenia podtrzymującego</u> WED 300 mg w tyg. 14., 22., 30., 38., 46 i 54. Chorzy mogli przejść do kohorty 2 i otrzymywać reindukcję 300 mg WED (w tyg. 0., 2. i 6. od rozpoczęcia badania dla kohorty 2), a następnie co 8 tyg. do 94 tyg. jeśli: nie uzyskali odpowiedzi klinicznej na WED lub PLC w 10. tyg., wystąpiło pogorszenie choroby, otrzymali leczenie ratunkowe w fazie podtrzymującej, ukończyli tydzień 60. w fazie leczenia podtrzymującego.</p>	<p><u>Faza indukcji</u> UST 130 mg w pojedynczej infuzji dożylniej, UST w dawce zależnej od masy ciała wynoszącej w przybliżeniu 6 mg/kg m. c. do 8 tyg. <u>Faza leczenia podtrzymującego</u> UST 90 mg co 12 tyg., UST 90 mg co 8 tyg. do 40 tyg.</p>
Interwencja kontrolna	<p><u>Faza indukcji</u> <i>kohorta 1</i> PLC w tyg. 0., 2. i 6. (podanie zaślepienie). <u>Faza leczenia podtrzymującego</u> PLC w tyg. 14., 22., 30., 38., 46 i 54.</p>	<p><u>Faza indukcyjna</u> PLC do 8 tyg. <u>Faza leczenia podtrzymującego</u> PLC do 40 tyg.</p>
Leczenie wspomagające	<ul style="list-style-type: none"> • doustne 5-aminosalicylany; • probiotyki; • doustne kortykosteroidy; • azatiopryna; • 6-merkaptopuryna. 	<ul style="list-style-type: none"> • doustne 5-aminosalicylany; • doustne kortykosteroidy; • 6-merkaptopuryna; • azatiopryna; • metotreksat.

Badanie	NCT01551290	UNIFI
Punkty końcowe		
Uwzględnione w analizie²³	<p><u>Leczenie indukcyjne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie, chorzy leczeni biologicznie); • remisja kliniczna (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie, chorzy leczeni biologicznie); • poprawa endoskopowa (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie, chorzy leczeni biologicznie); • profil bezpieczeństwa; <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie, chorzy leczeni biologicznie); • remisja kliniczna (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie, chorzy leczeni biologicznie); • poprawa endoskopowa (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie, chorzy leczeni biologicznie); • profil bezpieczeństwa; 	<p><u>Leczenie indukcyjne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie, chorzy leczeni biologicznie); • remisja kliniczna (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie, chorzy leczeni biologicznie); • poprawa endoskopowa (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie, chorzy leczeni biologicznie); • profil bezpieczeństwa; <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie, chorzy leczeni biologicznie); • remisja kliniczna (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie, chorzy leczeni biologicznie); • poprawa endoskopowa (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie, chorzy leczeni biologicznie); • profil bezpieczeństwa;
Nieuwzględnione w analizie	<ul style="list-style-type: none"> • nie uwzględniono punktów końcowych innych niż odpowiedź kliniczna, remisja kliniczna, poprawa endoskopowa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe zbieżne między badaniami, które mogły zostać poddane metaanalizie. Zasady analizy statystycznej przedstawiono rozdziale 4.9. 	<ul style="list-style-type: none"> • nie uwzględniono punktów końcowych innych niż odpowiedź kliniczna, remisja kliniczna, poprawa endoskopowa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe zbieżne między badaniami, które mogły zostać poddane metaanalizie. Zasady analizy statystycznej przedstawiono w rozdziale 4.9.

* mediana (zakres)

²³ w analizie NMA uwzględniano punkty końcowe: odpowiedź kliniczną, remisję kliniczną oraz poprawę endoskopową i profil bezpieczeństwa, jedynie jeśli były dostępne dane dla tych punktów końcowych oraz gdy definicje tych punktów końcowych były zbieżne z przyjętymi definicjami w badaniu głównym

Tabela 11.
Charakterystyka badań włączonych do analizy cz. 4

Badanie	OCTAVE I, OCTAVE II, OCTAVE Sustain	NCT01551290
Metodyka		
Rodzaj badania	RCT, wieloośrodkowe, fazy III	RCT, wieloośrodkowe, fazy III
Metodyka badania	n/d (w przypadku badań OCTAVE I i II, które obejmowały wyłącznie okres indukcji) oraz <i>re-randomized</i> (w przypadku badania OCTAVE Sustain)	<i>head to head</i>
Opis metody randomizacji	<p style="text-align: center;"><u>Faza indukcji (OCTAVE I i OCTAVE II)</u></p> <p>Randomizacja centralna w stosunku 4: 1 za pomocą systemu telerandomizacji, stratyfikowana względem wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF-alfa, stosowaniem kortykosteroidów na początku badania oraz regionem geograficznym.</p> <p style="text-align: center;"><u>Faza leczenia podtrzymującego (OCTAVE Sustain)</u></p> <p>Randomizacja centralna w stosunku 1: 1: 1 za pomocą systemu telerandomizacji, stratyfikowana zgodnie z przydziałem do grupy w okresie indukcji i status remisji w momencie włączenia do fazy leczenia podtrzymującego.</p>	b/d
Zaślepienie	Tak, podwójnie zaślepione. Brak opisu metody zaślepienia.	Tak, podwójne.
Utrata chorych z badania	<p><u>OCTAVE I</u></p> <p>Z badania utracono łącznie 36 (5,9%) z 614 chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z grupy TOF 10 mg 31 (6,5%) z 476 chorych; • z grupy TOF 15 mg 1 (6,3%) z 16 chorych; • z grupy PLC 4 (3,3%) ze 122 chorych; <p><u>OCTAVE II</u></p> <p>Z badania utracono łącznie 48 (8,8%) z 547 chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z grupy TOF 10 mg 32 (7,5%) z 429 chorych; • z grupy TOF 15 mg 1 (16,7%) z 6 chorych; • z grupy PLC 15 (13,4%) ze 112 chorych; 	<ul style="list-style-type: none"> • b/d

Badanie	OCTAVE I, OCTAVE II, OCTAVE Sustain	NCT01551290
	<u>OCTAVE Sustain</u> Z badania utracono łącznie 302 (50,9%) z 593 chorych: <ul style="list-style-type: none"> z grupy TOF 10 mg 70 (35,7%) ze 196 chorych; z grupy TOF 5 mg 87 (43,9%) ze 198 chorych; z grupy PLC 145 (73,2%) ze 198 chorych. 	
Skala Jadad	4/5 (odjęto 1 punkt za brak opisu metody zaślepienia)	2/5 (brak opisu utraty chorych z badania, brak opisu randomizacji, brak opisu zaślepienia)
Klasyfikacja AOTMIT	IIA	II
Sponsor	Pfizer	
Okres obserwacji ²⁴	52 tygodnie	58 tygodni
Liczba ośrodków	OCTAVE I: 144; OCTAVE II: 169; OCTAVE Sustain: 297.	b/d
Podjęcie do testowanej hipotezy	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>
Populacja		
Kryteria włączenia	<u>OCTAVE I, OCTAVE II</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; rozpoznanie WZJG ≥ 4 miesiące przed włączeniem do badania; wynik w skali Mayo 6-12 punktów, ocena endoskopowa w podskali Mayo ≥ 2; niewystarczająca odpowiedź na leczenie lub brak tolerancji na ≥ 1 z następujących terapii: glikokortykosteroidy doustne lub dożylnie, azatiopryna, merkaptopuryna, infliksymab lub adalimumab. <u>OCTAVE Sustain</u> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź kliniczna w trakcie trwania badań OCTAVE I i OCTAVE II 	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-65 lat; aktywne WZJG ≥ 3 miesiące podczas badania przesiewowego z wynikiem ≥ 2 w podskali endoskopowej w skali Mayo i wyjściowym wynikiem 6 do 12 w skali Mayo.

²⁴ okres obserwacji dla którego opublikowano wyniki w publikacji

Badanie	<i>OCTAVE I, OCTAVE II, OCTAVE Sustain</i>	<i>NCT01551290</i>
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ChLC, piorunujące zapalenie okrężnicy, toksyczne rozdęcie okrężnicy lub nieokreślone, mikroskopowe, niedokrwienne lub zakaźne zapalenie okrężnicy; leczenie inhibitorami TNF-alfa lub interferonem w czasie 8 tygodni przed włączeniem do badania; leczenie cyklosporyną, mykofenolanem mofetylu/kwasem mykofenolowym lub takrolimusem w czasie 4 tygodni przed włączeniem do badania; leczenie kortykosteroidami dożylnie, kortykosteroidami podawanymi doodbytniczo lub kwasem 5-aminosalicylowym w czasie 2 tygodni przed włączeniem do badania. 	<ul style="list-style-type: none"> ciężkie rozległe zapalenie okrężnicy lub wrzodziejące zapalenie okrężnicy ograniczone tylko do odbytnicy lub do mniej niż 20 cm okrężnicy; niedrożność okrężnicy w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym; dysplazja błony śluzowej okrężnicy (zaburzenie dojrzwania komórek błony śluzowej okrężnicy) w wywiadzie.
Interwencja		
Interwencja badana	<p><i>OCTAVE I i OCTAVE II</i></p> <ul style="list-style-type: none"> TOF p.o. w dawce 10 mg dwa razy na dobę (ocena po 8 tyg.) <p><i>OCTAVE Sustain</i></p> <ul style="list-style-type: none"> TOF w dawce 5 mg dwa razy na dobę, TOF w dawce 10 mg dwa razy na dobę (ocena po 52 tyg.) 	<p>W postaci roztwór do wstrzykiwań dożylnie (IV), 5 mg/kg, podawane w tygodniu 0., 2., 6., 14. i 22. oraz w fazie przedłużenia: uczestnicy leczenia INF do 22. tygodnia będą otrzymywać INF w 30., 38., 46. i 54. tygodniu, a PLC w 32. i 34. tygodniu.</p>
Interwencja kontrolna	<p><i>OCTAVE I i OCTAVE II</i></p> <ul style="list-style-type: none"> PLC p.o. dwa razy na dobę przez 8 tyg. <p><i>OCTAVE Sustain</i></p> <ul style="list-style-type: none"> PLC przez 52 tyg. 	<p>W postaci roztwór do wstrzykiwań, podawany w tygodniu 0., 2., 6., 14. i 22. oraz w fazie przedłużenia: uczestnicy leczenia placebo do 22. tygodnia otrzymają infliksymab w 32., 34., 38., 46. i 54. tygodniu i PLC w 30. tygodniu.</p>
Leczenie wspomagające	<ul style="list-style-type: none"> doustne aminosalicylany; doustne glikokortykosteroidy (w maksymalnej dawce prednizonu lub jego ekwiwalentu wynoszącej 25 mg na dobę). <p>Warunkiem było podawanie w stałej dawce przez cały czas trwania badań dotyczących okresu indukcji; w fazie leczenia podtrzymującego konieczne było zmniejszanie dawki glikokortykosteroidów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> b/d

Badanie	OCTAVE I, OCTAVE II, OCTAVE Sustain	NCT01551290
Punkty końcowe		
Uwzględnione w analizie²⁵	<p><u>Leczenie indukcyjne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie, chorzy leczeni biologicznie); • remisja kliniczna (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie, chorzy leczeni biologicznie); • poprawa endoskopowa (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie, chorzy leczeni biologicznie); • profil bezpieczeństwa; <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie, chorzy leczeni biologicznie); • remisja kliniczna (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie, chorzy leczeni biologicznie); • poprawa endoskopowa (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie, chorzy leczeni biologicznie); • profil bezpieczeństwa; 	<p><u>Leczenie indukcyjne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna (nie leczeni biologicznie); • remisja kliniczna (chorzy nie leczeni biologicznie, poprawa endoskopowa (chorzy nieleczeni biologicznie); • profil bezpieczeństwa.
Nieuwzględnione w analizie	<ul style="list-style-type: none"> • nie uwzględniono punktów końcowych innych niż odpowiedź kliniczna, remisja kliniczna, poprawa endoskopowa, ponieważ uwzględniono punkty końcowe zbieżne między badaniami, które mogły zostać poddane metaanalizie. 	<p><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe dotyczące leczenia podtrzymującego oraz profil bezpieczeństwa.

* mediana (zakres)

²⁵ w analizie NMA uwzględniano następujące punkty końcowe: odpowiedź kliniczną, remisję kliniczną oraz poprawę endoskopową i profil bezpieczeństwa, jedynie jeśli były dostępne dane dla tych punktów końcowych oraz gdy definicje tych punktów końcowych były zbieżne z przyjętymi definicjami w badaniu głównym

Tabela 12.
Charakterystyka badań włączonych do analizy cz. 5

Badanie	TRUE NORTH	SELECTION
Metodyka		
Rodzaj badania	RCT, wieloośrodkowe, fazy III	RCT, wieloośrodkowe, fazy IIb/III
Metodyka badania	head to head	head to head
Opis metody randomizacji	<p><u>Faza indukcji</u> w kohorcie 1, chorzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do otrzymywania chlorowodoru ozanimodu (OZA) w dawce 1 mg na dobę (co odpowiada 0,92 mg ozanimodu) lub placebo. Randomizacja została przeprowadzona za pomocą scentralizowanego interaktywnego, głosowego i internetowego systemu odpowiedzi aktywowanych (IxRS, ang. <i>centralized interactive voice- and Web-based activated response system</i>).</p> <p><u>Faza podtrzymująca</u> chorzy leczeni OZA, u których wystąpiła odpowiedź kliniczna²⁶ w 10. tygodniu kwalifikowali się do ponownej randomizacji, w stosunku 1:1, do otrzymywania OZA lub PLC w sposób podwójnie zaślepiony do 52 tygodnia (okres podtrzymywania). Kohortę 2 uwzględniono w celu zwiększenia liczby chorych z odpowiedzią, którzy byłiby dostępni do randomizacji w fazie podtrzymującej badania;</p>	<p><u>Faza indukcji</u> chorzy w badaniach indukcyjnych A i B zostali losowo przydzieleni (2:2:1) do grupy otrzymującej filgotynib lub dopasowane placebo.</p> <p><u>Faza podtrzymująca</u> skuteczność oceniono w 10. tygodniu, a chorych, u których wystąpiła remisja kliniczna lub odpowiedź zdefiniowana przez MCS, ponownie przydzielono losowo w stosunku 2:1 w 11. tygodniu do kontynuowania schematu indukcji filgotynibem lub do otrzymywania placebo do 58. Tygodnia.</p> <p>Osoby reagujące na placebo nadal otrzymywały placebo w badaniu podtrzymującym. Chorzy, u których nie wystąpiła ani remisja kliniczna, ani odpowiedź MCS w 10. tygodniu, mieli możliwość włączenia się do oddzielnego, długoterminowego badania kontynuacyjnego.</p>
Zaślepienie	Podwójne, dopasowane do OZA	Tak, podwójne.
Utrata chorych z badania	Z badania utracono łącznie z 301 (29,7%) z 1 012 włączonych chorych, w tym: <u>Faza indukcyjna</u>	Z badania A utracono łącznie 8 (3,3%) z 245 chorych z grupy FIL 200 mg (4 z powodu decyzji chorego, 3 z powodu zdarzeń niepożądanych i 1 z powodu nieprzestrzegania zaleceń dotyczących badanego leku) oraz 9 (6,6%) ze 137

²⁶ definiowana jako zmniejszenie całkowitego wyniku Mayo o ≥ 3 punkty i $\geq 30\%$ w stosunku do wartości początkowych lub trójskładnikowego wyniku Mayo o ≥ 2 punkty i $\geq 35\%$ względem wartości początkowych, jak również jako zmniejszenie wyniku w podskali krwawienia z odbytnicy o ≥ 1 punkt lub całkowitego wyniku dla skali krwawienia z odbytnicy o ≤ 1 punkt

Badanie	TRUE NORTH	SELECTION
	<ul style="list-style-type: none"> • kohorta 1 w grupie OZA: 28 (6,5%) z 429 chorych: 11 (2,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 10 (2,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (0,9%) z powodu braku skuteczności leczenia, 2 (0,5%) z powodu naruszenia protokołu badania, 1 (0,2%) z innych powodów; • kohorta 1 w grupie PLC: 24 (11,1%) z 216 chorych: 10 (4,6%) z powodu braku skuteczności leczenia, 8 (3,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 6 (2,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych; • kohorta 2 w grupie OZA: 43 (11,7%) z 367 chorych: 20 (5,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 12 (3,3%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 9 (2,5%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 1 (0,3%) z powodu decyzji lekarza i innych powodów; <p><u>Faza podtrzymująca²⁷</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kohorta 1 w grupie OZA→PLC: 103 (45,4%) z 227 chorych: 77 (33,9%) z powodu nawrotu choroby, 13 (5,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 5 (2,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych, po 3 (1,3%) z powodu braku skuteczności leczenia oraz włączenia do przedłużenia badania, 2 (0,9%) z innych powodów; • kohorta 1 w grupie PLC→PLC: 24 (34,8%) z 69 chorych: 20 (29,0%) z powodu nawrotu choroby, 2 (2,9%) z powodu włączenia do przedłużenia badania, po 1 (1,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i innych powodów; • kohorta 2 w grupie OZA→OZA: 46 (20,0%) z 230 chorych: 31 (13,5%) z powodu nawrotu choroby, 7 (3,0%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (1,3%) z powodu włączenia do przedłużenia badania, po 2 (0,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych oraz braku skuteczności leczenia, 1 (0,4%) z innych powodów. 	<p>chorych z grupy PLC (4 z powodu decyzji chorego, 3 z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 z powodu nieprzestrzegania zaleceń dotyczących badanego leku i 1 z powodu naruszenia protokołu).</p> <p>Z badanie B utracono łącznie 20 (7,6%) z 262 chorych z grupy 200 mg (5 z powodu decyzji chorego, 15 z powodu zdarzeń niepożądanych) oraz 14 (9,9%) z 142 chorych z grupy PLC (10 z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 z powodu decyzji chorego, 1 z powodu naruszenia protokołu).</p>

²⁷ 9 (2,1%) z 429 chorych z kohorty 1 grupy OZA, 3 (1,4%) z 216 z chorych z kohorty 1 grupy PLC, oraz 21 (5,7%) z 367 chorych z kohorty 2 grupy OZA nie kontynuowało leczenia

Badanie	TRUE NORTH	SELECTION
Skala Jadad	5/5	5/5
Klasyfikacja AOTMIT	IIA	IIA
Sponsor	Bristol Myers Squibb	Gilead Sciences
Okres obserwacji ²⁸	do 52 tyg.	58 tygodni
Liczba ośrodków	285 w 30 krajach	341 w 40 krajach
Podjęcie do testowanej hipotezy	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>
Populacja		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-75 lat; aktywne WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (zdefiniowane jako całkowita punktacja w skali Mayo 6-12 pkt. , z wynikiem endoskopowym ≥ 2, wynikiem dla krwawienia z odbytu ≥ 1 oraz wynikiem dla częstotliwości stolca ≥ 1); rozpoznanie WZJG co najmniej 3 mies. przed pierwszym podaniem leku. Rozpoznanie potwierdzone klinicznie i endoskopowo oraz histopatologicznie ; potwierdzenie rozprzestrzenienia WZJG o ≥ 15 cm od krawędzi odbytu, określone w endoskopii na początku badania (sigmoidoskopia elastyczna lub kolonoskopia); stałe dawki aminosalicylanów (np. mesalamina, sulfasalazyna, olsalazyna, balsalazyd) lub glikokortykosteroidów przyjmowanych doustnie (prednizon w dawce ≤ 20 mg na dobę lub budezonid) lub obie przez co najmniej 2 tyg. przed endoskopią przesiewową oraz kontynuowane w tej samej dawce przez cały czas trwania fazy indukcji; przejęcie kolonoskopii (lub wyrażenie gotowości poddania się kolonoskopii podczas badań przesiewowych) 	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-75 lat; aktywne WZJG ≥ 6 miesiące podczas badania przesiewowego z wynikiem ≥ 2 w podskali endoskopowej w skali Mayo i wyjściowym wynikiem 6 do 12 w skali Mayo.

²⁸ okres obserwacji dla którego opublikowano wyniki w publikacji

Badanie	TRUE NORTH	SELECTION
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • brak odpowiedzi na leczenie indukcyjne co najmniej 2 lekami biologicznymi zatwierdzonymi do leczenia WZJG (np. inhibitory TNF-alfa lub wedolizumab); • rozległe zapalenie jelita grubego o ciężkim nasileniu stwierdzone na podstawie: • orzeczenia lekarza, że chory prawdopodobnie będzie wymagał kolektomii lub ileostomii w czasie 12 tygodni od wizyty początkowej; • obecne lub niedawne (w czasie 3 miesięcy) dowody na piorunujące zapalenie okrężnicy, toksyczne rozdęcie okrężnicy lub perforację jelita. 	<p>Kohorta A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie inhibitorami TNF-alfa w wywiadzie; • leczenie wedolizumabem obecne lub w wywiadzie. <p>Kohorta B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie inhibitorami TNF-alfa, wedolizumabem lub innymi lekami biologicznymi w czasie ≤ 8 tygodni przed okresem przesiewowym badania lub w czasie równym pięciu okresom półtrwania leku, w zależności co trwało dłużej.
Interwencja		
Interwencja badana	<p>Faza indukcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorta 1: OZA podawany doustnie raz na dobę. W celu zminimalizowania ryzyka bradykardii stosowano 7-dniowy okres zwiększania dawki OZA doustnie – rozpoczynający się od 0,25 mg/dobę w dniach 1.–4. i przechodzący do 0,5 mg/dobę w dniach 5.–7., następnie 1 mg/dobę przez 9 tygodni. • Kohorta 2: OZA podawany doustnie raz na dobę w 7-dniowym schemacie zwiększania dawki – rozpoczynając od 0,25 mg w dniach 1.- 4. przechodząc do dawki 0,5 mg w dniach 5. – 7 , a następnie 1 mg począwszy od dnia 8, przez 9 tygodni. <p>Faza leczenia podtrzymującego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OZA podawany doustnie w dawce 1 mg raz na dobę przez 42 tygodnie. 	<p>FIN w dawce 200 mg raz na dobę, FIN w dawce 100 mg raz na dobę</p>
Interwencja kontrolna	<p>Faza indukcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PLC doustnie raz na dobę przez okres 10 tygodni z dopasowanym zwiększaniem dawki w dniach od 1.-7. • Chorzy, u których wystąpiła odpowiedź kliniczna podczas otrzymywania PLC pod koniec fazy indukcji, nadal otrzymywali PLC w sposób zaślepiony w fazie podtrzymywania. <p>Faza leczenia podtrzymującego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PLC podawane doustnie w dawce 1 mg raz na dobę przez 42 tygodnie. 	<p>PLC</p>

Badanie	TRUE NORTH	SELECTION
Leczenie wspomagające	<p>Modulatory S1P w czasie pierwszych kilku godzin po podaniu OZA. Glikokortykosteroidy ogólnoustrojowe (prednizon w dawce ≤ 20 mg na dobę lub jego odpowiednik podawany w stałej dawce przez co najmniej 2 tygodnie przed endoskopią przesiewową), budesonid (podawany w stałej dawce przez co najmniej 2 tygodnie przed badaniem przesiewowym), doustne aminosalicylany(np. mesalamina, sulfasalazyna, olsalazyna, balsalazyd) w stałej dawce terapeutycznej przez co najmniej 3 tygodnie przed endoskopią przesiewową);</p>	<p>Doustny kwas 5-aminosalicylowy, azatiopryna, 6-merkaptopuryna, metotreksat (jeśli dawka była stabilna przez 4 tyg. przed i 10 tyg. po randomizacji) oraz prednizon w dawce do 30 mg/dobę lub budesonid w dawce do 9 mg/dobę (jeśli dawka była stabilna przez 2 tyg. przed i 14 tyg. po randomizacji). Od 14 tyg. badania kortykosteroidy musiały być zmniejszane zgodnie z wcześniej ustalonym harmonogramem. Dawkę kortykosteroidów można było zwiększyć lub wznowić ich podawanie w dawkach do dawki wyjściowej wyłącznie, jeśli wystąpił nawrót objawów, zgodnie z oceną badacza.</p>
Punkty końcowe		
Uwzględnione w analizie ²⁹	<p><u>Leczenie indukcyjne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie, chorzy leczeni biologicznie); • remisja kliniczna (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie, chorzy leczeni biologicznie); • poprawa endoskopowa (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie, chorzy leczeni biologicznie); • profil bezpieczeństwa; <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie, chorzy leczeni biologicznie); • remisja kliniczna (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie, chorzy leczeni biologicznie); • poprawa endoskopowa (chorzy ogółem, chorzy nie leczeni biologicznie, chorzy leczeni biologicznie); • profil bezpieczeństwa; 	<p><u>Leczenie indukcyjne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna (nie leczeni biologicznie); • remisja kliniczna (chorzy nie leczeni biologicznie, poprawa endoskopowa (chorzy nieleczeni biologicznie); • profil bezpieczeństwa. <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna (nie leczeni biologicznie); • remisja kliniczna (chorzy nie leczeni biologicznie, poprawa endoskopowa (chorzy nieleczeni biologicznie); • profil bezpieczeństwa.

²⁹ w analizie NMA uwzględniano następujące punkty końcowe: odpowiedź kliniczną, remisję kliniczną oraz poprawę endoskopową i profil bezpieczeństwa, jedynie jeśli były dostępne dane dla tych punktów końcowych oraz gdy definicje tych punktów końcowych były zbieżne z przyjętymi definicjami w badaniu głównym

Badanie	<i>TRUE NORTH</i>	<i>SELECTION</i>
Nieuwzględnione w analizie	<ul style="list-style-type: none"> Inne niż wymienione powyżej. 	Inne niż wymienione powyżej.

* mediana (zakres)

4.7. Punkty końcowe

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

Opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 4.6.1 i rozdziale 4.9. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 4.10.

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

Tabela 13.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań włączonych do NMA

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Remisja kliniczna	<i>ACT I i ACT II</i>	Remisję kliniczną zdefiniowano jako wynik całkowity w skali Mayo ≤ 2 bez żadnego wyniku w poszczególnych kategoriach wynoszącym >1 pkt. Remisja kliniczna oceniania w tygodniu 8. oraz w tygodniu 30. stanowiła w badaniach <i>ACT I</i> i <i>ACT II</i> drugorzędowy punkt końcowy.	Im większa częstość występowania remisji klinicznej/remisji histologicznej tym większa skuteczność leczenia.	Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu WZJG celem leczenia jest osiągnięcie, a następnie podtrzymanie objawowej i endoskopowej remisji. Remisja kliniczna powinna stanowić pierwszorzędowy punkt końcowy [EMA 2018]. Za istotną klinicznie zmianę w skali Mayo uznaje się zmniejszenie wyniku o co najmniej 3 punkty w skali Mayo i częściowej skali Mayo, natomiast remisję kliniczną WZJG definiować jako wynik Mayo ≤ 2 punkty [Lewis 2008]. W związku z tym należy uznać, że remisja kliniczna jest punktem istotnym klinicznie.
	<i>Jiang 2015</i>	Remisję kliniczną zdefiniowano jako całkowity wynik Mayo ≤ 2 punkty, bez indywidualnego wyniku cząstkowego przekraczającego 1 punkt. Remisja kliniczna oceniania w tygodniu 8. stanowiła w badaniu <i>Jiang 2015</i> pierwszorzędowy punkt końcowy. Natomiast w tygodniu 30. drugorzędowy punkt końcowy.		
	<i>Japic CTI-060298</i>	Remisję kliniczną zdefiniowano jako całkowity wynik Mayo wynoszący ≤ 2 punkty, bez indywidualnego wyniku cząstkowego przekraczającego 1 punkt. Remisja kliniczna oceniania w tygodniu 8. oraz w tygodniu 30. stanowiły w badaniu <i>Japic CTI-060298</i> drugorzędowy punkt końcowy. Oceny dokonywano na podstawie wyniku w skali Mayo w 0., 8. i 30. tygodniu.		
	<i>GEMINI I</i>	Remisja kliniczna definiowana jest jako łączna ocena w skali Mayo ≤ 2 bez żadnego wyniku w poszczególnych kategoriach wynoszącym >1 . W badaniu <i>GEMINI I</i> remisja kliniczna w 52 tyg. stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. W badaniu remisję kliniczną w 6. tyg. oceniano jako drugorzędowy punkt końcowy.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>NCT01551290</i>	<p>Remisję kliniczną definiowano jako całkowity wynik w skali Mayo ≤ 2 i brak wyniku >1 w podskalach.</p> <p>Remisja kliniczna w 10. tyg. była drugorzędowym punktem końcowym badania <i>NCT01551290</i>.</p> <p>W fazie podtrzymującej pierwszorzędnym punktem końcowym była remisja kliniczna w tygodniu 60.</p>		
	<i>UNIFI</i>	<p>Pierwszorzędnym punktem końcowym ocenianym w fazie indukcji była remisja kliniczna, którą definiowano jako wynik całkowity w skali Mayo wynoszący ≤ 2 pkt bez żadnego wyniku w poszczególnych 4 kategoriach wynoszącego >1 pkt.</p> <p>W fazie leczenia podtrzymującego remisja kliniczna w 44. tygodniu stanowiła pierwszorzędną punkt końcowy.</p>		
	<i>OCTAVE I, OCTAVE II, OCTAVE Sustain</i>	<p>Remisję kliniczną definiowano jako całkowity wynik Mayo ≤ 2 bez wyniku >1 w podskalach i wynik w podskali krwawienia z odbytu równy 0.</p> <p>W badaniach <i>OCTAVE I</i> i <i>II</i> remisja kliniczna oceniana po 8 tygodniach leczenia była pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności.</p> <p>W badaniu <i>OCTAVE Sustain</i> pierwszorzędnym punktem końcowym była remisja po 52 tygodniach badania.</p>		
	<i>TRUE NORTH</i>	<p>Remisję kliniczną definiowano na podstawie 3-składowej skali Mayo jako wynik w podskali krwawienia z odbytnicy równy 0 i wynik w podskali częstości wypróżnienia ≤ 1 (wraz ze zmniejszeniem wyniku o ≥ 1 pkt w podskali częstości wypróżnienia względem wartości początkowych) oraz wynik w podskali endoskopowej ≤ 1 pkt.</p> <p>Remisja kliniczna w 10. tygodniu (dla okresu indukcji) oraz w 52. tygodniu (dla okresu leczenia podtrzymującego) oceniana na podstawie 3-</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		składnikowej skali Mayo była pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu True North.		
	<i>SELECTION</i>	Remisję kliniczną definiowano na podstawie 3-składnikowej skali Mayo, jako wynik w podskali krwawienia z odbytnicy równy 0, wynik w podskali endoskopowej ≤ 1 pkt oraz wynik w podskali częstości wypróżnień ≤ 1 pkt. (wraz ze zmniejszeniem wyniku o ≥ 1 pkt w podskali częstości wypróżnienia względem wartości początkowych). Remisja kliniczna w 10. tygodniu (dla okresu indukcji) oraz w 58. tygodniu (dla okresu leczenia podtrzymującego) oceniania na podstawie 3-składnikowej skali Mayo była pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu <i>SELECTION</i> .		
Odpowiedź kliniczna	<i>ACT I i ACT II</i>	Odpowiedź kliniczną definiowano jako redukcję całkowitego wyniku w skali Mayo o $\geq 30\%$ i o ≥ 3 punkty względem wartości początkowej z jednoczesnym obniżeniem o ≥ 1 punkt w kategorii krwawienia z odbytu lub osiągnięciem wyniku 0 lub 1 pkt w tej kategorii. Odpowiedź kliniczna oceniania w tygodniu 8. oraz w tygodniu 30. stanowiła w badaniach <i>ACT I</i> i <i>ACT II</i> odpowiednio pierwszorzędowny i drugorzędowny punkt końcowy.	Im większa częstość występowania odpowiedzi klinicznej tym większa skuteczność leczenia.	Za istotną klinicznie zmianę w skali Mayo uznaje się zmniejszenie wyniku o co najmniej 3 punkty w skali Mayo lub co najmniej 2 punkty w częściowej skali Mayo [Lewis 2008]. Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu WZJG w ramach drugorzędownych punktów końcowych
	<i>Jiang 2015</i>	Odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako spadek całkowitej punktacji Mayo o co najmniej 3 punkty i co najmniej 30% w stosunku do wartości wyjściowych, z towarzyszącym spadkiem w podskali krwawienia z odbytu o co najmniej 1 punkt lub bezwzględnym podpunktem krwawienia z odbytu równym 0 lub 1.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Odpowiedź kliniczna oceniana w tygodniu 8. oraz w 30. tyg. stanowiła w badaniu <i>Jiang 2015</i> drugorzędowy punkt końcowy.		<p>zaleca się ocenę m.in. częstości występowania odpowiedzi na leczenie. Definicja odpowiedzi na leczenie powinna być zgodna z użytymi narzędziami oceny objawów i wyglądu błony śluzowej w badaniu endoskopowym [EMA 2018].</p> <p>W związku z tym należy uznać, że remisja kliniczna jest punktem istotnym klinicznie.</p>
	<i>Japic CTI-060298</i>	<p>Odpowiedź kliniczna oceniana w tygodniu 8. oraz w tygodniu 30. stanowiła w badaniu <i>Japic CTI-060298</i> odpowiednio pierwszorzędowy i drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Oceny dokonywano na podstawie wyniku w skali Mayo w 0., 8. i 30. tygodniu.</p>		
	<i>GEMINI I</i>	<p>Odpowiedź kliniczną definiowano jako redukcję całkowitego wyniku w skali Mayo o $\geq 30\%$ i o ≥ 3 punkty względem wartości początkowej z jednoczesnym obniżeniem o ≥ 1 punkt w kategorii krwawienia z odbytnicy lub osiągnięciem wyniku 0 lub 1 pkt w tej kategorii.</p> <p>W badaniu <i>GEMINI I</i> odpowiedź kliniczna w 52 tyg. stanowiła drugorzędowy punkt końcowy, natomiast odpowiedź kliniczna w 6 tyg. w fazie indukcji stanowiła w badaniu pierwszorzędowy punkt końcowy.</p>		
	<i>NCT01551290</i>	<p>Odpowiedź kliniczną definiowano jako zmniejszenie całkowitego wyniku w skali Mayo o ≥ 3 punkty i $\geq 30\%$ w stosunku do wartości początkowej oraz zmniejszenie o ≥ 1 punkt w podskali krwawienia z odbytu lub całkowity wynik krwawienia z odbytu ≤ 1.</p> <p>Pierwszorzędowym punktem końcowym fazy indukcji (tylko kohorta 1) była odpowiedź kliniczna w 10. tygodniu. Drugorzędowym punktem końcowym w fazie leczenia podtrzymującego była trwała odpowiedź kliniczna (zdefiniowana jako odpowiedź kliniczna w tygodniach 10. i 60.).</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>UNIFI</i>	<p>Odpowiedź kliniczną definiowano jako redukcję całkowitego wyniku w skali Mayo o $\geq 30\%$ i o ≥ 3 punkty względem wartości początkowej z jednoczesnym obniżeniem o ≥ 1 punkt w kategorii krwawienia z odbytnicy lub osiągnięciem wyniku 0 lub 1 pkt w tej kategorii.</p> <p>W badaniu <i>UNIFI</i> dla fazy indukcji odpowiedź kliniczna oceniana w 8. tyg. była drugorzędowym punktem końcowym. W fazie leczenia podtrzymującego jednym z głównych drugorzędowych punktów końcowych była ocena utrzymania odpowiedni klinicznej do 44. tyg.</p>		
	<i>OCTAVE I, OCTAVE II, OCTAVE Sustain</i>	<p>Zmniejszenie całkowitego wyniku Mayo o ≥ 3 punkty i $\geq 30\%$ oraz całkowity wynik podskali krwawienia z odbytu ≤ 1 punkt, lub zmniejszenie wyniku w podskali krwawienia z odbytu o ≥ 1 punkt.</p> <p>Odpowiedź kliniczna oceniana w 8. tyg. leczenia stanowiła w badaniach <i>OCTAVE I</i> i <i>OCTAVE II</i>, a także oceniana w 24. i 52. tyg. stanowiła w badaniu <i>OCTAVE Sustain</i> drugorzędowy punkt końcowy.</p>		
	<i>TRUE NORTH</i>	<p>Odpowiedź kliniczną wynik na podstawie 3-składnikowej skali Mayo definiowano jako: zmniejszenie 3-składnikowej skali Mayo o ≥ 2 pkt i $\geq 35\%$, zmniejszenie wyniku podskali krwawienia z odbytu o ≥ 1 lub całkowitego wyniku podskali krwawienia z odbytu o ≤ 1.</p> <p>Odpowiedź kliniczna w 10. tyg. (dla okresu indukcji) oraz w 52. tyg. (dla okresu leczenia podtrzymującego) oceniana na podstawie 3-składnikowej skali Mayo były drugorzędowymi punktami końcowymi w badaniu <i>True North</i>.</p>		
	<i>SELECTION</i>	<p>Odpowiedź kliniczną definiowano jako zmniejszenie całkowitego wyniku w skali Mayo o ≥ 3 punkty i $\geq 30\%$ oraz całkowity wynik w podskali krwawienia z odbytu ≤ 1 punkt, lub zmniejszenie wyniku w podskali krwawienia z odbytu o ≥ 1 punkt.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Odpowiedź kliniczna oceniana w 10. i 58. tygodniu badania stanowiła eksploracyjny punkt końcowy w badaniu <i>SELECTION</i> .		
Poprawa endoskopowa ³⁰	<i>ACT I i ACT II</i>	Poprawę endoskopową definiowano jako wynik w podskali endoskopowej skali Mayo ≤ 1 pkt. Poprawa endoskopowa oceniana w 8. oraz w 30. tygodniu w badaniach <i>ACT I i ACT II</i> oraz w 54. tygodniu w badaniu <i>ACT I</i> stanowiła drugorzędowe punkty końcowe.	Wystąpienie poprawy endoskopowej u większego odsetka chorych wskazuje na większą skuteczność leczenia.	Zmiana wyniku w podskali endoskopowej jest jedną ze składowych ocenianych w skali Mayo. Wygojenie błony śluzowej (zgodnie z nową nomenklaturą utożsamiane z poprawą endoskopową w związku ze zbieżnymi definicjami) jest jednym z elementów oceny odpowiedzi klinicznej i remisji klinicznej, które są punktami końcowymi istotnymi klinicznie, stanowiącymi często pierwszorzędowe punkty końcowe [EMA 2018, Sharara 2021]. Poprawa endoskopowa jest istotnym punktem końcowym w WZJG. Osiągnięcie poprawy
	<i>Jiang 2015</i>	Poprawę endoskopową definiowano jako wynik w podskali endoskopowej skali Mayo ≤ 1 pkt. Poprawa endoskopowa oceniana w tygodniu 8. oraz w 30. tyg. stanowiła w badaniu <i>Jiang 2015</i> drugorzędowe punkty końcowe.		
	<i>Japic CTI-060298</i>	Poprawę endoskopową definiowano jako wynik w podskali endoskopowej skali Mayo ≤ 1 pkt. Oceny dokonywano w 0., 8. i 30. tygodniu. Poprawa endoskopowa w 8. tyg. była drugorzędowym punktem końcowym badania.		
	<i>GEMINI I</i>	Poprawę endoskopową definiowano jako wynik w podskali endoskopowej skali Mayo ≤ 1 pkt. W badaniu <i>GEMINI I</i> poprawa endoskopowa w 6. tyg. (dla okresu indukcji) oraz w 52 tyg. (dla okresu podtrzymania) stanowiła drugorzędowe punkty końcowe.		

³⁰ Zgodnie z podejściem zastosowanym w NMA, za definicję poprawy endoskopowej przyjęto wynik w podskali endoskopowej skali Mayo wynoszący ≤ 1 pkt, co jest zbieżne z definicją zawartą w badaniu. W niektórych analizowanych badaniach (*ACT I i ACT II*, *Jiang 2015*, *Japic CTI-060298*, *GEMINI I*, *NCT01551290* (*Motoya 2019*) oraz *OCTAVE I*, *OCTAVE II*, *OCTAVE Sustain*) definicja ta odpowiadała punktowi końcowemu o nazwie wygojenie błony śluzowej (ang. *mucosal healing*). Na potrzeby niniejszej analizy punkty końcowe definiowane w ten sposób opisywano jako poprawa endoskopowa – należy podkreślić, że wygojenie błony śluzowej stosowane było w starszych badaniach, obecnie odchodzi się od tego nazewnictwa na rzecz nazwy „poprawa endoskopowa”

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>NCT01551290</i>	Poprawę endoskopową definiowano jako wynik w podskali endoskopowej skali Mayo ≤ 1 pkt. Poprawa endoskopowa oceniana w 10. tygodniu (leczenie indukcyjne) oraz w 60. tygodniu (leczenie podtrzymujące) stanowiła w badaniu <i>NCT01551290</i> drugorzędowe punkty końcowe.		endoskopowej wiąże się z mniejszym ryzykiem nawrotu choroby, hospitalizacji, dysplazji, raka jelita grubego i konieczności wykonania kolektomii [Sharara 2021].
	<i>UNIFI</i>	Poprawę endoskopową definiowano jako wynik w podskali endoskopowej skali Mayo ≤ 1 pkt. Poprawa endoskopowa oceniana w 8. tygodniu (leczenie indukcyjne) oraz w 44. tygodniu (leczenie podtrzymujące) stanowiła w badaniu <i>UNIFI</i> drugorzędowe punkty końcowe.		Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu WZJG w ramach drugorzędowych punktów końcowych zaleca się ocenę m.in. częstość występowania wygojenia błony śluzowej, nazywaną w nowych badaniach poprawą endoskopową [EMA 2018].
	<i>OCTAVE I, OCTAVE II, OCTAVE Sustain</i>	Poprawę endoskopową definiowano jako wynik w podskali endoskopowej skali Mayo ≤ 1 pkt. Poprawa endoskopowa oceniana w 8. tyg. leczenia w badaniach <i>OCTAVE I i II</i> , a także oceniana w 52. tyg. leczenia w badaniu <i>OCTAVE Sustain</i> stanowiła drugorzędowe punkty końcowe.		Jest to zgodne z wytycznymi Międzynarodowej Organizacji Badań nad Zapaleniem Jelit (IOIBD, ang. <i>International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases</i>) wskazującymi na poprawę endoskopową jako na zalecany główny drugorzędowy punkt końcowy w WZJG [Sharara 2021].
	<i>TRUE NORTH</i>	Poprawę endoskopową definiowano jako wynik w podskali endoskopowej skali Mayo ≤ 1 pkt. bez obecności kruchości błony śluzowej. Poprawa endoskopowa oceniana w 8. oraz oceniana w 52. tyg. leczenia stanowiła drugorzędowe punkty końcowe w badaniu <i>True North</i> .		
	<i>SELECTION</i>	Poprawę endoskopową definiowano jako wynik w podskali endoskopowej skali Mayo ≤ 1 pkt. Poprawa endoskopowa oceniana w 10. i 58. tygodniu badania stanowiła eksploracyjny punkt końcowy w badaniu <i>SELECTION</i> .		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Profil bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	Ogółem	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2022] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p style="text-align: center;">Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; • związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p style="text-align: center;">Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, 	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); <ul style="list-style-type: none"> • 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); • umiarkowane; • łagodne. <p>Ocenię poddano częstość występowania zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych.</p>		

4.8. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności 17 randomizowanych badań włączonych do analizy:

- badanie *U-ACHIEVE 2* (publikacja *Danese 2022*);
- badanie *U-ACHIEVE 3* (publikacja *Danese 2022*);
- badanie *U-ACCOMPLISH* (publikacja *Danese 2022*);
- badanie *ACT I* (publikacja *Rutgeerts 2005*);
- badanie *ACT II* (publikacja *Rutgeerts 2005*);
- badanie *GEMINI I* (publikacja *Feagan 2013* i *Feagan 2017*);
- badanie *Jiang 2015*;
- badanie *Japic CTI-060298* (publikacja *Kobayashi 2016*);
- badanie *NCT01551290* (publikacja *Motoya 2019*);
- badanie *OCTAVE I* (publikacja *Sandborn 2018*);
- badanie *OCTAVE II* (publikacja *Sandborn 2018*);
- badanie *OCTAVE Sustain* (publikacja *Sandborn 2018*);
- badanie *NCT02039505*;
- badanie *VISIBLE 1* (publikacja *Santor 2020*);
- badanie *UNIFI* (publikacja *Sands 2019*);
- badanie *TRUE NORTH* (publikacja *Sandborn 2021*);
- badanie *SELECTION* (publikacja *Feagan 2021*).

przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 8.12.

Dla wszystkich analizowanych domen ryzyko błędu systematycznego w badaniach *OCTAVE*, *UNIFI*, *GEMINI I* i *NCT01551290* określono jako niskie.

Dla badań *ACT I* i *II* (*Rutgeerts 2005*) *Jiang 2015* i *Japic CTI-060298* błąd związany z oceną punktów końcowych oraz ze znajomością interwencji nie był możliwy do określenia, ze względu na brak opisu metod zaślepienia stosowanych w niniejszych badaniach. Ryzyko błędu systematycznego w przypadku wszystkich analizowanych domen oceniono jako niejasne.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do NMA wg zaleceń Cochrane

Badanie (publikacja)	Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)	Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)	Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)	Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)	Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)	Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)
U-ACHIEVE							
ACCOMPLISH							
ACT I i II (Rutgeerts 2005)							
GEMINI I (Feagan 2013, Feagan 2017)							
Jiang 2015							
Japic CTI-060298							
NCT01551290							
OCTAVE I, OCTAVE II, OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)							
UNIFI (Sands 2019)							
TRUE NORTH							
SELECTION							

Legenda:

kolor zielony – niskie ryzyko błędu

kolor żółty – niejasne ryzyko błędu

kolor czerwony – wysokie ryzyko błędu

4.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

4.9.1. Zasady ogólne

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wskazanych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny: różnica ryzyka (**RD**) wraz z 95% przedziałami ufności (95% CI). Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowania zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas trwania odpowiedzi) z różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów (**LSMD**) oraz 95% przedział ufności.

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

Siłę interwencji określano przyjmując założenie, iż wartość $NNT \leq 5$ świadczy o dużej sile, natomiast >15 określa siłę interwencji jako małą. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Uzyskane wartości NNT mogą wskazywać na siłę wpływu leczenia na stan chorego. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, a także od jednostki chorobowej oraz ocenianej interwencji, zatem przyjęte wartości należy traktować z ostrożnością [Chong 2006]. Według niektórych źródeł granica wartości NNT wynosi 10 (poniżej 10 świadczy o dużej sile interwencji, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą) [Jani 2005, Jani 2004].

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

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

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

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 15.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

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

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.9.2. NMA

NMA przeprowadzono w oparciu o metody zwalidowane przez NICE. Przedstawiona została z uwzględnieniem wyników z podziałem na okres leczenia indukcyjnego oraz okres leczenia podtrzymującego dla następujących punktów końcowych dotyczących skuteczności:

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

Wyniki te przedstawiono dla populacji chorych uprzednio leczonych biologicznie oraz chorych nieleczonych biologicznie. Przedstawiono również wyniki analizy bezpieczeństwa, obejmującej ocenę następujących punktów końcowych:

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

- ciężkie zakażenia.

Do przeprowadzenia metaanalizy sieciowej porównującej UPA z komparatorami w WZJG włączono badania randomizowane, które zostały poddane szczegółowej charakterystyce w Rozdziale 4.6.1.

Imputacja danych i przyjęte założenia

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

- w przypadku braku średniej, a dostępności mediany (przy założeniu rozkładu normalnego danych) medianę traktowano jako średnią;
- w przypadku braku błędu standardowego (SE) oraz dostępności odchylenia standardowego (SD) SE obliczano na podstawie SD dla średniej przez podzielenie jego wartości przez pierwiastek kwadratowy z wielkości próby (N);
- w przypadku braku SE i SD oraz dostępności 95% przedział ufności (CI) SE obliczano z 95%CI poprzez podzielenie szerokości przedziału (stosunek górnej granicy do dolnej granicy) przez wartość 3,92;
- gdy brakowało SE, SD i 95%CI, natomiast dostępny był przedział międzykwartylowy (IQR) (przy założeniu rozkładu normalnego danych) SD obliczano z IQR przy użyciu następującego wzoru, gdzie Q1 to dolny kwartył, a Q3 górny kwartył, a σ to SD :

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

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

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

Ocena wykonalności NMA

Ocenę wykonalności analizy NMA dokonano zarówno dla okresu indukcji, jak i leczenia podtrzymującego. W pierwszej kolejności sprawdzono i zilustrowano połączenia wszystkich włączonych badań RCT w ramach NMA dla okresu indukcji i podtrzymania za pomocą wykresów sieciowych, przy czym każdy węzeł reprezentował schemat leczenia zawarty w sieci, natomiast linie reprezentowały bezpośrednie porównania między węzłami. Wykresy te sporządzono dla każdego ocenianego wyniku w okresie indukcji i podtrzymania (ponieważ nie wszystkie badania dostarczyły danych dla wszystkich wyników).

W kolejnym kroku przeanalizowano badania dla UPA i komparatorów. Oceniono charakterystykę chorych we wszystkich włączonych badaniach (indukcja i podtrzymanie), w celu sprawdzenia ich porównywalności i zidentyfikowania potencjalnych źródeł heterogeniczności między badaniami. Zidentyfikowano następujące cechy wyjściowe chorych, które mogą być potencjalnymi modyfikatorami efektu leczenia w WZJG:

- wiek (lata);
- płeć (% mężczyzn);
- masa ciała (kg);
- czas trwania choroby (lata);
- rozległość choroby (% rozległego zapalenia okrężnicy lub pancolitis);
- początkowy FMS;
- początkowe stężenie CRP;
- leczenie wspomagające WZJG (% kortykosteroidów,% immunomodulatorów).

W zależności od informacji zawartych w publikacjach do poszczególnych badań, charakterystyka wyjściowa chorych może nie być porównywalna w podgrupach *bio-naïve* i *bio-experience*.

Specyfikacja modelu

Dla każdej możliwej sieci, analizę NMA przeprowadzono w ramach uogólnionego modelu liniowego przy użyciu symulacji Bayesowskich łańcuchów Markowa Monte Carlo i trzech łańcuchów po 100 000 przebiegów każdy, z ponownym testowaniem stanowiącym połowę sekwencji konwergencji (rozmiar zestawu 10 000). Zbieżność oceniano metodą Brooks-Gelmana-Rubina z wykorzystaniem współczynnika redukcji skali potencjału (PSRF, ang.

Potential Scale Reduction Factor). Współczynnik PRSF powinien stopniowo zmniejszać się do jedności z rosnącą liczbą iteracji (do wskazania zbieżności zastosowano wartość $<1,05$).

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

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

W sieciach z ≥ 1 liczbą odgałęzień PLC o wartości zero (tj. brak zdarzeń), do oceny parametrów i stabilności/konwergencji liczbowej zastosowano wymienne założenia bazowe z rozkładem półnormalnym $(0; 0,32^2)$ wcześniejszym dla heterogeniczności. Dla wszystkich sieci przetestowano zarówno model z efektem stałym (FE), jak i losowym (RE).

Wcześniejsze rozkłady danych

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

Dopasowanie i porównanie modelu

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

- **D_{bar} :** jeśli model dobrze pasuje do danych, wartość D_{bar} powinna być zbliżona do liczby nieograniczonych punktów danych w modelu;
- **pD :** w modelu RE, wartość pD może zawierać się w przedziale od wartości modelu FE do wartości modelu efektów niezależnych. Wartość pD zbliżona do modelu FE sugeruje bardzo małą heterogeniczność (i odwrotnie).
- **DIC:** niższe wartości DIC sugerują bardziej oszczędny model, chociaż różnice <3 nie są uważane za istotne. DIC jest równy sumie D_{bar} i pD ;

- wykresy dźwigni zostały ocenione pod kątem obecności znaczących i/lub słabo dopasowanych obserwacji;
- **SD**: wartość mediany *posteriori* w stosunku do wielkości względnych efektów leczenia *posteriori* i kształtu rozkładu *posteriori* (tj. zagęszczenie wokół małych i dużych wartości).

Model RE został wybrany, aby uwzględnić oczekiwaną niejednorodność wyników, projektu badań i populacji chorych w ramach włączonych RCT.

Spójność

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

Wyniki modelu i model bazowy

Względne efekty leczenia modelowano jako logarytm szans dla wyników binarnych. Następnie z logarytmu szans wyprowadzono ilorazy szans (OR). W kolejnym kroku biorąc pod uwagę bezwzględne skutki „leczenia standardowego” lub porównawczego PLC, przewidywano bezwzględne wyniki leczenia (tj. prawdopodobieństwa wyniku binarnego) oraz NNT/NNH.

Zakładając że oszacowany rozkład jest normalny, w NMA zastosowano następujące założenia w celu przewidzenia bezwzględnych efektów leczenia oraz NNT/NNH:

- efekt PLC ~ normalny (szacowana średnia, szacowana precyzja);
- logit (bezwzględny efekt leczenia) = efekt PLC + log-odds (leczenie);
- $NNT/NNH = 1/(\text{bezwzględny efekt leczenia} - \text{bezwzględny efekt PLC})$.

Wszystkie rozkłady *a posteriori*, w tym te dotyczące OR, przewidywanych bezwzględnych wyników leczenia i NNT/NNH, zostały podsumowane przez ich mediany i 95% CrI.

Metodyka badań przedłużonej fazy leczenia

W ramach badań RCT dotyczących WZJG wyróżniono dwa typy badań dla leczenia podtrzymującego: TT (ang. *treat-through*) i RR (ang. *re-randomized*). W badaniach typu TT chorych losowo przydzielano do leczenia lub PLC na początku badania, wyniki mierzono pod koniec fazy indukcji i ponownie pod koniec fazy podtrzymującej. W badaniach typu RR chorzy byli losowo przydzielani do leczenia lub PLC na początku badania, z wynikami mierzonymi pod koniec fazy indukcji, następnie chorzy odpowiadający na leczenie indukcyjne byli ponownie randomizowani do leczenia lub PLC w czasie fazy leczenia podtrzymującego, przy czym wyniki mierzono pod koniec fazy podtrzymującej wyłącznie wśród chorych odpowiadających na leczenie indukcyjne.

Zastosowanie obu typów badań w ramach włączonych do NMA badań dotyczących leczenia podtrzymującego powoduje, że standardowa analiza NMA dla wyników leczenia podtrzymującego może nie dać prawidłowych wyników, dlatego też zastosowano alternatywne podejście do imputacji danych polegające na ponownym przeliczeniu danych z badań typu TT, tak aby odwzorować dane z badań typu RR, a następnie wykonać NMA.

W podejściu tym dane z badań typu RR ekstrahowano do analizy bez zmian, tak jak przedstawiono je w publikacji. Natomiast obserwowane dane z badań typu TT zostały skorygowane w oparciu o założenie, że liczba chorych odpowiadających na leczenie na koniec fazy indukcji jest przybliżeniem całkowitej liczby chorych rozpoczynających leczenie podtrzymujące. Podejście to zmniejszyło ryzyko zliczania osób odpowiadających na leczenie w fazie podtrzymującej, które nie odpowiadały na leczenie w fazie indukcji.

Prawdopodobieństwa w hierarchii leczenia

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

4.10. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (██████) według następujących zasad:

- w celu przeprowadzenia porównania bezpośredniego ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego [APD Rinvoq™]* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 8.17);
- jako nadrzędne źródło danych traktowano publikację pełnotekstową *Danese 2022*, a następnie publikację *Sandborn 2020* oraz w ramach uzupełnienia publikację *Gosh 2021*;
- uwzględniano wyniki tylko dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji dla danego punktu końcowego (dane cząstkowe dla pośrednich okresów obserwacji nie zostały uwzględnione), gdyż zgodnie z Wytycznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Takie podejście jest szczególnie ważne dla chorób przewlekłych, takich jak WZJG;
- nie ekstrahowano wyników dotyczących innych grup chorych niż UPA 45 mg w okresie leczenia indukcyjnego oraz dawki UPA 30 i 15 mg w okresie leczenia podtrzymującego;
- w przypadku danych umożliwiających samodzielne obliczenie wartości parametrów OR i RD – dokonywano takich obliczeń wykorzystując program RevMan 5.3. Parametry te opisują dane nieskorygowane i przedstawione zostały w standardowej w tabeli wynikowej. Autorzy publikacji przedstawili również skorygowane różnice (ang. *adjusted treatment difference*) dla poszczególnych punktów końcowych, które przedstawione zostały w niniejszej analizie na odpowiednich wykresach, a w przypadku braku wykresów opisane dodatkowo pod przygotowaną tabelą wyników. W celu zachowania spójności ekstrakcji wyników postąpiono tak również w przypadku danych ciągłych. Na podstawie uzyskanych wartości LSM (ang. *least-squares method*), gdy było to możliwe obliczono LSMD (ang. *least squares mean difference*);
- w przypadku danych dychotomicznych dla części punktów końcowych, dla których w badaniu wskazano jedynie odsetek chorych, u których odnotowano dany punkt końcowy, na podstawie danych przedstawionych w publikacji dokładne dopasowanie wartości *n* (liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie) do odsetka

wskazanego w publikacji nie było możliwe. Wartość n zaokrąglano tak, aby obliczony % był jak najbardziej zbliżony do % wskazanego przez autorów badania, a następnie obliczano dokładny odsetek chorych dla zaokrąglonej częstości zdarzeń.

4.11. Ocena skuteczności UPA na podstawie porównania z PLC – leczenie indukcyjne

Ocena skuteczności upadacytynibu (UPA) względem placebo (PLC) w leczeniu indukcyjnym dorosłych chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego została przeprowadzona na podstawie wyników badania *U-ACHIEVE 2* (publikacja *Sandborn 2020*) oraz wyników 2 badań *U-ACHIEVE 2*³¹ i *U-ACCOMPLISH*³² (publikacja *Danese 2022*). Okres leczenia indukcyjnego wynosił 8 tygodni.

Oceny skuteczności UPA w porównaniu do PLC dokonano w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- remisja kliniczna;
- poprawa endoskopowa;
- remisja endoskopowa;
- odpowiedź kliniczna (wg 2- i 3-składnikowej skali Mayo);
- histologiczno-endoskopowa poprawa stanu śluzówki;
- brak parcia na stolec;
- brak bólu brzucha;
- poprawa histologiczna;
- wygojenie błony śluzowej;
- jakość życia:
 - zmiana od wartości początkowej w punktacji FACIT-F;
 - zmiana od wartości początkowej w punktacji IBDQ;

³¹ 474 zrandomizowanych chorych zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej UPA 45 mg raz na dobę (n=319) lub PLC (n=155) w okresie od 23 października 2018 r. do 7 września 2020 r. Wszyscy chorzy zostali włączeni do populacji ITT, z wyjątkiem jednego chorego (w grupie placebo), który został wykluczony z powodu znaczącej niezgodności. Wszyscy chorzy zostali uwzględnieni w analizie bezpieczeństwa.

³² 522 zrandomizowanych chorych zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej UPA 45 mg raz na dobę (n=345) lub PLC (n=177) w okresie od 6 grudnia 2018 r. do 14 stycznia 2021 r. 341 chorych w grupie UPA i 174 chorych w grupie PLC została włączona do populacji ITT. Sześciu chorych z powodu znaczącej niezgodności zostało wykluczonych z analizy skuteczności (trzech w każdej grupie), ale zostali uwzględnieni w analizie bezpieczeństwa; jeden chory (z grupy UPA) nie został uwzględniony w analizach skuteczności i bezpieczeństwa, z powodu nie zastosowania leczenia.

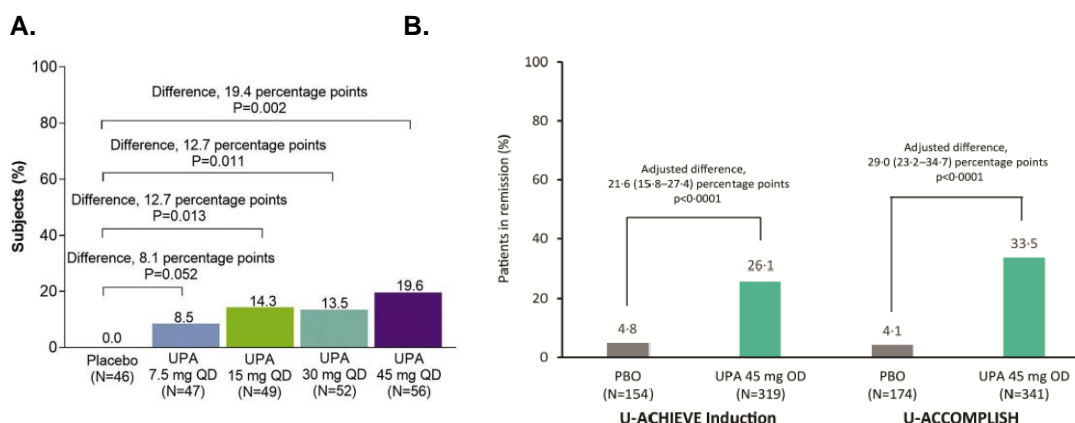
Wyniki obejmujące ogólną populację chorych przedstawiono w poniższych podrozdziałach, z kolei wyniki z uwzględnieniem na podgrupy chorych oraz dotyczące dodatkowych punktów końcowych zostały umieszczone w Załączniku (rozdział 8.12.).

4.11.1. Remisja kliniczna

Pierwszorzędownym punktem końcowym była remisja kliniczna oceniana wg zaadaptowanej skali Mayo. We wszystkich 3 badaniach u chorych otrzymujących UPA istotnie statystycznie częściej odnotowywano remisję kliniczną w porównaniu z grupą otrzymującą PLC (odpowiednio *U-ACHIEVE 1*: 19,6% vs 0,0%; *U-ACHIEVE 2*: 26,0% vs 4,5%; *U-ACCOMPLISH*: 33,4% vs 4,0%)

Na poniższych wykresach można zauważyć, iż skorygowana różnica (ang. *adjusted treatment difference*) (95% CI) w częstości występowania remisji klinicznej pomiędzy grupą otrzymującą UPA a PLC w badaniu *U-ACHIEVE 1* wynosiła 19,4 (95% CI: 7,4; 31,4) w badaniu *U-ACHIEVE 2* wyniosła 21,6% (95% CI: 15,8; 27,4), natomiast w badaniu *U-ACCOMPLISH* różnica wyniosła 29,0% (95% CI: 23,2; 34,7). Analogiczne wyniki uzyskano w badaniu *U-ACHIEVE 1*. We wszystkich badaniach wyniki były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej.

Rysunek 6.
Różnica częstości występowania remisji klinicznej w badaniach dotyczących okresu indukcji w 8. tygodniu obserwacji (w populacji ITT, NRI-C³³) pomiędzy grupami UPA i PLC (A. wyniki badania *ACHIEVE 1*, B. wyniki badania *ACHIEVE 2* oraz *U-ACCOMPLISH*)



Źródło: Sandborn 2020, Danese 2022
Dane przedstawione jako skorygowaną różnicę (95% CI)

³³ Danese 2022: Kategoryzacja każdego chorego, który nie został poddany ewaluacji we wcześniej określonym oknie wizyty (albo z powodu braku oceny lub przez wycofanie zgody na udział w badaniu) jako nieodpowiadającego na wizytę. Dane brakujące z powodu COVID-19 lub ograniczeń logistycznych związanych z pandemią COVID-19 były uzupełniane metodą wielokrotnej imputacji.

UPA – upadacytynib; PBO – placebo; OD – raz dziennie (ang. *once daily*); ang. *adjusted difference* – skorygowana różnica

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 16.
Częstość występowania remisji klinicznej

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 45 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
		n (%)	N	n (%)	N				
Remisja kliniczna (3-składnikowa skala Mayo)									
<i>U-ACHIEVE 1 cz. 1. (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.	11 (19,6)	56	0 (0,0)	46	7,55 (2,16; 26,38)	0,20 (0,09; 0,30)	5 (4; 12)	TAK*** p=0,002
<i>U-ACHIEVE 1 cz. 2. (Sandborn 2020)</i>		22 (17,9)	123	0 (0,0)	46	4,81 (1,76; 13,12)	0,18 (0,10; 0,25)	6 (4; 10)	TAK^ p=0,001
<i>U-ACHIEVE 2 (Danese 2022)</i>		83 (26,0)	319	7 (4,5)	154	7,39 (3,32; 16,41)	0,21 (0,16; 0,27)	5 (4; 7)	TAK^^ p<0,0001
<i>U-ACCOMPLISH (Danese 2022)</i>		114 (33,4)	341	7 (4,0)	174	11,98 (5,44; 26,37)	0,29 (0,24; 0,35)	4 (3; 5)	TAK^^^ p<0,0001

*obliczone samodzielnie;

**p-wartość podana przez autorów publikacji;

***skorygowana różnica (ang. *adjusted risk difference*) wynosi 19,4% (95% CI: 7,4; 31,4);

^skorygowana różnica (ang. *adjusted risk difference*) wynosi 17,8% (95% CI: 6,9; 28,8);

^^skorygowana różnica (ang. *adjusted treatment difference*) wynosi 21,6% (95% CI: 15,8; 27,4);

^^^skorygowana różnica (ang. *adjusted treatment difference*) wynosi 29,0% (95% CI: 23,2; 34,7).

4.11.2. Poprawa endoskopowa

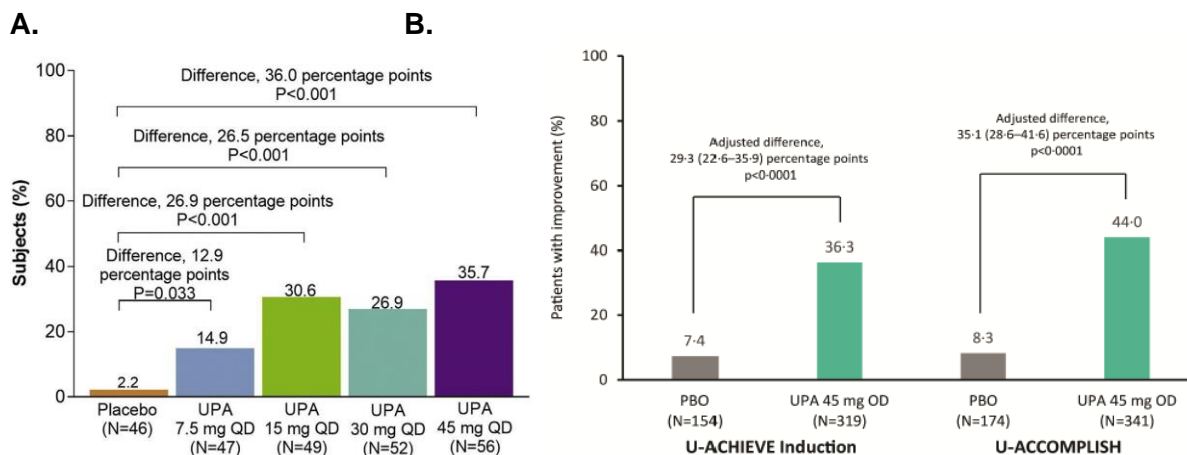
W badaniach dotyczących okresu indukcji poprawa endoskopowa występowała częściej u chorych z grupy UPA w porównaniu z grupą PLC (*U-ACHIEVE 2*: 36,4% vs 7,1%; *U-ACCOMPLISH*: 44,0% vs 8,0%).

Dane przedstawione na poniższych rysunkach wskazują, że skorygowana różnica w częstości poprawy endoskopowej pomiędzy grupą otrzymującą UPA a PLC w badaniu *U-ACHIEVE 2* wyniosła 29,3% (95% CI: 22,6; 35,9), natomiast w badaniu *U-ACCOMPLISH* skorygowana różnica wyniosła 35,1% (95% CI: 28,6; 41,6).

Wyniki te były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej. Wielkość uzyskanego efektu zdrowotnego świadczy o wysokiej sile analizowanej interwencji

Rysunek 7.

Różnica częstości występowania poprawy endoskopowej w badaniach dotyczących okresu indukcji w 8. tygodniu obserwacji (w populacji ITT, NRI-C³⁴) pomiędzy grupami UPA i PLC (A. wyniki badania *ACHIEVE 1*, B. wyniki badania *ACHIEVE 2* oraz *U-ACCOMPLISH*)



Źródło: Sandborn 2020, Danese 2022

Dane przedstawiono jako skorygowaną różnicę (95% CI)

UPA – upadacytynib; PBO – placebo; OD – raz dziennie (ang. *once daily*); ang. *adjusted difference* – skorygowana różnica

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 17.

Częstość występowania poprawy endoskopowej

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 45 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
		n (%)	N	n (%)	N				
Poprawa endoskopowa									
<i>U-ACHIEVE 1</i> cz. 1. (Sandborn 2020)	8 tyg.	20 (35,7)	56	1 (2,2)	46	25,00 (3,20; 195,29)	0,34 (0,20; 0,47)	3 (3; 5)	TAK*** p<0,001
<i>U-ACHIEVE 1</i> cz. 2. (Sandborn 2020)		42 (34,1)	123	1 (2,2)	46	23,33 (3,11; 175,26)	0,32 (0,23; 0,41)	4 (3; 5)	TAK^ p<0,001
<i>U-ACHIEVE 2</i> (Danese 2022)		116 (36,4)	319	11 (7,1)	154	7,43 (3,86; 14,29)	0,29 (0,23; 0,36)	4 (3; 5)	TAK^^ p<0,0001
<i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)		150 (44,0)	341	14 (8,0)	174	8,98 (4,99; 16,14)	0,36 (0,29; 0,43)	3 (3; 4)	TAK^^^ p<0,0001

³⁴ Danese 2022: Kategoryzacja każdego chorego, który nie został poddany ewaluacji we wcześniej określonym oknie wizyty (albo z powodu braku oceny lub przez wycofanie zgody na udział w badaniu) jako nieodpowiadającego na wizytę. Dane brakujące z powodu COVID-19 lub ograniczeń logistycznych związanych z pandemią COVID-19 były uzupełniane metodą wielokrotnej imputacji.

*obliczone samodzielnie;

**p-wartość podana przez autorów publikacji;

***skorygowana różnica (ang. *adjusted risk difference*) wynosi 36,0% (95% CI: 19,6; 52,3);

^skorygowana różnica (ang. *adjusted risk difference*) wynosi 33,0% (95% CI: 18,2; 47,8);

^^skorygowana różnica (ang. *adjusted treatment difference*) wynosi 29,3% (95% CI: 22,6; 35,9);

^^^skorygowana różnica (ang. *adjusted treatment difference*) wynosi 35,1% (95% CI: 28,6; 41,6).

4.11.3. Remisja endoskopowa

Remisję endoskopową w 8. tyg. obserwacji zanotowano w badaniu *U-ACHIEVE 2* u 13,8% chorych w grupie UPA oraz u 1,3% chorych w grupie PLC, a w badaniu *U-ACCOMPLISH* u 18,2% chorych w grupie UPA oraz 1,7% w grupie PLC. Przewaga leku badanego w porównaniu z placebo była istotna statystycznie.

Skorygowana różnica w częstości remisji endoskopowej pomiędzy grupą otrzymującą UPA a PLC w badaniu *U-ACHIEVE 2* wyniosła 12,7% (95% CI: 8,4; 17,0), natomiast w badaniu *U-ACCOMPLISH* skorygowana różnica wyniosła 15,9% (95% CI: 11,4; 20,3). Wyniki te były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe wyniki.

Tabela 18.
Częstość występowania remisji endoskopowej

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 45 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
		n (%)	N	n (%)	N				
Remisja endoskopowa									
<i>U-ACHIEVE 1 cz. 1. (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.	10 (17,9)	56	0 (0,0)	46	7,39 (2,00; 27,24)	0,18 (0,07; 0,28)	6 (4; 15)	TAK*** p=0,004
<i>U-ACHIEVE 1 cz. 2. (Sandborn 2020)</i>		20 (16,3)	123	0 (0,0)	46	4,71 (1,65; 13,39)	0,16 (0,09; 0,23)	7 (5; 12)	TAK^ p=0,005
<i>U-ACHIEVE 2 (Danese 2022)</i>		44 (13,8)	319	2 (1,3)	154	12,16 (2,91; 50,86)	0,12 (0,08; 0,17)	9 (6; 13)	TAK^^ p<0,0001
<i>U-ACCOMPLISH (Danese 2022)</i>		62 (18,2)	341	3 (1,7)	174	12,67 (3,91; 40,98)	0,16 (0,12; 0,21)	7 (5; 9)	TAK^^^ p<0,0001

*obliczone samodzielnie;

**p-wartość podana przez autorów publikacji;

***skorygowana różnica (ang. *adjusted risk difference*) wynosi 17,8% (95% CI: 5,8; 29,8);

^skorygowana różnica (ang. *adjusted risk difference*) wynosi 15,3% (95% CI: 4,6; 25,9);

^^skorygowana różnica (ang. *adjusted treatment difference*) wynosi 12,7% (95% CI: 8,4; 17,0);

^^^skorygowana różnica (ang. *adjusted treatment difference*) wynosi 15,9% (95% CI: 11,4; 20,3).

4.11.4. Odpowiedź kliniczna

W 8 tyg. obserwacji odpowiedzi kliniczne wg 2- i 3-składnikowej skali Mayo w badaniu *U-ACHIEVE 2* osiągnęło odpowiednio 60,2% i 72,7% chorych leczonych UPA oraz 27,3% chorych leczonych PLC. W badaniu *U-ACCOMPLISH* odpowiedź kliniczną wg 2- i 3-składnikowej skali Mayo osiągnęło odpowiednio 63,3% i 74,5% chorych leczonych UPA oraz 25,9% i 25,3% chorych leczonych PLC. Wyniki były istotne statystycznie z przewagą interwencji badanej.

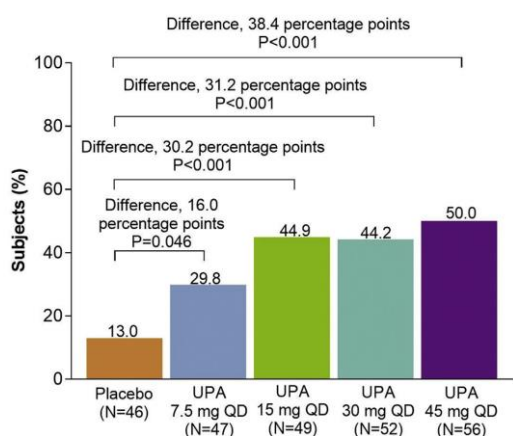
Dane przedstawione na poniższych rysunkach wskazują, że skorygowana różnica w częstości odpowiedzi klinicznej (3-składnikowa skala Mayo) pomiędzy grupą otrzymującą UPA a PLC w badaniu

U-ACHIEVE 2 wyniosła 46,3% (95% CI: 38,4; 54,2), natomiast w badaniu *U-ACCOMPLISH* skorygowana różnica wyniosła 49,4% (95% CI: 41,7; 57,1). Wyniki te były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej.

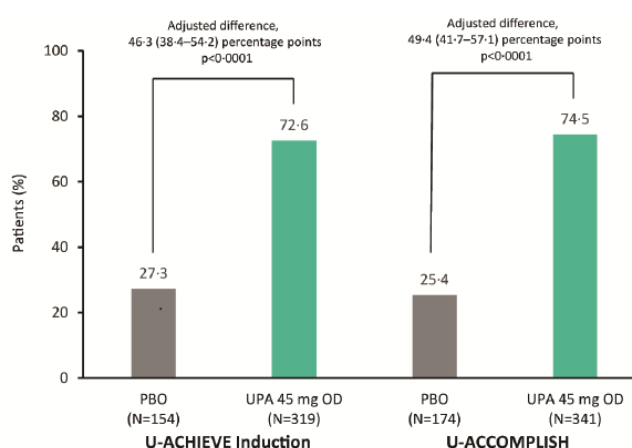
Rysunek 8.

Różnica częstości występowania odpowiedzi klinicznej wg 3-składnikowej skali Mayo w badaniach dotyczących okresu indukcji w 8. tygodniu obserwacji (w populacji ITT, NRI-C³⁵) pomiędzy grupami UPA i PLC (A. wyniki badania *ACHIEVE 1*, B. wyniki badania *ACHIEVE 2* oraz *U-ACCOMPLISH*)

A.



B.



Źródło: Sandborn 2020, Danese 2022

Dane przedstawione jako skorygowaną różnicę (95% CI)

³⁵ Danese 2022: Kategoryzacja każdego chorego, który nie został poddany ewaluacji we wcześniej określonym oknie wizyty (albo z powodu braku oceny lub przez wycofanie zgody na udział w badaniu) jako nieodpowiadającego na wizytę. Dane brakujące z powodu COVID-19 lub ograniczeń logistycznych związanych z pandemią COVID-19 były uzupełniane metodą wielokrotnej imputacji.

UPA – upadacytynib; PBO – placebo; OD – raz dziennie (ang. *once daily*); ang. *adjusted difference* – skorygowana różnica

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane. Wielkość uzyskanego efektu zdrowotnego świadczy o wysokiej sile analizowanej interwencji

Tabela 19.
Częstość występowania odpowiedzi klinicznej

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 45 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
		n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź kliniczna wg 2-składnikowej skali Mayo									
<i>U-ACHIEVE 2</i> (Danese 2022)	2 tyg.	192 (60,2)	319	42 (27,3)	154	4,03 (2,65; 6,13)	0,33 (0,24; 0,42)	4 (3; 5)	TAK*** p<0,0001
<i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)		216 (63,3)	341	45 (25,9)	174	4,95 (3,31; 7,42)	0,37 (0,29; 0,46)	3 (3; 4)	TAK^ p<0,0001
Odpowiedź kliniczna wg 3-składnikowej skali Mayo									
<i>U-ACHIEVE 1</i> cz. 1. (Sandborn 2020)	8 tyg.	28 (50,0)	56	6 (13,0)	46	6,67 (2,44; 18,22)	0,37 (0,21; 0,53)	3 (2; 5)	TAK^^ p<0,001
<i>U-ACHIEVE 1</i> cz. 2. (Sandborn 2020)		65 (52,8)	123	6 (13,0)	46	7,47 (2,95; 18,90)	0,40 (0,27; 0,53)	3 (2; 4)	TAK^^^ p<0,001
<i>U-ACHIEVE 2</i> (Danese 2022)	8 tyg.	232 (72,7)	319	42 (27,3)	154	7,11 (4,62; 10,95)	0,45 (0,37; 0,54)	3 (2; 3)	TAK# p<0,0001
<i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)		254 (74,5)	341	44 (25,3)	174	8,63 (5,67; 13,12)	0,49 (0,41; 0,57)	3 (2; 3)	TAK## p<0,0001

*obliczone samodzielnie;

**p-wartość podana przez autorów publikacji;

***skorygowana różnica (ang. *adjusted treatment difference*) wynosi 33,3% (95% CI: 24,8; 41,8);

^skorygowana różnica (ang. *adjusted treatment difference*) wynosi 37,0% (95% CI: 28,8; 45,1);

^^skorygowana różnica (ang. *adjusted risk difference*) wynosi 38,4% (95% CI: 20,1; 56,8);

^^^skorygowana różnica (ang. *adjusted risk difference*) wynosi 40,1% (95% CI: 23,5; 56,7);

#skorygowana różnica (ang. *adjusted treatment difference*) wynosi 46,3% (95% CI: 38,4; 54,2);

##skorygowana różnica (ang. *adjusted treatment difference*) wynosi 49,4% (95% CI: 41,7; 57,1).

4.11.5. Poprawa histologiczno-endoskopowa śluzówki

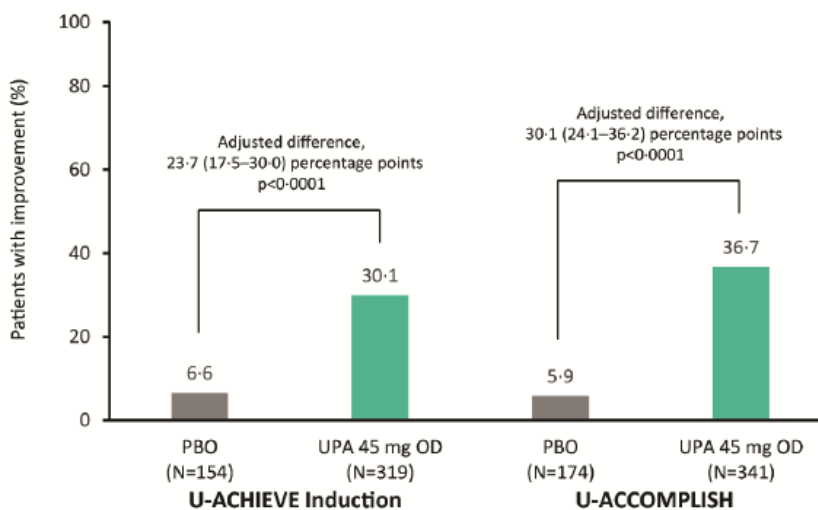
Poprawa histologiczno-endoskopowa śluzówki znamiennej częściej występowała u chorych otrzymujących UPA niż otrzymujących PLC. W 8. tyg. obserwacji w badaniach *U-ACHIEVE 2* i *U-ACCOMPLISH* w grupach UPA odsetki chorych z poprawą histologiczno-endoskopową śluzówki wynosiła odpowiednio 30,1% i 36,7%, a w grupach PLC 6,5% i 5,7%.

Poniższe rysunki wskazują, że skorygowana różnica częstości występowania poprawy histologiczno-endoskopowej śluzówki w badaniach i dotyczących okresu indukcji w badaniu

U-ACHIEVE 2 wyniosła 23,7% (95% CI: 17,5; 30,0), a w badaniu *U-ACCOMPLISH* – 30,1% (95% CI: 24,1; 36,2), na korzyść interwencji badanej.

Rysunek 9.

Skorygowana różnica częstości występowania poprawy histologiczno-endoskopowej śluzówki w badaniach dotyczących okresu indukcji (w populacji ITT, NRI-C) pomiędzy grupami UPA i PLC w 8. tygodniu obserwacji



Źródło: Danese 2022

PBO – placebo; OD – raz dziennie (ang. *once daily*); ang. *adjusted difference* – skorygowana różnica

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 20.

Częstość występowania poprawy histologiczno-endoskopowej śluzówki

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		OR** (95% CI)	RD** (95% CI)	NNT** (95% CI)	IS**
		n (%)	N	n (%)	N				
Poprawa histologiczno-endoskopowa śluzówki									
<i>U-ACHIEVE 2</i> (Danese 2022)	8 tyg.	96 (30,1)	319	10 (6,5)	15 4	6,20 (3,13; 12,29)	0,24 (0,17; 0,30)	5 (4; 6)	TAK*** (p<0,0001)
<i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)		125 (36,7)	341	10 (5,7)	17 4	9,49 (4,83; 18,65)	0,31 (0,25; 0,37)	4 (3; 4)	TAK^ (p<0,0001)

*obliczone samodzielnie;

**p-wartość podana przez autorów publikacji

***skorygowana różnica (ang. *adjusted treatment difference*) wynosi 23,7% (95% CI: 17,5; 30,0);

^skorygowana różnica (ang. *adjusted treatment difference*) wynosi 30,1% (95% CI: 24,1; 36,2).

4.11.6. Brak parcia na stolec

Parcie na stolec analizowano na podstawie danych pochodzących z elektronicznych dzienników chorych. Codziennie proszono o podanie czy parcie wystąpiło w czasie ostatnich 24 godzin.

Brak parcia na stolec zarejestrowano u 48,6% chorych w grupie UPA oraz 21,4% chorych w grupie PLC w badaniu *U-ACHIEVE 2* w 8. tyg. obserwacji. W badaniu *U-ACCOMPLISH* było to odpowiednio u 53,7% chorych w grupie UPA oraz 25,9% chorych w grupie PLC.

Skorygowana różnica częstości występowania braku parcia na stolec w badaniach dotyczących okresu indukcji w badaniu *U-ACHIEVE 2* wyniosła 27,4% (95% CI: 19,2; 35,6), a w badaniu *U-ACCOMPLISH* – 27,1% (95% CI: 19,0; 35,3), na korzyść interwencji badanej.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane. Wielkość uzyskanego efektu zdrowotnego świadczy o wysokiej sile analizowanej interwencji

Tabela 21.
Częstość występowania braku parcia na stolec

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		OR** (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
		n (%)	N	n (%)	N				
Brak parcia na stolec									
<i>U-ACHIEVE 2</i> (Danese 2022)	8 tyg.	155 (48,6)	319	33 (21,4)	154	3,47 (2,22; 5,40)	0,27 (0,19; 0,36)	4 (3; 6)	TAK*** p<0,0001
<i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)		183 (53,7)	341	45 (25,9)	174	3,32 (2,22; 4,96)	0,28 (0,19; 0,36)	4 (3; 6)	TAK^ p<0,0001

*obliczone samodzielnie;

**p-wartość podana przez autorów publikacji

***skorygowana różnica (ang. *adjusted treatment difference*) wynosi 27,4% (95% CI: 19,2; 35,6);

^skorygowana różnica (ang. *adjusted treatment difference*) wynosi 27,1% (95% CI: 19,0; 35,3).

4.11.7. Brak bólu brzucha

W 8. tyg. obserwacji brak bólu brzucha przeważał w grupie otrzymującej UPA nad grupą otrzymującą PLC; w badaniu *U-ACHIEVE 2*: 46,7% vs 23,4%, w badaniu *U-ACCOMPLISH*: 53,7% vs 24,1%.

Skorygowana różnica częstości występowania braku bólu brzucha w badaniu *U-ACHIEVE 2* wyniosła 23,6% (95% CI: 15,1; 32,1), a w badaniu *U-ACCOMPLISH* – 29,1% (95% CI: 20,9; 37,4), na korzyść interwencji badanej.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 22.
Częstość występowania braku bólu brzucha

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
		n (%)	N	n (%)	N				
Brak bólu brzucha									
<i>U-ACHIEVE 2</i> (Danese 2022)	8 tyg.	149 (46,7)	319	36 (23,4)	154	2,87 (1,86; 4,43)	0,23 (0,15; 0,32)	5 (4; 7)	TAK*** p<0,0001
<i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)	8 tyg.	183 (53,7)	341	42 (24,1)	174	3,64 (2,42; 5,47)	0,30 (0,21; 0,38)	4 (3; 5)	TAK* p<0,0001

*obliczone samodzielnie;

**p-wartość podana przez autorów publikacji;

***skorygowana różnica (ang. *adjusted treatment difference*) wynosi 23,6% (95% CI: 15,1; 32,1);

^skorygowana różnica (ang. *adjusted treatment difference*) wynosi 29,1% (95% CI: 20,9; 37,4).

4.11.8. Poprawa histologiczna

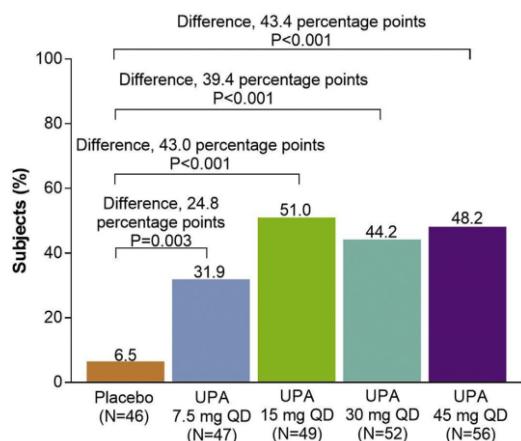
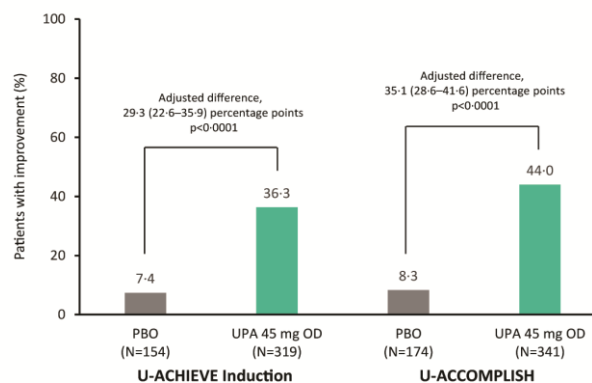
Drugorzędowym punktem końcowym była poprawa histologiczna zdefiniowana jako zmniejszenie wyniku w skali Geboes od wartości wyjściowej. Częstość występowania poprawy histologicznej oceniano w 8. tyg. obserwacji.

W badaniu *U-ACHIEVE 2* 54,9% chorych z kohorty przyjmującej lek badany oraz 22,7% chorych z kohorty PLC uzyskało poprawę histologiczną. W badaniu *U-ACCOMPLISH*, było to 62,2% chorych z kohorty UPA oraz 24,7% chorych z kohorty PLC. Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie.

Na poniższych wykresach można zaobserwować, że skorygowana różnica częstości występowania poprawy histologicznej w badaniach dotyczących okresu indukcji w badaniu *U-ACHIEVE 2* wyniosła 32,2% (95% CI: 23,8; 40,7), a w badaniu *U-ACCOMPLISH* – 37,9% (95% CI: 29,8; 46,1), na korzyść interwencji badanej.

Rysunek 10.

Skorygowana różnica częstości występowania poprawy histologicznej w badaniach dotyczących okresu indukcji (w populacji ITT, NRI-C) pomiędzy grupami UPA i PLC (A. wyniki badania *ACHIEVE 1*, B. wyniki badania *ACHIEVE 2* oraz *U-ACCOMPLISH*)

A.

B.


Źródło: Sandborn 2020, Danese 2022

PBO – placebo; OD – raz dziennie (ang. *once daily*); ang. *adjusted difference* – skorygowana różnica

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane. Wielkość uzyskanego efektu zdrowotnego świadczy o wysokiej sile analizowanej interwencji

Tabela 23.
Częstość występowania poprawy histologicznej

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
		n (%)	N	n (%)	N				
Poprawa histologiczna									
<i>U-ACHIEVE 1 cz. 1. (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.	27 (48,2)	56	3 (6,5)	46	13,34 (3,70; 48,11)	0,42 (0,27; 0,57)	3 (2; 4)	TAK*** p<0,001
<i>U-ACHIEVE 1 cz. 2. (Sandborn 2020)</i>		62 (50,4)	123	3 (6,5)	46	14,57 (4,29; 49,47)	0,44 (0,33; 0,55)	3 (2; 4)	TAK^ p<0,001
<i>U-ACHIEVE 2 (Danese 2022)</i>		175 (54,9)	319	35 (22,7)	154	4,13 (2,67; 6,39)	0,32 (0,24; 0,41)	4 (3; 5)	TAK^^ p<0,0001
<i>U-ACCOMPLISH (Danese 2022)</i>		212 (62,2)	341	43 (24,7)	174	5,01 (3,33; 7,53)	0,37 (0,29; 0,46)	3 (3; 4)	TAK^^^ p<0,0001

*obliczone samodzielnie;

**p-wartość podana przez autorów publikacji;

***skorygowana różnica (ang. *adjusted risk difference*) wynosi 43,4% (95% CI: 24,6; 62,2);

^skorygowana różnica (ang. *adjusted risk difference*) wynosi 45,1% (95% CI: 28,1; 62,2);

^^skorygowana różnica (ang. *adjusted treatment difference*) wynosi 32,2% (95% CI: 23,8; 40,7);

^^^skorygowana różnica (ang. *adjusted treatment difference*) wynosi 37,9% (95% CI: 29,8; 46,1).

4.11.9. Wygojenie błony śluzowej

Wygojenie błony śluzowej (wynik w podskali endoskopowej równy 0 wraz z wynikiem skali Geboes <2) w okresie leczenia indukcyjnego, tj. w 8. tyg. obserwowano u 10,7% chorych z grupy UPA oraz 1,3% chorych z grupy PLC w badaniu *U-ACHIEVE 2*. W badaniu *U-ACCOMPLISH* – u 13,5% chorych z grupy UPA oraz 1,7% chorych z grupy PLC. W obydwu przypadkach przewaga interwencji badanej była istotna statystycznie.

Skorygowana różnica częstości występowania wygojenia błony śluzowej w badaniu *U-ACHIEVE 2* wyniosła 9,7% (95% CI: 5,7; 13,7), a w badaniu *U-ACCOMPLISH* – 11,3% (95% CI: 7,2; 15,3), na korzyść interwencji badanej.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 24.
Częstość występowania wygojenia błony śluzowej

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		OR** (95% CI)	RD** (95% CI)	NNT** (95% CI)	IS**
		n (%)	N	n (%)	N				
Wygojenie błony śluzowej									
<i>U-ACHIEVE 2</i> (Danese 2022)	8 tyg.	34 (10,7)	319	2 (1,3)	154	9,07 (2,15; 38,25)	0,09 (0,06; 0,13)	12 (8; 17)	TAK*** p<0,0001
<i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)		46 (13,5)	341	3 (1,7)	174	8,89 (2,72; 29,01)	0,12 (0,08; 0,16)	9 (7; 13)	TAK^ p<0,0001

*obliczone samodzielnie;

**p-wartość podana przez autorów publikacji;

***skorygowana różnica (ang. *adjusted treatment difference*) wynosi 9,7% (95% CI: 5,7; 13,7);

^skorygowana różnica (ang. *adjusted treatment difference*) wynosi 11,3% (95% CI: 7,2; 15,3).

4.11.10. Jakość życia

W ramach oceny jakości życia analizowano wyniki z kwestionariuszy: FACIT-F³⁶ oraz IBDQ³⁷. W badaniach *U-ACHIEVE 2* i *U-ACCOMPLISH* jakość życia oceniano w 8. tyg. obserwacji, a w badaniu *U-ACHIEVE 3* w 52. tyg. obserwacji.

³⁶ ang. *the functional assessment of chronic illness therapy - fatigue* – kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych

³⁷ ang. *inflammatory bowel disease questionnaire* – kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit

4.11.10.1. Zmiana wyniku w kwestionariuszu FACIT-F

Jakość życia poprawiła się średnio o 9,5 (95% CI: 8,4; 10,6) punktów u chorych z grupy przyjmującej UPA oraz o 2,8 (95% CI: 1,2; 4,4) u chorych przyjmujących PLC w badaniu *U-ACHIEVE 2*. W badaniu *U-ACCOMPLISH* poprawa wynosiła średnio 9,4 (95% CI: 8,4; 10,5) w grupie UPA oraz 3,5 (95% CI: 2,0; 4,9) w grupie PLC.

Skorygowana różnica zmiany wyniku w kwestionariuszu FACIT-F w badaniach dotyczących okresu indukcji w badaniu *U-ACHIEVE 2* wyniosła 6,7 (95% CI: 4,8; 8,6), a w badaniu *U-ACCOMPLISH* wynosiła 6,0 (95% CI: 4,2; 7,7), w obu na korzyść interwencji badanej.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 25.

Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu FACIT-F względem wartości początkowych w czasie do 8. tygodnia obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		LSMD (95% CI)**	IS***
		Średnia* (95% CI)	N	Średnia* (95% CI)	N		
Zmiana wyniku w kwestionariuszu FACIT-F							
<i>U-ACHIEVE 2</i> (Danese 2022)	8 tyg.	9,5 (8,4; 10,6)	319	2,8 (1,2; 4,4)	154	6,7 (4,8; 8,6)	TAK [^] p<0,0001
<i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)		9,4 (8,4; 10,5)	341	3,5 (2,0; 4,9)	174	5,9 (4,1; 7,7)	TAK ^{^^} p<0,0001

*średnie mierzone metodą najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least-squares method*) (95% CI);

**obliczone samodzielnie;

***p-wartość podana przez autorów publikacji;

[^]skorygowana różnica (ang. *adjusted treatment difference*) wynosi 6,7 (95% CI: 4,8; 8,6);

^{^^}skorygowana różnica (ang. *adjusted treatment difference*) wynosi 6,0 (95% CI: 4,2; 7,7).

4.11.10.2. Zmiana wyniku w kwestionariuszu IBDQ

Poprawa wyniku w kwestionariuszu IBDQ w 8. tyg. obserwacji wyniosła 55,3 w grupie UPA oraz 21,7 w grupie PLC w badaniu *U-ACHIEVE 2*, natomiast w badaniu *U-ACCOMPLISH* wynosiła 52,2 w grupie UPA oraz 21,1 w grupie PLC.

Skorygowana różnica zmiany wyniku w kwestionariuszu IBDQ w badaniu *U-ACHIEVE 2* wyniosła 33,7 (95% CI: 27,0; 40,4), a w badaniu *U-ACCOMPLISH* wynosiła 31,2 (95% CI: 25,0; 37,4), w obu na korzyść interwencji badanej.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 26.
Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu IBDQ względem wartości początkowych w czasie do 8. tygodnia obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		LSMD** (95% CI)	IS***
		Średnia* (95% CI)	N	Średnia* (95% CI)	N		
Zmiana wyniku w kwestionariuszu IBDQ							
<i>U-ACHIEVE 2 (Danese 2022)</i>	8 tyg.	55,3 (51,5; 59,2)	319	21,7 (16,0; 27,3)	154	33,6 (26,8; 40,4)	TAK p<0,0001
<i>U-ACCOMPLISH (Danese 2022)</i>		52,2 (48,6; 55,9)	341	21,1 (16,0; 26,2)	174	31,1 (24,8; 37,4)	TAK p<0,0001

 *Średnie mierzone metodą najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least-squares method*) (95% CI);

**obliczone samodzielnie;

***p-wartość podana przez autorów publikacji;

 ^skorygowana różnica (ang. *adjusted treatment difference*) wynosi 33,7 (95% CI: 27,0; 40,4);

 ^^skorygowana różnica (ang. *adjusted treatment difference*) wynosi 31,2 (95% CI: 25,0; 37,4).

4.12. Ocena skuteczności UPA względem PLC w populacji chorych ogółem – leczenie podtrzymujące

Ocena skuteczności upadacytynibu (UPA) względem placebo (PLC) w leczeniu dorosłych chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego została przeprowadzona na podstawie wyników badania *U-ACHIEVE 3*³⁸ obejmującego okres leczenia podtrzymującego, dla którego wyniki przedstawiono w publikacji *Danese 2022*.

Oceny skuteczności UPA w porównaniu do PLC dokonano w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- remisja kliniczna (3-składnikowa skala Mayo39);
- poprawa endoskopowa;
- utrzymanie remisji klinicznej (3-składnikowa skala Mayo);
- remisja kliniczna bez kortykosteroidów;
- utrzymanie poprawy endoskopowej;
- remisja endoskopowa;
- utrzymanie odpowiedzi klinicznej (3-składnikowa skala Mayo);
- poprawa histologiczno-endoskopowa stanu śluzówki;
- wygojenie błony śluzowej;
- brak parcia na stolec;
- brak bólu brzucha;
- jakość życia:
 - zmiana wyniku w punktacji FACIT-F względem wartości początkowych;
 - zmiana wyniku w punktacji IBDQ względem wartości początkowych.

Wyniki obejmujące ogólną populację chorych przedstawiono w poniższych podrozdziałach, z kolei wyniki w podgrupach chorych oraz dotyczące dodatkowych punktów końcowych zostały umieszczone w rozdziale 8.12.

³⁸ W badaniu podtrzymującym brało udział 451 chorych (21 z badania fazy IIb, 278 z badania *U-ACHIEVE 2* oraz 152 z badania *U-ACCOMPLISH*), którzy osiągnęli odpowiedź kliniczną po 8. tyg. leczenia 45 mg UPA w badaniu indukcyjnym. Chorzy zostali zrandomizowani i przydzieleni do grupy leczonej 15 mg UPA (n=158), 30 mg UPA (n=154) oraz PLC (n=149).

³⁹ Składowe to: częstość wypróżnień (SFS) ≤1 (nie większa niż wartość wyjściowa), krwawienia z odbytu (RBS) =0, wynik podskali endoskopowej ≤1 (bez kruchości).

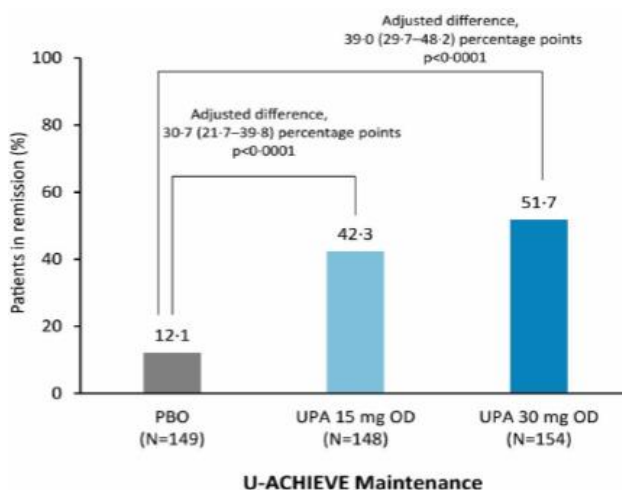
4.12.1. Remisja kliniczna

U chorych otrzymujących UPA istotnie statystycznie częściej odnotowywano remisję kliniczną w porównaniu z grupą otrzymującą PLC (odpowiednio 15 i 30 mg UPA: 42,6% i 51,9% vs PLC: 12,1%).

Skorygowana różnica w częstości występowania remisji klinicznej pomiędzy grupą otrzymującą 15 mg UPA a PLC wyniosła 30,7% (95% CI: 21,7; 39,8). Natomiast pomiędzy grupą 30 mg UPA a PLC wyniosła 39,0% (95% CI: 29,7; 48,2). Wyniki te były istotnie statystycznie na korzyść UPA.

Dane zaprezentowano na poniższym rysunku oraz w tabeli.

Rysunek 11.
Różnica częstości występowania remisji klinicznej w 52. tygodniu obserwacji pomiędzy grupami UPA i PLC



Źródło: Danese 2022

Dane przedstawione jako skorygowaną różnicę (95% CI)

UPA – upadacytytib; PBO – placebo; OD – raz dziennie (ang. *once daily*); ang. *adjusted difference* – skorygowana różnica

Tabela 27.
Częstość występowania remisji klinicznej

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
		n (%)	N	n (%)	N				
Remisja kliniczna (3-składnikowa skala Mayo)									
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	63*** (42,6)	148	18 (12,1)	149	5,39 (2,99; 9,74)	0,30 (0,21; 0,40)	4 (3; 5)	TAK p<0,0001
		80^ (51,9)	154			7,87 (4,38; 14,13)	0,40 (0,30; 0,49)	3 (3; 4)	TAK p<0,0001

*obliczone samodzielnie;

**p-wartość podana przez autorów publikacji; UPA 15 vs PLC skorygowana różnica (*adjusted treatment difference*) wynosi 30,7% (95% CI: 21,7; 39,8); UPA 30 vs PLC skorygowana różnica wynosi 39,0% (95% CI: 29,7; 48,2);

***wynik dla grupy otrzymującej 15 mg UPA dziennie;

^wynik dla grupy otrzymującej 30 mg UPA dziennie.

4.12.2. Poprawa endoskopowa

Poprawa endoskopowa, stanowiąca drugorzędowy punkt końcowy, zdefiniowana została jako wynik ≤ 1 w podstali endoskopowej (bez kruchości śluzówki). W badaniu obejmującym okres leczenia podtrzymującego, chorzy stosujący 30 mg UPA raz na dobę oraz chorzy stosujący 15 mg UPA raz na dobę częściej doświadczali poprawy endoskopowej niż chorzy w grupie przyjmującej PLC (odpowiednio: 61,7%; 48,6% oraz 14,8% chorych). Różnice pomiędzy grupami UPA a grupą kontrolną PLC były istotne statystycznie. Wielkość uzyskanego efektu zdrowotnego świadczy o wysokiej sile analizowanej interwencji

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 28.
Częstość występowania poprawy endoskopowej

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
		n (%)	N	n (%)	N				
Poprawa endoskopowa									
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	72*** (48,6)	148	22 (14,8)	149	5,47 (3,14; 9,53)	0,34 (0,24; 0,44)	3 (3; 5)	TAK p<0,0001
		95^ (61,7)	154			9,30 (5,32; 16,23)	0,47 (0,37; 0,56)	3 (2; 3)	TAK p<0,0001

*obliczone samodzielnie;

**p-wartość podana przez autorów publikacji; UPA 15 vs PLC skorygowana różnica (*adjusted treatment difference*) wynosi 34,4% (95% CI: 25,1; 43,7); UPA 30 vs PLC skorygowana różnica wynosi 46,3% (95% CI: 36,7; 55,8);

***wynik dla grupy otrzymującej 15 mg UPA dziennie;

^wynik dla grupy otrzymującej 30 mg UPA dziennie.

4.12.3. Utrzymanie remisji klinicznej

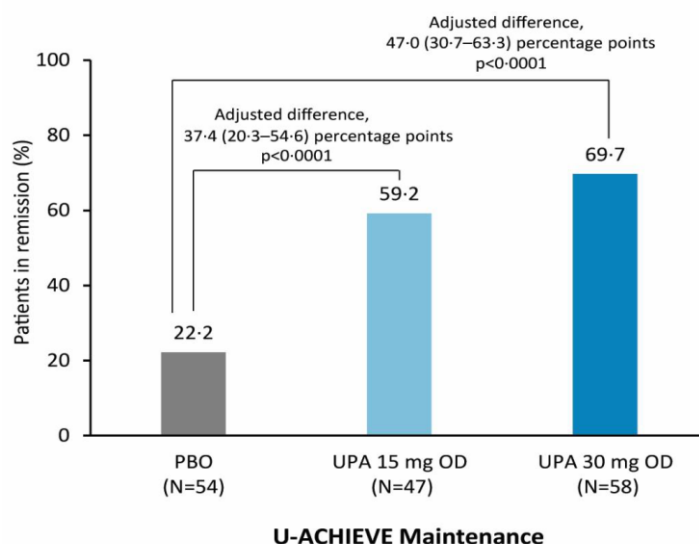
Utrzymanie remisji klinicznej określano w 52. tyg. obserwacji u chorych, którzy osiągnęli remisję kliniczną pod koniec badań dotyczących okresu indukcji.

W 52. tyg. obserwacji 69,0% chorych z grupy przyjmującej 30 mg UPA, 59,6% chorych z grupy przyjmującej 15 mg UPA oraz 22,2% chorych z grupy PLC utrzymało remisję kliniczną (spośród chorych, którzy osiągnęli remisję kliniczną w badaniach dotyczących okresu indukcji).

Skorygowana różnica w częstości utrzymania remisji klinicznej pomiędzy grupą otrzymującą 15 mg UPA a PLC wyniosła 37,4% (95% CI: 20,3; 54,6). Natomiast pomiędzy grupą 30 mg UPA a PLC wyniosła 47,0% (95% CI: 30,7; 63,3). Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie na korzyść UPA. Wielkość uzyskanego efektu zdrowotnego świadczy o wysokiej sile analizowanej interwencji

Rysunek 12.

Różnica częstości utrzymania remisji klinicznej w 52. tygodniu obserwacji pomiędzy grupami UPA i PLC



Źródło: Danese 2022

Dane przedstawione jako skorygowaną różnicę (95% CI)

UPA – upadacytynib; PBO – placebo; OD – raz dziennie (ang. *once daily*); ang. *adjusted difference* – skorygowana różnica

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 29.

Częstość utrzymania remisji klinicznej

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
		n (%)	N	n (%)	N				
Utrzymanie remisji klinicznej									
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	28*** (59,6)	47	12 (22,2)	54	5,16 (2,17; 12,27)	0,37 (0,19; 0,55)	3 (2; 6)	TAK p<0,0001
		40^ (69,0)	58			7,78 (3,33; 18,18)	0,47 (0,30; 0,63)	3 (2; 4)	TAK p<0,0001

*obliczone samodzielnie;

**p-wartość podana przez autorów publikacji; UPA 15 vs PLC skorygowana różnica (*adjusted treatment difference*) wynosi 37,4% (95% CI: 20,3; 54,6); UPA 30 vs PLC skorygowana różnica wynosi 47,0% (95% CI: 30,7; 63,3);

***wynik dla grupy otrzymującej 15 mg UPA dziennie;

^wynik dla grupy otrzymującej 30 mg UPA dziennie.

4.12.4. Remisja kliniczna bez kortykosteroidów

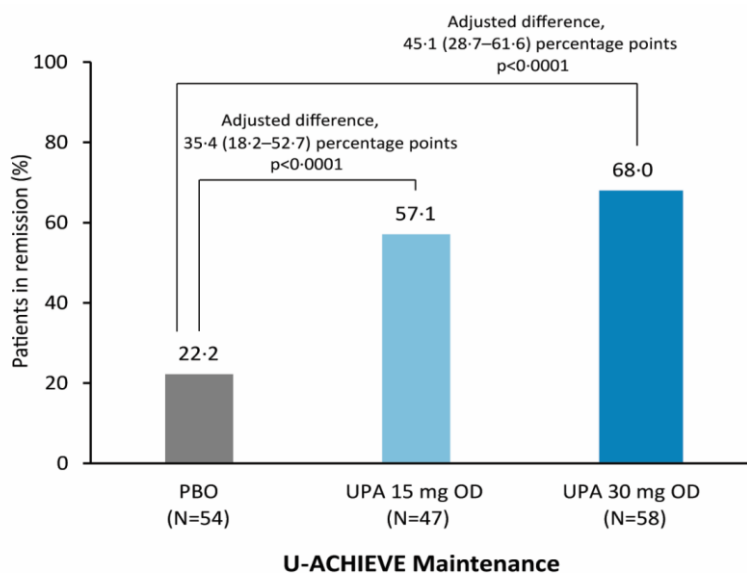
Remisja kliniczna określona została na podstawie wyniku 3-składnikowej skali Mayo w 52. tyg. i braku przyjmowania kortykosteroidów w czasie ≥ 90 dni przed 52. tygodniem u tych chorych, którzy osiągnęli remisję kliniczną pod koniec badań dotyczących okresu indukcji.

W 52. tyg. obserwacji 67,2% chorych z grupy otrzymującej 30 mg UPA osiągnęło remisję kliniczną w porównaniu z 22,2% chorych otrzymujących PLC, przewaga interwencji badanej była istotna statystycznie. Wielkość uzyskanego efektu zdrowotnego świadczy o wysokiej sile analizowanej interwencji

Wyniki przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 13.

Różnica częstości występowania remisji klinicznej bez kortykosteroidów w 52. tygodniu obserwacji pomiędzy grupami UPA i PLC



Źródło: Danese 2022

Dane przedstawione jako skorygowaną różnicę (95% CI)

UPA – upadacytynib; PBO – placebo; OD – raz dziennie (ang. *once daily*); ang. *adjusted difference* – skorygowana różnica

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 30.
Częstość występowania remisji klinicznej bez kortykosteroidów

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		OR** (95% CI)	RD** (95% CI)	NNT** (95% CI)	IS***
		n (%)	N	n (%)	N				
Remisja kliniczna bez kortykosteroidów									
<i>U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)</i>	52 tyg.	27 (57,4)	47	12 (22,2)	54	4,72 (1,99; 11,21)	0,35 (0,17; 0,53)	3 (2; 6)	TAK p<0,0001
		39 (67,2)	58			7,18 (3,09; 16,71)	0,45 (0,29; 0,61)	3 (2; 4)	TAK p<0,0001

*obliczone samodzielnie;

**p-wartość podana przez autorów publikacji; UPA 15 vs PLC skorygowana różnica (*adjusted treatment difference*) wynosi 35,4% (95% CI: 18,2; 52,7); UPA 30 vs PLC skorygowana różnica wynosi 45,1% (95% CI: 28,7; 61,6);

***wynik dla grupy otrzymującej 15 mg UPA dziennie;

^wynik dla grupy otrzymującej 30 mg UPA dziennie.

4.12.5. Utrzymanie poprawy endoskopowej

Utrzymanie poprawy endoskopowej oceniane było w 52. tyg. badania obejmującego okres leczenia podtrzymującego u chorych, którzy pod koniec badań dotyczących okresu indukcji osiągnęli poprawę endoskopową.

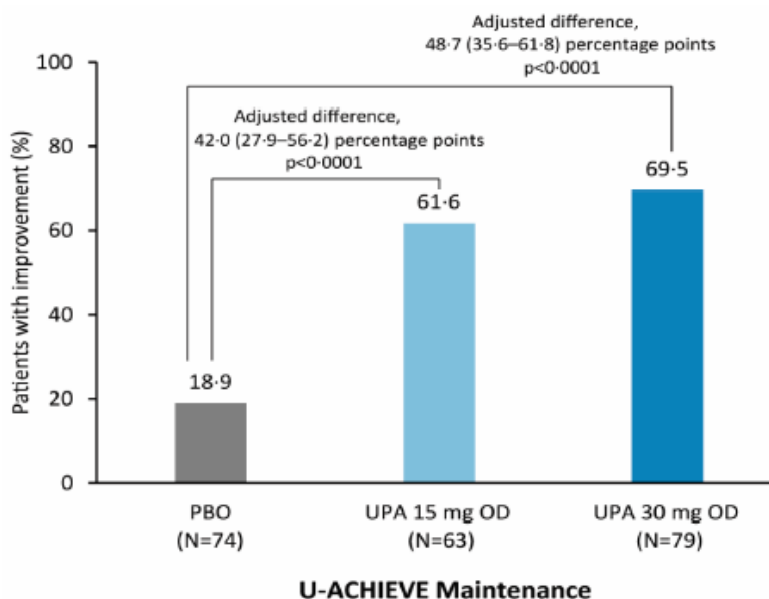
Utrzymanie poprawy endoskopowej występowało częściej w grupach otrzymujących UPA niż PLC. W obydwu przypadkach różnice pomiędzy grupami były znamienne statystycznie.

Skorygowana różnica w częstości utrzymania poprawy endoskopowej pomiędzy grupą otrzymującą 15 mg UPA a PLC wyniosła 42,0% (95% CI: 27,8; 56,2). Natomiast pomiędzy grupą 30 mg UPA a PLC wyniosła 48,6% (95% CI: 35,5; 61,7). Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie na korzyść UPA. Wielkość uzyskanego efektu zdrowotnego świadczy o wysokiej sile analizowanej interwencji

Dane przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 14.

Różnica częstości utrzymania poprawy endoskopowej w 52. tygodniu obserwacji pomiędzy grupami UPA i PLC



Źródło: Danese 2022

Dane przedstawione jako skorygowaną różnicę (95% CI)

UPA – upadacytynib; PBO – placebo; OD – raz dziennie (ang. *once daily*); ang. *adjusted difference* – skorygowana różnica

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 31.

Częstość utrzymania poprawy endoskopowej

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
		n (%)	N	n (%)	N				
Utrzymanie poprawy endoskopowej									
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	39*** (61,9)	63	14 (18,9)	74	6,96 (3,22; 15,08)	0,43 (0,28; 0,58)	3 (2; 4)	TAK p<0,0001
		55^ (69,6)	79			9,82 (4,62; 20,87)	0,51 (0,37; 0,64)	2 (2; 3)	TAK p<0,0001

*obliczone samodzielnie;

**p-wartość podana przez autorów publikacji; UPA 15 vs PLC skorygowana różnica (*adjusted treatment difference*) wynosi 42,0% (95% CI: 27,9; 56,2); UPA 30 vs PLC skorygowana różnica wynosi 48,7% (95% CI: 35,5; 61,8);

***wynik dla grupy otrzymującej 15 mg UPA dziennie;

^wynik dla grupy otrzymującej 30 mg UPA dziennie.

4.12.6. Remisja endoskopowa

Drugorzędowy punkt końcowy – remisja endoskopowa, został zdefiniowany jako wynik w podskali endoskopowej równy 0.

W 52. tyg. badania obejmującego okres leczenia podtrzymującego remisję kliniczną odnotowano u 26% chorych w grupie przyjmującej 30 mg UPA, 24,2% w grupie 15 mg UPA oraz 5,4% w grupie PLC. Przewaga UPA w obydwu dawkach w porównaniu z placebo była istotna statystycznie.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe wyniki.

Tabela 32.
Częstość występowania remisji endoskopowej

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
		n (%)	N	n (%)	N				
Remisja endoskopowa									
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	36*** (24,3)	148	8 (5,4)	149	5,67 (2,53; 12,67)	0,19 (0,11; 0,27)	6 (4; 10)	TAK p<0,0001
		40^ (26,0)	154			6,18 (2,78; 13,74)	0,21 (0,13; 0,28)	5 (4; 8)	TAK p<0,0001

*obliczone samodzielnie;

**p-wartość podana przez autorów publikacji; UPA 15 vs PLC skorygowana różnica (*adjusted treatment difference*) wynosi 18,7% (95% CI: 11,0; 26,4); UPA 30 vs PLC skorygowana różnica wynosi 19,4% (95% CI: 11,7; 27,2);

***wynik dla grupy otrzymującej 15 mg UPA dziennie;

^wynik dla grupy otrzymującej 30 mg UPA dziennie.

4.12.7. Utrzymanie odpowiedzi klinicznej

Utrzymanie odpowiedzi klinicznej oceniane było w 52. tyg. badania obejmującego okres leczenia u chorych, którzy osiągnęli odpowiedź kliniczną pod koniec badań indukcji. Utrzymanie odpowiedzi klinicznej uzyskano u 63,0% chorych w grupie chorych leczonych UPA 15 mg i u 76,4% chorych leczonych UPA 30 mg. Z kolei w grupie PLC utrzymanie odpowiedzi klinicznej uzyskano u 18,7% chorych. Przewaga interwencji badanej w obydwu dawkach była istotna statystycznie. Wielkość uzyskanego efektu zdrowotnego świadczy o wysokiej sile analizowanej interwencji

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 33.
Częstość występowania utrzymania odpowiedzi klinicznej

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
		n (%)	N	n (%)	N				
Utrzymanie odpowiedzi klinicznej									
<i>U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)</i>	52 tyg.	85*** (63,0)	135	25 (18,7)	134	7,41 (4,24; 12,94)	0,44 (0,34; 0,55)	3 (2; 3)	TAK p<0,0001
		110^ (76,4)	144			14,11 (7,90; 25,20)	0,58 (0,48; 0,67)	2 (2; 3)	TAK p<0,0001

*obliczone samodzielnie;

**p-wartość podana przez autorów publikacji; UPA 15 vs PLC skorygowana różnica (*adjusted treatment difference*) wynosi 44,6% (95% CI: 34,5; 54,7); UPA 30 vs PLC skorygowana różnica wynosi 56,6% (95% CI: 47,2; 66,0);

***wynik dla grupy otrzymującej 15 mg UPA dziennie;

^wynik dla grupy otrzymującej 30 mg UPA dziennie.

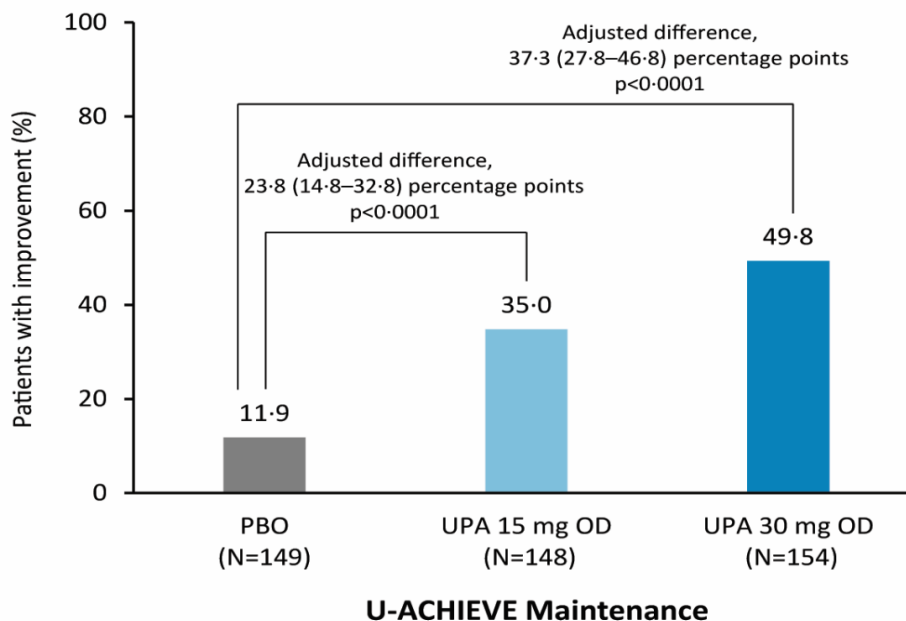
4.12.8. Poprawa histologiczno-endoskopowa śluzówki

Poprawę histologiczno-endoskopową śluzówki w 8. tyg. leczenia, stanowiącą drugorzędowy punkt końcowy zdefiniowano jako wynik w podskali endoskopowej ≤ 1 (bez kruchości) i wynik w skali Geboes ≤ 3 .

W 52. tyg. obserwacji 49,3% chorych utrzymało poprawę w grupie otrzymującej 30 mg UPA, 34,5% chorych w grupie otrzymującej 15 mg UPA, a w grupie PLC 12,1% chorych. Dla obydwu porównań różnica pomiędzy grupami była znamienna statystycznie. Wielkość uzyskanego efektu zdrowotnego świadczy o wysokiej sile analizowanej interwencji

Dane przedstawiono na poniższym rysunku oraz w tabeli.

Rysunek 15.
Różnica częstości utrzymania poprawy endoskopowej w 52. tygodniu obserwacji pomiędzy grupami UPA i PLC



Źródło: *Danese 2022*

Dane przedstawione jako skorygowaną różnicę (95% CI)

UPA – upadacytynib; PBO – placebo; OD – raz dziennie (ang. *once daily*); ang. *adjusted difference* – skorygowana różnica

Tabela 34.
Częstość występowania poprawy histologiczno-endoskopowej śluzówki

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
		n (%)	N	n (%)	N				
Poprawa histologiczno-endoskopowa śluzówki									
<i>U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)</i>	52 tyg.	51*** (34,5)	148	18 (12,1)	149	3,83 (2,10; 6,96)	0,22 (0,13; 0,32)	5 (4; 8)	TAK p<0,0001
		76^ (49,3)	154			7,09 (3,95; 12,73)	0,37 (0,28; 0,47)	3 (3; 4)	TAK p<0,0001

*obliczone samodzielnie;

**p-wartość podana przez autorów publikacji; UPA 15 vs PLC skorygowana różnica (*adjusted treatment difference*) wynosi 23,8% (95% CI: 14,8; 32,8); UPA 30 vs PLC skorygowana różnica wynosi 37,3% (95% CI: 27,8; 46,8);

***wynik dla grupy otrzymującej 15 mg UPA dziennie;

^wynik dla grupy otrzymującej 30 mg UPA dziennie.

4.12.9. Wygojenie błony śluzowej

W 52. tyg. obserwacji wygojenie błony śluzowej obserwowano u 18,8% chorych przyjmujących 30 mg UPA dziennie, 17,6% chorych przyjmujących 15 mg UPA dziennie oraz 4,7%

przyjmujących PLC, przewaga obu dawek UPA nad PLC w tym okresie badania była istotna statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 35.
Częstość występowania wygojenia błony śluzowej

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
		n (%)	N	n (%)	N				
Wygojenie błony śluzowej									
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	26*** (17,6)	148	7 (4,7)	149	4,32 (1,81; 10,31)	0,13 (0,06; 0,20)	8 (5; 17)	TAK p=0,0003
		29^ (18,8)	154			4,71 (1,99; 11,12)	0,14 (0,07; 0,21)	8 (5; 15)	TAK p<0,0001

*obliczone samodzielnie;

**p-wartość podana przez autorów publikacji; UPA 15 vs PLC skorygowana różnica (*adjusted treatment difference*) wynosi 13,0% (95% CI: 6,0; 20,0); UPA 30 vs PLC skorygowana różnica wynosi 13,6% (95% CI: 6,6; 20,6);

***wynik dla grupy otrzymującej 15 mg UPA dziennie;

^wynik dla grupy otrzymującej 30 mg UPA dziennie.

4.12.10. Brak parcia na stolec

W 52. tyg. obserwacji odnotowano brak parcia na stolec u 63,6% chorych z grupy 30 mg UPA, u 56,1% chorych z grupy 15 mg UPA oraz u 17,4% chorych z grupy PLC. Różnice między obiema dawkami UPA a PLC były istotne statystycznie na korzyść interwencji badanej. Wielkość uzyskanego efektu zdrowotnego świadczy o wysokiej sile analizowanej interwencji

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 36.
Częstość występowania braku parcia na stolec

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
		n (%)	N	n (%)	N				
Brak parcia na stolec									
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	83*** (56,1)	148	26 (17,4)	149	6,04 (3,54; 10,30)	0,39 (0,29; 0,49)	3 (3; 4)	TAK p<0,0001
		98^ (63,6)	154			8,28 (4,85; 14,14)	0,46 (0,36; 0,56)	3 (2; 3)	TAK p<0,0001

*obliczone samodzielnie;

**p-wartość podana przez autorów publikacji; UPA 15 vs PLC skorygowana różnica (*adjusted treatment difference*) wynosi 38,7% (95% CI: 28,9; 48,5); UPA 30 vs PLC skorygowana różnica wynosi 45,1% (95% CI: 35,5; 54,8);

***wynik dla grupy otrzymującej 15 mg UPA dziennie;

^wynik dla grupy otrzymującej 30 mg UPA dziennie.

4.12.11. Brak bólu brzucha

Uzyskane w 52. tyg. badania wyniki dla grupy chorych otrzymujących UPA 15 mg i 30 mg wskazują na przewagę analizowanej interwencji w zakresie oceny braku bólu brzucha nad grupą PLC. Uzyskane wyniki wynoszą odpowiednio 45,9%, 55,2% oraz 20,8%. Różnice pomiędzy grupami UPA a PLC były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej.

Wielkość uzyskanego efektu zdrowotnego świadczy o wysokiej sile analizowanej interwencji

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 37.
Częstość występowania braku bólu brzucha

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
		n (%)	N	n (%)	N				
Brak bólu brzucha									
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	68*** (45,9)	148	31 (20,8)	149	3,24 (1,94; 5,39)	0,25 (0,15; 0,35)	4 (3; 7)	TAK p<0,0001
		85^ (55,2)	154			4,69 (2,82; 7,79)	0,34 (0,24; 0,45)	3 (3; 5)	TAK p<0,0001

*obliczone samodzielnie;

**p-wartość podana przez autorów publikacji; UPA 15 vs PLC skorygowana różnica (*adjusted treatment difference*) wynosi 24,3% (95% CI: 14,2; 34,5); UPA 30 vs PLC skorygowana różnica wynosi 33,7% (95% CI: 23,6; 43,9);

***wynik dla grupy otrzymującej 15 mg UPA dziennie;

^wynik dla grupy otrzymującej 30 mg UPA dziennie.

4.12.12. Jakość życia

W ramach oceny jakości życia analizowano wyniki uzyskane z kwestionariuszy: FACIT-F⁴⁰ oraz IBDQ⁴¹.

4.12.12.1. Zmiana wyniku w punktacji FACIT-F względem wartości początkowych

W 52. tyg. obserwacji poprawa wyniku w punktacji FACIT-F wynosiła średnio 8,7 (95% CI: 7,0; 10,5) w grupie 30 mg UPA, 9,5 (95% CI: 7,8; 11,2) w grupie 15 mg UPA oraz 3,7 (95% CI: 1,9; 5,4) w grupie PLC. Różnice pomiędzy grupami UPA a PLC były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 38.

Średnia zmiana wyniku w punktacji FACIT-F względem wartości początkowych w czasie do 52. tygodnia obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		LSMD (95% CI)**	IS***
		Średnia* (95% CI)	N	Średnia LS* (95% CI)	N		
Zmiana wyniku w punktacji FACIT-F względem wartości początkowych							
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	8,7 [^] (7,0; 10,5)	148	3,7 (1,9; 5,4)	149	5,0 (2,5; 7,5)	TAK p<0,0001
		9,5 ^{^^} (7,8; 11,2)	154			5,8 (3,4; 8,2)	TAK p<0,0001

*średnie podane przez autorów publikacji mierzone metodą najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least-squares method*) (95% CI);

**obliczone samodzielnie. Różnicę LSM policzono poprzez odjęcie średniej wartości dla PLC od średnich wartości dla UPA;

***p-wartość podana przez autorów publikacji; UPA 15 vs PLC skorygowana różnica (*adjusted treatment difference*) wynosi 5,1% (95% CI: 2,7; 7,5); UPA 30 vs PLC skorygowana różnica wynosi 5,9% (95% CI: 3,4; 8,3);

[^]wynik dla grupy otrzymującej 15 mg UPA dziennie;

^{^^}wynik dla grupy otrzymującej 30 mg UPA dziennie.

⁴⁰ ang. *the functional assessment of chronic illness therapy – fatigue* – kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych

⁴¹ ang. *inflammatory bowel disease questionnaire* – kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit

4.12.12.2. Zmiana wyniku w punktacji IBDQ względem wartości początkowych

W 52. tyg. obserwacji większą średnią zmianę wyniku w punktacji IBDQ odnotowano w grupach stosujących UPA 30 mg i 15 mg (odpowiednio: 58,9 i 49,2) w porównaniu z PLC. Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 39.

Średnia zmiana wyniku w punktacji IBDQ względem wartości początkowych w czasie do 52. tygodnia obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		LSMD** (95% CI)	IS***
		Średnia* (95% CI)	N	Średnia* (95% CI)	N		
Zmiana wyniku w punktacji IBDQ względem wartości początkowych							
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	49,2 [^] (42,6; 55,9)	148	17,9 (10,8; 25,0)	149	31,3 (21,6; 41,0)	TAK p<0,0001
		58,9 ^{^^} (52,1; 65,6)	154			41,0 (31,2; 50,8)	TAK p<0,0001

*Średnie podane przez autorów publikacji mierzone metodą najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least-squares method*) (95% CI);

**obliczone samodzielnie;

***p-wartość podana przez autorów publikacji; UPA 15 vs PLC skorygowana różnica (*adjusted treatment difference*) wynosi 31,3% (95% CI: 22,0; 40,7); UPA 30 vs PLC skorygowana różnica wynosi 41,0% (95% CI: 31,4; 50,6);

[^]wynik dla grupy otrzymującej 15 mg UPA dziennie;

^{^^}wynik dla grupy otrzymującej 30 mg UPA dziennie.

4.13. Ocena skuteczności UPA na podstawie NMA – leczenie indukcyjne

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej dostarczonej przez Wnioskodawcę NMA 2022. Założenia tej NMA są zgodne z założeniami przyjętymi w analizie klinicznej, w związku z tym stanowi ona podstawę AKL dla produktu leczniczego Rinvoq™. Aktualizacja przeglądu nie wskazała dodatkowych badań względem włączonych do NMA, w związku z tym wyniki NMA uznano za aktualne i zgodne z najnowszym stanem wiedzy.

Wyniki metaanalizy sieciowej zostały zaprezentowane dla porównania UPA względem leków zdefiniowanych jako komparatory (tj. INF, WED, UST, TOF, OZA oraz FIL) dla analizowanej interwencji uwzględniając dawkowanie zgodne z zapisami ChPL⁴².

Analizę oceny skuteczności przeprowadzono dla dwóch podgrup chorych:

- bez uprzedniego leczenia biologicznego (ang. *biologic naïve*): chorzy bez wcześniejszej ekspozycji na leczenie biologiczne oraz chorzy z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia biologicznego;
- po leczeniu biologicznym (ang. *biologic exposed*): chorzy z wcześniejszą ekspozycją na leczenie biologiczne oraz chorzy z odnotowanym niepowodzeniem (nietolerancją lub niedostateczną odpowiedzią na terapię) leczenia biologicznego.

Wyniki dla leczenia indukcyjnego w poszczególnych badaniach obejmują okres obserwacji od 6 do 10 tygodni (przyjęto punkt czasowy najbliższy 8 tygodniom).

Ocenę skuteczności leczenia indukcyjnego przeprowadzono na podstawie następujących punktów końcowych:

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

Metaanalizę sieciową wykonano wykorzystując model bayesowski. Wyniki przedstawiono jako OR (95%CrI). Przedział wiarygodności (CrI – ang. *credible interval*) jest bayesowskim

⁴² uwzględniono alternatywną dawkę infliksymabu wynoszącą 10 mg/kg, ponieważ w badaniu ACT I i ACT II chorzy otrzymywali INF w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg

odpowiednikiem przedziału ufności. W NMA 2022 uznawano wynik za znamienny statystycznie jeśli CrI dla OR nie zawierał 1.

Wspólną referencję dla wszystkich badań włączonych do NMA stanowiło placebo.

W analizie przedstawiono wyniki porównań przeprowadzonych w oparciu o model efektów zmiennych (ang. *random effects – RE*) oraz model efektów zmiennych z dostosowaniem do ryzyka wyjściowego (ang. *random effects with baseline-risk adjustment – REA*).

Wyniki NMA wskazują, że zarówno u chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego, jak i u chorych po leczeniu biologicznym UPA w dawce 45 mg okazał się najbardziej skuteczny w wywoływaniu remisji klinicznej, odpowiedzi klinicznej i poprawy endoskopowej spośród wszystkich analizowanych terapii.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.13.1. Remisja kliniczna

Wyniki dotyczące remisji klinicznej w analizowanych subpopulacjach chorych wskazują na korzyść ze stosowania upadacytynibu w zakresie uzyskania remisji klinicznej, zarówno u chorych leczonych uprzednio, jak i nieleczonych terapią biologiczną.



Zestawienie danych zaprezentowano w poniższej tabeli.

*wynik istotny statystycznie

4.14. Ocena skuteczności UPA na podstawie NMA – leczenie podtrzymujące

Ocenę skuteczności upadacytynibu w czasie leczenia podtrzymującego przeprowadzono na podstawie wyników metaanalizy sieciowej dostarczonej przez Wnioskodawcę (NMA 2022). Założenia otrzymanej NMA są zgodne z kryteriami przyjętymi *a priori* w niniejszej analizie klinicznej.

Wyniki metaanalizy sieciowej zostały zaprezentowane dla porównania UPA względem leków zdefiniowanych jako komparatory dla analizowanej interwencji uwzględniając dawkowanie zgodne z zapisami ChPL⁴⁴.

Analizę oceny skuteczności przeprowadzono z uwzględnieniem dwóch podgrup chorych:

- bez uprzedniego leczenia biologicznego (ang. *biologic naïve*): chorzy bez wcześniejszej ekspozycji na leczenie biologiczne oraz chorzy z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia biologicznego;
- po leczeniu biologicznym (ang. *biologic exposed*): chorzy z wcześniejszą ekspozycją na leczenie biologiczne oraz chorzy z odnotowanym niepowodzeniem (nietolerancją lub niedostateczną odpowiedzią na terapię) leczenia biologicznego.

Wyniki dla leczenia podtrzymującego w poszczególnych badaniach obejmują okres obserwacji od 40 do 54 tygodni (przyjęto punkt czasowy najbliższy 52 tygodniom) – okres ten obejmuje etap 6-10 tygodni indukcji.

Ocenę skuteczności leczenia podtrzymującego przeprowadzono na podstawie następujących punktów końcowych:

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

⁴⁴ uwzględniono alternatywną dawkę infliksymabu wynoszącą 10 mg/kg, ponieważ w badaniu ACT I i ACT II chorzy otrzymywali INF w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg

Metaanalizę sieciową wykonano wykorzystując model bayesowski. Wyniki przedstawiono jako OR (95% CrI). Przedział wiarygodności (CrI – ang. *credible interval*) jest bayesowskim odpowiednikiem przedziału ufności. W *NMA 2022* uznawano wynik za znamieny statystycznie jeśli CrI dla OR nie zawierał 1.

Wspólną referencję dla wszystkich badań włączonych do NMA stanowiło placebo.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.14.1. Remisja kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Terapia	UPA 30 mg	UPA 15 mg
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*wynik istotny statystycznie

4.14.3. Poprawa endoskopowa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.15. Ocena bezpieczeństwa UPA na podstawie porównania z PLC – leczenie indukcyjne

Analizę bezpieczeństwa upadacytynibu (UPA) w porównaniu z placebo (PLC) w populacji dorosłych chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego została przeprowadzona na podstawie wyników 2 badań dotyczących okresu indukcji *U-ACHIEVE 2* i *U-ACCOMPLISH* przedstawionych w publikacji *Danese 2022*. Ocenę profilu bezpieczeństwa stosowania UPA w ramach indukcji przeprowadzono dla okresu 8 tygodni obserwacji.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania⁴⁵ (AESI, ang. *adverse events of special interest*);
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach. Dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa obejmujące dane z badania *U-ACHIEVE 1* (publikacja *Sandborn 2020*) przedstawiono w rozdziale 8.13

4.15.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W czasie 8 tyg. obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem zostały odnotowane u 2,5% chorych stosujących UPA 45 mg oraz 5,8% chorych stosujących PLC w badaniu *U-ACHIEVE 2*. Natomiast w badaniu *U-ACCOMPLISH* w grupie stosującej UPA 45 mg ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 3,2% chorych, a w grupie PLC u 4,5% chorych. Nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic między grupami w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

⁴⁵ zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania zostały określone na podstawie wcześniejszych badań u chorych leczonych UPA lub innymi inhibitorami JAK (np. ciężkie zakażenie, półpasiec, nowotwór złośliwy, ciężkie zdarzenia sercowo naczyniowe oraz żylna choroba zakrzepowozatorowa)

W badaniu *U-ACHIEVE 2* w czasie 8 tygodni zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały częściej w grupie stosującej PLC, niż w grupie przyjmującej UPA 45 mg (9,0% vs 1,9%), różnica ta była istotna statystycznie (na korzyść interwencji badanej). W badaniu *U-ACCOMPLISH* przez 8 tyg. obserwacji 1,7% chorych przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie przyjmującej UPA 45 mg oraz 5,1% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W ramach analizy oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. W badaniach *U-ACHIEVE 2* i *U-ACCOMPLISH* w grupach stosujących UPA 45 mg raportowano odpowiednio 56,4% oraz 52,9% chorych u których wystąpiły zdarzenia niepożądane oraz 61,9% i 39,5% chorych w grupach stosujących PLC. W badaniu *U-ACCOMPLISH* różnica między grupami w występowaniu zdarzeń niepożądanych było istotne statystycznie (korzyść komparatora).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 46.
Profil bezpieczeństwa ogółem na podstawie badań *U-ACHIEVE 2* i *U-ACCOMPLISH*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 45 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH/NNT* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane⁴⁶										
<i>U-ACHIEVE 2</i> (Danese 2022)	8 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	8 (2,5)	319	9 (5,8)	155	0,42 (0,16; 1,10)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE
<i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)			11 (3,2)	344	8 (4,5)	177	0,70 (0,28; 1,77)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia⁴⁷										
<i>U-ACHIEVE 2</i> (Danese 2022)	8 tyg.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem	6 (1,9)	319	14 (9,0)	155	0,19 (0,07; 0,51)	-0,07 (-0,12; -0,02)	NNT=15 (9; 50)	TAK
<i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)			6 (1,7)	344	9 (5,1)	177	0,33 (0,12; 0,95)	-0,03 (-0,07; 0,00)	n/d	NIE

⁴⁶ *U-ACHIEVE 2*: zdarzenia/100 osobołat w grupie UPA 45 mg: 16,3, w grupie PLC: 62,1; różnica (95% CI): -3,3 (-7,4; 0,8)

U-ACCOMPLISH: zdarzenia/100 osobołat w grupie UPA 45 mg: 20,9, w grupie PLC: 45,6; różnica (95% CI): -1,3 (-4,9; 2,3)

⁴⁷ *U-ACHIEVE 2*: zdarzenia/100 osobołat w grupie UPA 45 mg: 14,3, w grupie PLC: 66,6; różnica (95% CI): -7,2 (-11,9; -2,4)

U-ACCOMPLISH: zdarzenia/100 osobołat w grupie UPA 45 mg: 19,0, w grupie PLC: 57,0; różnica (95% CI): -3,3 (-6,9; 0,2)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 45 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH/NNT* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane⁴⁸										
<i>U-ACHIEVE 2 (Danese 2022)</i>	8 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	180 (56,4)	319	96 (61,9)	155	0,80 (0,54; 1,18)	-0,06 (-0,15; 0,04)	n/d	NIE
<i>U-ACCOMPLISH (Danese 2022)</i>			182 (52,9)	344	70 (39,5)	177	1,72 (1,19; 2,48)	0,13 (0,04; 0,22)	8 (5; 25)	TAK

*obliczone samodzielnie

4.15.2. Zgony

W czasie 8 tyg. obserwacji w obu badaniach dotyczących okresu indukcji, zarówno w grupie otrzymującej UPA, jak i w grupie otrzymującej PLC, nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 47.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 45 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zgon									
<i>U-ACHIEVE 2 (Danese 2022)</i>	8 tyg.	Zgony ogółem**	0 (0,0)	319	0 (0,0)	155	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>U-ACCOMPLISH (Danese 2022)</i>			0 (0,0)	344	0 (0,0)	177	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

*obliczone samodzielnie

**w tym zgony niezwiązane z leczeniem

⁴⁸ *U-ACHIEVE 2*: zdarzenia/100 osobolat w grupie UPA 45 mg: 898,0, w grupie PLC: 883,1; różnica (95% CI): -5,5 (-14,9; 3,9)
U-ACCOMPLISH: zdarzenia/100 osobolat w grupie UPA 45 mg: 738,5, w grupie PLC: 638,5; różnica (95% CI): 13,4 (4,4; 22,3)

4.15.3. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania były rzadko zgłaszane w obu badaniach dotyczących okresu indukcji.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania należały zdarzenia z kategorii zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń wątroby i dróg żółciowych oraz zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych.

Niedokrwistość w badaniu *U-ACHIEVE 2* została odnotowana u 3,1% chorych leczonych UPA 45 mg oraz u 9,0% chorych stosujących PLC, różnica była istotna statystycznie (na korzyść interwencji badanej). Natomiast w badaniu *U-ACCOMPLISH* niedokrwistość raportowano u 4,4% chorych z grupy UPA 45 mg oraz 2,3% chorych z grupy PLC. Neutropenia była istotnie częściej raportowana w grupach stosujących UPA 45 mg (*U-ACHIEVE 2*: 5,0%; *U-ACCOMPLISH*: 4,4%) w porównaniu do grup stosujących PLC (*U-ACHIEVE 2*: 0,6%; *U-ACCOMPLISH*: 0,0%). W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Zaburzenia wątroby raportowano w grupach stosujących UPA 45 mg z częstością 2,8% i 2,9% (odpowiednio badanie *U-ACHIEVE 2* oraz *U-ACCOMPLISH*) oraz 4,5% i 0,6% w grupach PLC (odpowiednio badanie *U-ACHIEVE 2* oraz *U-ACCOMPLISH*).

Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej w badaniu *U-ACCOMPLISH* wystąpiła u 4,7% chorych w grupie UPA 45 mg oraz u 1,1% w grupie PLC, różnica była istotna statystycznie (na korzyść komparatora). Natomiast w badaniu *U-ACHIEVE 2* niniejsze zdarzenie niepożądane raportowano u 5,0% chorych z grupy UPA 45 mg oraz 1,9% chorych z grupy PLC.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 48.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania%

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 45 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH/NNT* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>U-ACHIEVE 2</i> (Danese 2022)	8 tyg.	Ciężkie zakażenia ⁴⁹	5 (1,6)	319	2 (1,3)	155	1,22 (0,23; 6,35)	0,00 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
<i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)			2 (0,6)	344	1 (0,6)	177	1,03 (0,09; 11,43)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 2</i> (Danese 2022)	8 tyg.	Zakażenia oportunistyczne ^{50**}	1 (0,3)	319	0 (0,0)	155	4,42 (0,07; 288,26)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)			2 (0,6)	344	0 (0,0)	177	4,56 (0,24; 85,33)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 2</i> (Danese 2022)	8 tyg.	Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i> ^{***}	1 (0,3)	319	0 (0,0)	155	4,42 (0,07; 288,26)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)			2 (0,6)	344	0 (0,0)	177	4,56 (0,24; 85,33)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
<i>U-ACHIEVE 2</i> (Danese 2022)	8 tyg.	Nowotwór złośliwy ⁵¹	0 (0,0)	319	0 (0,0)	155	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)			0 (0,0)	344	0 (0,0)	177	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 2</i> (Danese 2022)	8 tyg.	Nieczerniakowy rak skóry (NMSC)	0 (0,0)	319	0 (0,0)	155	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

⁴⁹ w żadnej z leczonych grup nie zgłoszono przypadków aktywnej gruźlicy

⁵⁰ z wyłączeniem gruźlicy i półpaśca

⁵¹ z wyłączeniem NMSC; ustalone na podstawie orzeczenia zewnętrznego

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 45 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH/NNT* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)			0 (0,0)	344	0 (0,0)	177	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
<i>U-ACHIEVE 2</i> (Danese 2022)	8 tyg.	Niedokrwistość	10 (3,1)	319	14 (9,0)	155	0,33 (0,14; 0,75)	-0,06 (-0,11; -0,01)	NNT=17 (10; 100)	TAK
<i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)			15 (4,4)	344	4 (2,3)	177	1,97 (0,64; 6,03)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 2</i> (Danese 2022)	8 tyg.	Neutropenia****	16 (5,0)	319	1 (0,6)	155	8,13 (1,07; 61,89)	0,04 (0,02; 0,07)	NNH=25 (15; 50)	TAK
<i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)			15 (4,4)	344	0 (0,0)	177	4,74 (1,61; 14,01)	0,04 (0,02; 0,07)	NNH=25 (15; 50)	TAK
<i>U-ACHIEVE 2</i> (Danese 2022)	8 tyg.	Limfopenia****	10 (3,1)	319	1 (0,6)	155	4,98 (0,63; 39,29)	0,02 (0,00; 0,05)	n/d	NIE
<i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)			6 (1,7)	344	1 (0,6)	177	3,12 (0,37; 26,15)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia serca										
<i>U-ACHIEVE 2</i> (Danese 2022)	8 tyg.	Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (orzeczone) ⁵²	0 (0,0)	319	0 (0,0)	155	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)			0 (0,0)	344	0 (0,0)	177	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
<i>U-ACHIEVE 2</i> (Danese 2022)	8 tyg.		0 (0,0)	319	0 (0,0)	155	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

⁵² ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe zdefiniowano jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem oraz udar mózgu niezakończony zgonem

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 45 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH/NNT* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)		Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (orzeczona) ⁵³	0 (0,0)	344	1 [^] (0,6)	177	0,05 (0,00; 3,30)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>U-ACHIEVE 2</i> (Danese 2022)	8 tyg.	Perforacja przewodu pokarmowego (orzeczona) ⁵⁴	0 (0,0)	319	0 (0,0)	155	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)			0 (0,0)	344	1 ^{^^} (0,6)	177	0,05 (0,00; 3,30)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
<i>U-ACHIEVE 2</i> (Danese 2022)	8 tyg.	Zaburzenia wątroby	9 (2,8)	319	7 (4,5)	155	0,61 (0,22; 1,68)	-0,02 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
<i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)			10 (2,9)	344	1 (0,6)	177	5,27 (0,67; 41,50)	0,02 (0,00; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
<i>U-ACHIEVE 2</i> (Danese 2022)	8 tyg.	Zaburzenia w funkcjonowaniu nerek	0 (0,0)	319	0 (0,0)	155	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)			0 (0,0)	344	0 (0,0)	177	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
<i>U-ACHIEVE 2</i> (Danese 2022)	8 tyg.	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej	16 (5,0)	319	3 (1,9)	155	2,68 (0,77; 9,32)	0,03 (-0,00; 0,06)	n/d	NIE
<i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)			16 (4,7)	344	2 (1,1)	177	4,27 (0,97; 18,78)	0,04 (0,01; 0,06)	NNH=25 (17; 100)	TAK

⁵³ żylną chorobę zakrzepowo-zatorową zdefiniowano jako zakrzepicę żył głębokich i zatorowość płucną (zakończone lub niezakończone zgonem)

⁵⁴ ustalona na podstawie orzecznictwa zewnętrznego

*obliczone samodzielnie

***w badaniu *U-ACCOMPLISH* u jednego chorego stwierdzono zapalenie okrężnicy wywołane wirusem cytomegalii, u drugiego chorego stwierdzono zakażenie wirusem cytomegalii; żadne zdarzenie nie było ciężkie ani nie doprowadziło do przerwania leczenia

***w badaniu *U-ACHIEVE 2* u jednego chorego stwierdzono zakażenie wirusem *Herpes zoster* co doprowadziło do przerwania leczenia, a następnie neuralgię po półpaścu, w badaniu *U-ACCOMPLISH* u 2 chorych stwierdzono zakażenie wirusem *Herpes zoster* (zakażenie skóry) obejmujące jeden dermatom; zdarzenie nie było ciężkie ani nie doprowadziło do przerwania leczenia

****większość przypadków neutropenii i limfopenii była łagodna lub umiarkowana oraz nie prowadziła do przerwania leczenia

^u chorego palącego i z mutacją czynnika V Leiden w wywiadzie, stwierdzono zakrzepicę żył miednicy i zator tętnicy płucnej

^^u chorego orzeciono perforację jelita grubego, chory wycofał zgodę na udział w badaniu

% ***U-ACHIEVE 2* zdarzenia/100 osobolat; różnica (95% CI):** Ciężkie zakażenia: UPA 45 mg: 10,2, PLC: 8,9; 0,3 (-2,0; 2,5), Zakażenia oportunistyczne UPA 45 mg: 2,0; 0,3 (-0,3; 0,9), Zakażenie wirusem *Herpes zoster*: UPA 45 mg: 4,1; 0,3 (-0,3; 0,9), Niedokrwistość UPA 45 mg: 22,4, PLC: 66,6; -5,9 (-10,8; -1,0), Neutropenia UPA 45 mg: 34,7, PLC: 4,4; 4,4 (1,7; 7,1), Limfopenia UPA 45 mg: 24,5, PLC: 4,4; 2,5 (0,2; 4,8), Zaburzenia wątroby UPA 45 mg: 30,6, PLC: 53,2; -1,7 (-5,4; 2,0), Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej UPA 45 mg: 36,7, PLC: 13,3; 3,1 (-0,2; 6,3)

***U-ACCOMPLISH* zdarzenia/100 osobolat; różnica (95% CI):** Ciężkie zakażenia: UPA 45 mg: 3,8, PLC: 7,6; 0 (-1,3; 1,4), Zakażenia oportunistyczne UPA 45 mg: 3,8; 0,6 (-0,2; 1,4), Zakażenie wirusem *Herpes zoster*: UPA 45 mg: 3,8; 0,6 (-0,2; 1,4), Niedokrwistość UPA 45 mg: 30,5, PLC: 15,2; 2,1 (-1,0; 5,2), Neutropenia UPA 45 mg: 30,5; 4,4 (2,2; 6,5), Limfopenia UPA 45 mg: 15,2, PLC: 7,6; 1,2 (-0,6 to 2,9), Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa PLC: 3,8; -0,6 (-1,7; 0,5), Perforacja przewodu pokarmowego PLC: 3,8; -0,6 (-1,7; 0,5), Zaburzenia wątroby UPA 45 mg: 26,6, PLC: 11,4; 2,3 (0,3; 4,4), Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej UPA 45 mg: 34,3, PLC: 7,6; 3,5 (0,8; 6,2)

4.15.4. Zdarzenia niepożądane

W 52 tyg. obserwacji pogorszenie nasilenia WZJG w grupie PLC występowało istotnie statystycznie częściej w porównaniu z częstością występowania w grupach przyjmujących UPA (badanie *U-ACHIEVE 2*). Zwiększoną aktywność fosfokinazy kreatynowej w badaniu *U-ACCOMPLISH* raportowano istotnie statystycznie na korzyść komparatora. Różnice między grupami dotyczące występowania trądziku w obu badaniach były znamienne statystycznie (na korzyść PLC).

W badaniu *U-ACHIEVE 2* najczęściej odnotowywanymi zdarzeniami niepożądanymi były zapalenie nosogardzieli – 4,7% chorych w grupie UPA w dawce 45 mg vs 3,9% chorych w grupie PLC, podwyższenie aktywności fosfokinazy kreatynowej – 5,0% vs 1,9% i trądzik – 4,7% vs 0,6% chorych. W badaniu *U-ACCOMPLISH* najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym był trądzik występujący u 7,0% chorych w grupie UPA w dawce 45 mg vs 1,7% chorych w grupie placebo, a następnie zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej występująca z częstością 4,7% vs 1,1% (odpowiednio w grupie UPA 45 mg oraz PLC). Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych różnice pomiędzy grupami były nie były istotne statystycznie.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych przez ≥5% chorych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 45 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH/NNT* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>U-ACHIEVE 2</i> (Danese 2022)	8 tyg.	Zakażenie górnych dróg oddechowych	8 (2,5)	319	7 (4,5)	155	0,54 (0,19; 1,53)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE
<i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)			7 (2,0)	344	1 (0,6)	177	3,66 (0,45; 29,95)	0,01 (-0,00; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
<i>U-ACHIEVE 2</i> (Danese 2022)	8 tyg.	Niedokrwistość	8 (2,5)	319	9 (5,8)	155	0,42 (0,16; 1,10)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE
<i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)			14 (4,1)	344	4 (2,3)	177	1,83 (0,59; 5,66)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>U-ACHIEVE 2</i> (Danese 2022)	8 tyg.	Ból głowy	13 (4,1)	319	4 (2,6)	155	1,60 (0,51; 5,00)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
<i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)			8 (2,3)	344	9 (5,1)	177	0,44 (0,17; 1,17)	-0,03 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
<i>U-ACHIEVE 2</i> (Danese 2022)	8 tyg.	Zapalenie nosogardzieli	15 (4,7)	319	6 (3,9)	155	1,23 (0,47; 3,22)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
<i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)			13 (3,8)	344	4 (2,3)	177	1,70 (0,55; 5,29)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>U-ACHIEVE 2</i> (Danese 2022)	8 tyg.	Pogorszenie nasilenia WZJG	3 (0,9)	319	21 (13,5)	155	0,06 (0,02; 0,21)	-0,13 (-0,18; -0,07)	NNT=8 (6; 15)	TAK

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 45 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH/NNT* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)			6 (1,7)	344	8 (4,5)	177	0,38 (0,13; 1,10)	-0,03 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
<i>U-ACHIEVE 2</i> (Danese 2022)	8 tyg.	Trądzik	15 (4,7)	319	1 (0,6)	155	7,60 (0,99; 58,06)	0,04 (0,01; 0,07)	25 (15; 100)	TAK
<i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)			24 (7,0)	344	3 (1,7)	177	4,35 (1,29; 14,65)	0,05 (0,02; 0,09)	20 (12; 50)	TAK
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
<i>U-ACHIEVE 2</i> (Danese 2022)	8 tyg.	Ból stawów	5 (1,6)	319	6 (3,9)	155	0,40 (0,12; 1,32)	-0,02 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
<i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)			5 (1,5)	344	3 (1,7)	177	0,86 (0,20; 3,62)	-0,00 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
<i>U-ACHIEVE 2</i> (Danese 2022)	8 tyg.	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej	16 (5,0)	319	3 (1,9)	155	2,68 (0,77; 9,32)	0,03 (-0,00; 0,06)	n/d	NIE
<i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)			16 (4,7)	344	2 (1,1)	177	4,27 (0,97; 18,78)	0,04 (0,01; 0,06)	NNH=25 (16; 100)	TAK

*obliczone samodzielnie

4.16. Ocena bezpieczeństwa UPA względem PLC – leczenie podtrzymujące

Analizę bezpieczeństwa upadacytynibu (UPA) w porównaniu z placebo (PLC) w leczeniu dorosłych chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w okresie leczenia podtrzymującego została przeprowadzona na podstawie wyników badania *U-ACHIEVE 3*⁵⁵ (*U-ACHIEVE 3*) przedstawionego w publikacji *Danese 2022*. Ocenę profilu bezpieczeństwa stosowania UPA w ramach leczenia podtrzymującego przeprowadzono dla okresu 52 tygodni obserwacji, dla dawek 15 mg UPA oraz 30 mg UPA.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI, ang. *adverse events of special interest*);
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

⁵⁵ W badaniu podtrzymującym brało udział 451 chorych (21 z badania fazy IIb, 278 z badania *U-ACHIVE 2* oraz 152 z badania *U-ACCOMPLISH*) którzy osiągnęli odpowiedź kliniczną po 8 tyg. leczenia 45 mg UPA w badaniu indukcyjnym. Chorzy zostali zrandomizowani i przydzieleni do grupy leczonej 15 mg UPA (n=158), 30 mg UPA (n=154) oraz PLC (n=149).

4.16.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

Odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem był niższy w obu grupach stosujących UPA (dla 15 mg UPA: 6,8% oraz dla 30 mg UPA: 5,8%) niż w grupie PLC (12,8%). Różnica między grupą 30 mg UPA a grupą PLC była istotna statystycznie (na korzyść interwencji badanej).

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 4,1% chorych przyjmujących 15 mg UPA, u 6,5% chorych spośród grupy przyjmującej 30 mg UPA oraz u 11,4% chorych z grupy przyjmującej PLC. Różnica pomiędzy grupą 15 mg UPA a PLC była istotna statystycznie (na korzyść interwencji badanej). Natomiast różnica pomiędzy grupą 30 mg UPA a PLC nie była istotna statystycznie.

W badaniu *U-ACHIEVE 3* częstość zgłoszonych zdarzeń niepożądanych była podobna w grupach UPA w dawce 15 mg (77,7% chorych), 30 mg (78,6% chorych) i PLC (75,8% chorych).

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 50.

Profil bezpieczeństwa ogółem na podstawie badania *U-ACHIEVE 3* (15 mg UPA vs PLC)⁵⁶

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
<i>U-ACHIEVE 3</i> (Danese 2022)	52 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	10 (6,8)	148	19 (12,8)	149	0,50 (0,22; 1,11)	-0,06 (-0,13; 0,01)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia										
<i>U-ACHIEVE 3</i> (Danese 2022)	52 tyg.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem	6 (4,1)	148	17 (11,4)	149	0,33 (0,13; 0,86)	-0,07 (-0,13; -0,01)	15 (8; 100)	TAK

⁵⁶ **zdarzenia/100 osobolat; różnica (95% CI):** ciężkie zdarzenia niepożądane UPA: 9,2, PLC: 27,5; -6,1 (-13,0; 0,7), zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia UPA: 5,9, PLC: 20,6; -7,4 (-13,6; -1,3), zdarzenia niepożądane UPA: 304,2, PLC: 492,2; 2,4 (-7,0; 11,8)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane										
<i>U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)</i>	52 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	115 (77,7)	148	113 (75,8)	149	1,11 (0,65; 1,90)	0,02 (-0,08; 0,11)	n/d	NIE

*obliczone samodzielnie

Tabela 51.

Profil bezpieczeństwa ogółem na podstawie badania *U-ACHIEVE 3* (30 mg UPA vs PLC)⁵⁷

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
<i>U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)</i>	52 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	9 (5,8)	154	19 (12,8)	149	0,42 (0,19; 0,97)	-0,07 (-0,13; -0,004)	15 (8; 250)	TAK
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia										
<i>U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)</i>	52 tyg.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem	10 (6,5)	154	17 (11,4)	149	0,54 (0,24; 1,22)	-0,05 (-0,11; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane										
<i>U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)</i>	52 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	121 (78,6)	154	113 (75,8)	149	1,17 (0,68; 2,00)	0,03 (-0,07; 0,12)	n/d	NIE

*obliczone samodzielnie

4.16.2. Zgony

W okresie 52 tyg. obserwacji w badaniu *U-ACHIEVE 3* nie odnotowano żadnych zgonów w obu grupach UPA oraz w grupie PLC.

Tabele poniżej zawierają szczegółowe wyniki.

⁵⁷ **zdarzenia/100 osobolat; różnica (95% CI):** ciężkie zdarzenia niepożądane UPA: 6,7, PLC: 27,5; -6,8 (-13,5; -0,1), zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia UPA: 7,4, PLC: 20,6; -4,8 (-11,4; 1,8), zdarzenia niepożądane UPA: 304,9, PLC: 492,2; 3,1 (-6,2; 12,3),

Tabela 52.
Częstość występowania zgonów (15 mg UPA vs PLC)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zgon										
<i>U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)</i>	52 tyg.	Zgony ogółem**	0 (0,0)	148	0 (0,0)	149	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

*obliczone samodzielnie

**w tym zgony niezwiązane z leczeniem

Tabela 53.
Częstość występowania zgonów (30 mg UPA vs PLC)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zgon										
<i>U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)</i>	52 tyg.	Zgony ogółem**	0 (0,0)	154	0 (0,0)	149	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

*obliczone samodzielnie

**w tym zgony niezwiązane z leczeniem

4.16.3. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

W badaniu *U-ACHIEVE 3* analizowano również zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI, ang. *adverse event of special interest*), które mogły być związane z mechanizmem działania leku czy przewidywanym ryzykiem związanym z ekspozycją na lek.

Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (inne niż ciężkie i głównie przebiegające bezobjawowo) było obserwowane u większego odsetka chorych w grupach otrzymujących UPA w dawce 15 mg i 30 mg niż w grupie PLC (6,1% vs 8,4% vs 2,0%), jednak tylko różnica między 30 mg UPA a PLC była istotna statystycznie (na niekorzyść UPA).

Niedokrwistość, była zgłaszana częściej w przypadku leczenia PLC niż UPA (6,0% – PLC vs 4,7% – 15 mg UPA oraz 1,9% – 30 mg UPA), co może odzwierciedlać poprawę w zakresie WZJG u chorych leczonych UPA (tj. zmniejszenie stanu zapalnego i krwawienia z przewodu pokarmowego). Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie (z wyjątkiem zwiększonej aktywności fosfokinazy kreatynowej na korzyść PLC).

Poniższe tabele prezentują szczegółowe wyniki.

Tabela 54.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (15 mg UPA vs PLC)^

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	Ciężkie zakażenia	5 (3,4)	148	6 (4,0)	149	0,83 (0,25; 2,79)	-0,01 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE
		Zakażenia oportunistyczne ⁵⁸	1** (0,7)	148	0 (0,0)	149	7,44 (0,15; 374,92)	0,00 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i>	6 (4,1)	148	0 (0,0)	149	7,70 (1,53; 38,68)	0,00 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	Nowotwór złośliwy ⁵⁹	1*** (0,7)	148	1*** (0,7)	149	1,01 (0,06; 16,25)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Nieczerniakowy rak skóry (NMSC)	0 (0,0)	148	0 (0,0)	149	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	Niedokrwistość	7 (4,7)	148	9 (6,0)	149	0,77 (0,28; 2,13)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
		Neutropenia ⁶⁰	4 (2,7)	148	2 (1,3)	149	2,04 (0,37; 11,32)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		Limfopenia ⁶¹	3 (2,0)	148	2 (1,3)	149	1,52 (0,25; 9,24)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia serca										
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (orzeczone) ⁶²	0 (0,0)	148	1 (0,7)	149	0,14 (0,003; 6,87)	0,00 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (orzeczona) ⁶³	0 (0,0)	148	0 (0,0)	149	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

⁵⁸ z wyłączeniem gruźlicy i półpaśca

⁵⁹ z wyłączeniem NMSC; zdarzenia ustalone na podstawie orzeczenia zewnętrznego

⁶⁰ żaden przypadek nie był ciężki ani nie doprowadził do przerwania leczenia

⁶¹ żaden przypadek nie był ciężki ani nie doprowadził do przerwania leczenia

⁶² ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe zdefiniowano jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem oraz udar mózgu niezakończony zgonem

⁶³ żylną chorobę zakrzepowo-zatorową zdefiniowano jako zakrzepicę żył głębokich i zatorowość płucną (zakończone lub niezakończone zgonem)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia żołądka i jelit										
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	Perforacja przewodu pokarmowego (orzeczona) ⁶⁴	0 (0,0)	148	1 (0,7)	149	0,14 (0,003; 6,87)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	Zaburzenia wątroby ⁶⁵	10 (6,8)	148	3 (2,0)	149	3,53 (0,95; 13,08)	0,05 (0,00; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	Zaburzenia w funkcjonowaniu nerek	1 (0,7)	148	1 (0,7)	149	1,01 (0,06; 16,25)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej	9 (6,1)	148	3 (2,0)	149	3,15 (0,84; 11,88)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE

*obliczone samodzielnie

**nieciężkie zakażenie wirusem cytomegalii

***inwazyjny rak piersi

[^]zdarzenia/100 osobolat; różnica (95% CI): Ciężkie zakażenia: UPA: 4,2, PLC: 6,9; -0,7 (-5,3; 3,8), Zakażenia oportunistyczne UPA: 0,8; 0,6 (-1,6; 2,9), Zakażenie wirusem *Herpes zoster*: UPA: 5,0; 4,2 (0,5; 7,8), Nowotwory złośliwe UPA: 0,8, PLC: 1,1; 0 (-2,7; 2,6), Niedokrwistość UPA: 5,9, PLC: 12,6; -1,2 (-6,5; 4,1), Neutropenia UPA: 4,2, PLC: 2,3; 1,4 (-2,3; 5,0), Limfopenia UPA: 2,5, PLC: 3,4; 0,7 (-2,7; 4,1), Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe PLC: 1,1; -0,7 (-2,9; 1,6), Perforacja przewodu pokarmowego PLC: 2,3; -0,7 (-3,0; 1,6), Zaburzenia wątroby UPA: 16,8, PLC: 5,7; 4,8 (-0,1; 9,7), Zaburzenia w funkcjonowaniu nerek UPA: 0,8, PLC: 1,1; -0,1 (-2,7; 2,5), Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej UPA: 7,3, PLC: 3,4; 3,9 (-0,8; 8,7)

Tabela 55.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (30 mg UPA vs PLC)[%]

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
U-ACHIEVE 3	52 tyg.	Ciężkie zakażenia	4 (2,6)	154	6 (4,0)	149	0,64 (0,18; 2,30)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE

⁶⁴ ustalona na podstawie orzecznictwa zewnętrznego

⁶⁵ wszystkie zdarzenia wątrobowe były o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym, żadne nie doprowadziło do przerwania leczenia. Żaden z chorych nie doświadczył podwyższenia stężenia transaminazy alaninowej i/lub asparaginianowej stopnia 3 lub wyższego, we wszystkich leczonych grupach

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
(Danese 2022)		Zakażenia oportunistyczne ⁶⁶	0 (0,0)	154	0 (0,0)	149	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i>	6** (3,9)	154	0 (0,0)	149	7,39 (1,47; 37,14)	0,00 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	Nowotwór złośliwy ⁶⁷	2*** (1,3)	154	1^ (0,7)	149	1,95 (0,17; 21,71)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		Nieczerniakowy rak skóry (NMSC)	2 (1,3)	154	0 (0,0)	149	7,20 (0,45; 115,68)	0,00 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	Niedokrwistość	3 (1,9)	154	9 (6,0)	149	0,31 (0,08; 1,16)	-0,04 (-0,08; 0,00)	n/d	NIE
		Neutropenia ⁶⁸	9 (5,8)	154	2 (1,3)	149	4,56 (0,97; 21,48)	0,05 (0,00; 0,09)	n/d	NIE
		Limfopenia ⁶⁹	3 (1,9)	154	2 (1,3)	149	1,46 (0,24; 8,87)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia serca										
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (orzeczone) ⁷⁰	0 (0,0)	154	1 (0,7)	149	0,13 (0,003; 6,60)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (orzeczona) ⁷¹	2^^ (1,3)	154	0 (0,0)	149	7,20 (0,45; 115,68)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	Perforacja przewodu pokarmowego (orzeczona) ⁷²	0 (0,0)	154	1 (0,7)	149	0,13 (0,003; 6,60)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE

⁶⁶ z wyłączeniem gruźlicy i półpaśca

⁶⁷ z wyłączeniem NMSC; zdarzenia ustalone na podstawie orzeczenia zewnętrznego

⁶⁸ żaden przypadek nie był ciężki ani nie doprowadził do przerwania leczenia

⁶⁹ żaden przypadek nie był ciężki ani nie doprowadził do przerwania leczenia

⁷⁰ ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe zdefiniowano jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem oraz udar mózgu niezakończony zgonem

⁷¹ żylną chorobę zakrzepowo-zatorową zdefiniowano jako zakrzepicę żył głębokich i zatorowość płucną (zakończone lub niezakończone zgonem)

⁷² ustalona na podstawie orzecznictwa zewnętrznego

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	Zaburzenia wątroby ⁷³	8 (5,2)	154	3 (2,0)	149	2,67 (0,69; 10,25)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	Zaburzenia w funkcjonowaniu nerek	1 (0,6)	154	1 (0,7)	149	0,97 (0,06; 15,61)	-0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej	13 (8,4)	154	3 (2,0)	149	4,49 (1,25; 16,08)	0,06 (0,01; 0,11)	17 (10; 100)	TAK

*obliczone samodzielnie

**wszystkie przypadki nie były ciężkie i dotyczyły jednego dermatomu; jedno zdarzenie doprowadziło do przerwania leczenia

***rak okrężnicy i rak prostaty

^inwazyjny rak piersi

^^zakrzepica żyły podkolanowej lewej u 74-letniego otyłego mężczyzny (chory wycofał zgodę na udział w badaniu z powodu zdarzenia) oraz zakrzepica prawej żyły pachowej u 64-letniego mężczyzny z towarzyszącym ciężkim zapaleniem płuc związanym z COVID-19, ostrą niewydolnością oddechową, niedotlenieniem i zastoinową niewydolnością serca. Oba zdarzenia zakrzepicy żył głębokich zostały ocenione przez badacza jako niezwiązane z badanym lekiem

%zdarzenia/100 osobolat; różnica (95% CI): Ciężkie zakażenia UPA: 3,0, PLC: 6,9; -1,4 (-5,8; 3,0), Zakażenie wirusem *Herpes zoster* UPA: 4,4; 3,8 (0,3; 7,3) Nowotwór złośliwy UPA: 1,5, PLC: 1,1; 0,6 (-2,3; 3,5), NMSC UPA: 1,5; 1,3 (-1,2; 3,9), Niedokrwistość UPA: 2,2, PLC: 12,6; -4,1 (-8,7; 0,5), Neutropenia UPA: 8,9, PLC: 2,3; 4,5 (0,1; 8,9), Limfopenia UPA: 3,0, PLC: 3,4; 0,7 (-2,7; 4,0), Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe PLC: 1,1; -0,7 (-2,9; 1,6), Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa UPA: 1,5; 1,3 (-1,2; 3,9), Perforacja przewodu pokarmowego PLC: 2,3; -0,7 (-3,0; 1,6), Zaburzenia wątroby UPA: 7,4, PLC: 5,7; 3,2 (-1,3; 7,8), Zaburzenia w funkcjonowaniu nerek UPA: 0,7, PLC: 1,1; 0 (-2,6; 2,5), Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej UPA: 11,1, PLC: 3,4; 6,4 (1,2; 11,5)

4.16.4. Zdarzenia niepożądane

W 52 tyg. obserwacji pogorszenie nasilenie WZJG w grupie PLC występowało istotnie statystycznie częściej w porównaniu z częstością występowania w grupach przyjmujących UPA (15 i 30 mg).

⁷³ wszystkie zdarzenia wątrobowe były o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym, żadne nie doprowadziło do przerwania leczenia. Żaden z chorych nie doświadczył podwyższenia stężenia transaminazy alaninowej i/lub asparaginianowej stopnia 3 lub wyższego, we wszystkich leczonych grupach

Statystycznie znamiennej różnicę dla dawki 30 mg UPA zaobserwowano w przypadku bólu stawów (na korzyść UPA) oraz zwiększonej aktywności fosfokinazy kreatynowej (na niekorzyść UPA).

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi (zgłoszonymi przez $\geq 5\%$ badanych chorych) były: pogorszenie nasilenia WZJG, które wystąpiło u 12,8% chorych leczonych 15 mg UPA vs 7,1% chorych leczonych 30 mg UPA vs 30,2% chorych leczonych PLC (wynik istotny statystycznie na korzyść UPA) oraz zapalenie nosogardzieli, które odnotowano u odpowiednio 12,2% vs 14,3% vs 10,1% chorych.

Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 56.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych przez $\geq 5\%$ chorych (15 mg UPA vs PLC)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	Zakażenie górnych dróg oddechowych	7 (4,7)	148	6 (4,0)	149	1,18 (0,39; 3,61)	0,01 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	Niedokrwistość	7 (4,7)	148	6 (4,0)	149	1,18 (0,39; 3,61)	0,01 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	Ból głowy	4 (2,7)	148	6 (4,0)	149	0,66 (0,18; 2,40)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	Zapalenie nosogardzieli	18 (12,2)	148	15 (10,1)	149	1,24 (0,60; 2,56)	0,02 (-0,05; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	Pogorszenie nasilenia WZJG	19 (12,8)	148	45 (30,2)	149	0,34 (0,19; 0,62)	-0,17 (-0,26; -0,08)	6 (4; 13)	TAK

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 15 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
<i>U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)</i>	52 tyg.	Trądzik	4 (2,7)	148	6 (4,0)	149	0,66 (0,18; 2,40)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
<i>U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)</i>	52 tyg.	Ból stawów	9 (6,1)	148	15 (10,1)	149	0,58 (0,24; 1,37)	-0,04 (-0,10; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
<i>U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)</i>	52 tyg.	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej	9 (6,1)	148	3 (2,0)	149	3,15 (0,84; 11,88)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE

*obliczone samodzielnie

Tabela 57.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych przez ≥5% chorych (30 mg UPA vs PLC)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	UPA 30 mg		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH/NNT* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	Zakażenie górnych dróg oddechowych	9 (5,8)	154	6 (4,0)	149	1,48 (0,51; 4,26)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	Niedokrwistość	1 (0,6)	154	6 (4,0)	149	0,16 (0,02; 1,31)	-0,03 (-0,07; 0,00)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	Ból głowy	5 (3,2)	154	6 (4,0)	149	0,80 (0,24; 2,68)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	Zapalenie nosogardzieli	22 (14,3)	154	15 (10,1)	149	1,49 (0,74; 2,99)	0,04 (-0,03; 0,12)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	Pogorszenie nasilenia WZJG	11 (7,1)	154	45 (30,2)	149	0,18 (0,09; 0,36)	-0,23 (-0,31; -0,15)	NNT=5 (4; 7)	TAK
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	Trądzik	6 (3,9)	154	6 (4,0)	149	0,97 (0,30; 3,07)	-0,00 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	Ból stawów	5 (3,2)	154	15 (10,1)	149	0,30 (0,11; 0,85)	-0,07 (-0,12; -0,01)	NNT=15 (9; 100)	TAK
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)	52 tyg.	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej	13 (8,4)	154	3 (2,0)	149	4,49 (1,25; 16,08)	0,06 (0,01; 0,11)	NNH=17 (10; 100)	TAK

*obliczone samodzielnie

4.17. Ocena bezpieczeństwa UPA na podstawie NMA – leczenie indukcyjne

Wyniki oceny bezpieczeństwa dla porównania UPA względem komparatorów przedstawiono na podstawie wyników metaanalizy sieciowej dostarczonej przez Wnioskodawcę – NMA 2022. Założenia tej NMA są zgodne z założeniami przyjętymi w niniejszej analizie klinicznej, w związku z tym stanowi ona podstawę AKL dla produktu leczniczego Rinvoq™. Założenia otrzymanej NMA są zgodne z kryteriami przyjętymi *a priori* w niniejszej analizie klinicznej.

Wyniki metaanalizy sieciowej zostały zaprezentowane dla porównania UPA względem leków zdefiniowanych jako komparatory dla analizowanej interwencji uwzględniając dawkowanie zgodne z zapisami ChPL⁷⁴.

Analizę oceny bezpieczeństwa przeprowadzono bez podziału na chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego (ang. *biologic naïve*) i chorych po leczeniu biologicznym (ang. *biologic exposed*). Podejście takie wynikało z braku dostępności danych, które umożliwiłyby analizę w podgrupach.

Wyniki dla leczenia indukcyjnego w poszczególnych badaniach obejmują okres obserwacji od 6 do 10 tygodni (przyjęto punkt czasowy najbliższy 8 tygodniom).

Ocenę bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego przeprowadzono na podstawie następujących punktów końcowych:

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

Metaanalizę sieciową wykonano wykorzystując model bayesowski. Wyniki przedstawiono jako OR (95% CrI). Przedział wiarygodności (CrI – ang. *credible interval*) jest bayesowskim odpowiednikiem przedziału ufności. W NMA 2022 uznawano wynik za znamieny statystycznie jeśli CrI dla OR nie zawierał 1.

⁷⁴ uwzględniono alternatywną dawkę infliksymabu wynoszącą 10 mg/kg, ponieważ w badaniu ACT I i ACT II chorzy otrzymywali INF w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg

Wspólną referencję dla wszystkich badań włączonych do NMA stanowiło placebo.

W analizie przedstawiono wyniki porównań przeprowadzonych w oparciu o model efektów zmiennych (ang. *random effects* – *RE*) oraz model efektów zmiennych z dostosowaniem do ryzyka wyjściowego (ang. *random effects with baseline-risk adjustment* – *REA*).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.17.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane

[Redacted text]

Szczegóły zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 58.

Wyniki NMA dla ciężkich zdarzeń niepożądanych w postaci mediany OR (95% CrI) – leczenie indukcyjne

Terapia	UPA 45 mg
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

4.17.2. Ciężkie zakażenia

[Redacted text]

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 59.

Wyniki NMA dla ciężkich zakażeń w postaci mediany OR (95% CrI) – leczenie indukcyjne

Terapia	UPA 45 mg
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

4.17.3. Zdarzenia niepożądane

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 60.

Wyniki NMA dla zdarzeń niepożądanych w postaci mediany OR (95% CrI) – leczenie indukcyjne

Terapia	UPA 45 mg
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

4.17.4. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 61.

Wyniki NMA dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w postaci mediany OR (95% CrI) – leczenie indukcyjne

Terapia	UPA 45 mg
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████

*wynik istotny statystycznie

4.18. Ocena bezpieczeństwa UPA na podstawie NMA – leczenie podtrzymujące

Wyniki oceny bezpieczeństwa dla porównania UPA względem komparatorów przedstawiono na podstawie wyników metaanalizy sieciowej dostarczonej przez Wnioskodawcę – NMA 2022. Założenia tej NMA są zgodne z założeniami przyjętymi w niniejszej analizie klinicznej, w związku z tym stanowi ona podstawę AKL dla produktu leczniczego Rinvoq™. Aktualizacja przeglądu nie wskazała dodatkowych badań względem włączonych do NMA, w związku z tym wyniki NMA uznano za aktualne i zgodne z najnowszym stanem wiedzy.

Wyniki metaanalizy sieciowej zostały zaprezentowane dla porównania UPA względem leków zdefiniowanych jako *a priori* komparatory dla analizowanej interwencji uwzględniając dawkowanie zgodne z zapisami ChPL⁷⁵.

Analizę oceny bezpieczeństwa przeprowadzono bez podziału na chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego (ang. *biologic naïve*) i chorych po leczeniu biologicznym (ang. *biologic exposed*).

Ocenę bezpieczeństwa leczenia podtrzymującego przeprowadzono na podstawie następujących punktów końcowych:

⁷⁵ uwzględniono alternatywną dawkę infliksymabu wynoszącą 10 mg/kg, ponieważ w badaniu ACT I i ACT II chorzy otrzymywali INF w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg

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

4.18.3. Zdarzenia niepożądane

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Terapia	UPA 30 mg	UPA 15 mg
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.19. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

4.19.1. Ocena na podstawie dokumentu ChPL Rinvoq™

Ocena korzyści z leczenia w stosunku do ryzyka związanego ze stosowaniem produktu Rinvoq® została oceniona na podstawie dokumentu ChPL Rinvoq™.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania UPA oceniano w trzech wieloośrodkowych, prowadzonych metodą ślepej próby, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych III fazy. Według danych przedstawionych w ChPL, do ważnych zidentyfikowanych zagrożeń związanych ze stosowaniem leku Rinvoq™ (upadacytynib) należą:

- zakażenia;
- zakażenia oportunistyczne;
- nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.

W dwóch badaniach leczenia indukcyjnego w czasie 8. tygodni leczenia w grupie przyjmującej 45 mg UPA częstość zakażeń wynosiła 20,7% natomiast w grupie przyjmującej PLC wynosiła 17,5%. W badaniu leczenia podtrzymującego w czasie 52. tygodni obserwacji w grupach przyjmujących 15 oraz 30 mg UPA częstość zakażeń wynosiła odpowiednio 38,4% i 40,6%, a w grupie PLC 37,6%. Występowanie ciężkich zakażeń w badaniach indukcyjnych wynosiło 1,3% w grupie UPA i PLC, w badaniu podtrzymującym wyniosło 3,2%, 2,4% oraz 3,3% odpowiednio dla 15 mg, 30 mg UPA oraz PLC. Najczęściej identyfikowanym ciężkim zakażeniem było zapalenie płuc występujące w przebiegu COVID-19.

Zakażenia oportunistyczne (oprócz półpaśca i gruźlicy) w badaniach indukcyjnych występowały z częstością 0,4% w grupie przyjmującej 45 mg UPA oraz 0,3% w grupie PLC. Po 8. tygodniach obserwacji nie odnotowano nowych zakażeń oportunistycznych (oprócz półpaśca i gruźlicy). W badaniu podtrzymującym częstość występowania zakażeń oportunistycznych (oprócz półpaśca i gruźlicy) wyniosła dla 15 mg, 30 mg UPA odpowiednio 0,8%, 0,4 oraz 0,8% w grupie PLC.

Występowanie półpaśca wykazano u 0,6% chorych stosujących UPA oraz u 0% chorych stosujących PLC w badaniach indukcyjnych w czasie 8. tygodni. W czasie 16 tygodni

obserwacji występowanie półpaśca wzrosło w grupie UPA do 3,9%. W 52. tygodniach leczenia podtrzymującego dla 15 mg UPA występowanie półpaśca wyniosło 4,4%, dla 30 mg UPA 4,0% a dla grupy PLC 0%.

W wynikach badań laboratoryjnych obserwowano zwiększoną aktywność A1AT i/lub zwiększoną aktywność AspAT, wartości CPK oraz neutropenię, związane ze stosowaniem upadacytynibu. W czasie leczenia upadacytynibem nie zaobserwowano znaczących zmian średnich liczby limfocytów. Obserwowano również zwiększone stężenie parametrów lipidowych po 8. tygodniach leczenia UPA, które utrzymywało się na stałym poziomie podczas długookresowego leczenia UPA.

Pierwszorzędowy punkt końcowy - remisję kliniczną, w badaniach indukcyjnych obserwowano u 26,1% oraz 33,5% chorych w porównaniu z 4,8% i 4,1% w grupie PLC. W badaniu leczenia przedłużonego remisję kliniczną uzyskano u 42,3% chorych w grupie stosujących 15 mg UPA, u 51,7% chorych w grupie 30 mg UPA oraz u 12,1% chorych stosujących PLC.

Chorzy leczeni UPA w porównaniu do PLC wykazywali znacząco większą i istotną klinicznie poprawę związanej ze zdrowiem jakości życia mierzonej przy pomocy kwestionariusza IBDQ (we wszystkich 4 domenach kwestionariusza).

Ocena drugorzędowych kluczowych punktów końcowych tj. odpowiedź kliniczna, gojenie śluzówki w badaniu histologiczno-endoskopowym oraz głębokie gojenie śluzówki wykazała przewagę stosowania UPA nad stosowaniem PLC zarówno w badaniach indukcyjnych jak i badaniu podtrzymującym.

W populacji dorosłych chorych z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, brak odpowiedzi lub nietolerancja konwencjonalnej terapii lub leków biologicznych stosunek korzyści do ryzyka oceniono jako pozytywny [ChPL Rinvoq™].

4.20. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Rinvoq™;
- FDA 2022;

- dane ze strony internetowej ADRReports;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

4.20.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

4.20.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Upadacytynib należy stosować, gdy nie są dostępne inne odpowiednie alternatywne metody leczenia w przypadku następujących chorych:

- w wieku ≥ 65 lat;
- z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego lub innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego w wywiadzie (takimi jak palenie tytoniu obecnie lub palenie tytoniu długotrwale w przeszłości);
- z czynnikami ryzyka nowotworu złośliwego (np. nowotwór złośliwy obecnie lub w wywiadzie).

Stosowanie u chorych w wieku 65 lat i starszych

Biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych, nowotworów złośliwych, ciężkich zakażeń i śmiertelności, niezależnie od przyczyny u chorych w wieku ≥ 65 r.ż., co obserwowano w dużym randomizowanym badaniu tofacytynibu, upadacytynib należy stosować u tych chorych jedynie wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia. U chorych w wieku ≥ 65 r.ż. istnieje podwyższone ryzyko zdarzeń niepożądanych podczas podawania upadacytynibu w dawce 30 mg raz na dobę. W związku z tym dla tej grupy chorych zalecana dawka w przypadku stosowania długotrwałego wynosi 15 mg raz na dobę.

Produkty lecznicze o działaniu immunosupresyjnym

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

immunosupresyjnego.

Ciężkie zakażenia

Zgłaszano ciężkie i niekiedy powodujące zgon zakażenia u chorych otrzymujących upadacytynib. Ciężkie zakażenia najczęściej zgłaszane w związku ze stosowaniem upadacytynibu to zapalenie płuc i zapalenie tkanki łącznej. U chorych otrzymujących upadacytynib zgłaszano przypadki bakteryjnego zapalenia opon mózgowych i posocznicy. W związku ze stosowaniem upadacytynibu zgłaszano takie zakażenia oportunistyczne jak gruźlica, półpasiec obejmujący wiele dermatomów, kandydoza jamy ustnej/przełyku i kryptokokoza. Leczenia upadacytynibem nie należy rozpoczynać u chorych z czynnym, ciężkim zakażeniem, w tym z zakażeniami miejscowymi.

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

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

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

Większą częstość występowania ciężkich zakażeń obserwowano po podaniu UPA w dawce 30 mg w porównaniu z UPA w dawce 15 mg.

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

chorych. U chorych w wieku ≥ 65 lat upadacytynib należy stosować jedynie wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia UPA chorych należy poddać badaniom przesiewowym w celu wykluczenia gruźlicy. Upadacytynibu nie należy podawać chorym z czynną gruźlicą. U chorych z uprzednio nieleczoną utajoną gruźlicą lub z czynnikami ryzyka zakażenia gruźlicą, przed rozpoczęciem stosowania UPA należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze. Zaleca się konsultację z lekarzem będącym specjalistą w leczeniu gruźlicy przed podjęciem decyzji czy u danego chorego jest właściwe rozpoczęcie leczenia przeciwgruźliczego. Przed rozpoczęciem leczenia należy monitorować stan chorych w celu wykrycia wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów gruźlicy, w tym chorych z ujemnymi wynikami badań w kierunku utajonej gruźlicy.

Reaktywacja zakażeń wirusowych

Podczas badań klinicznych zgłaszano reaktywację zakażeń wirusowych, w tym przypadki reaktywacji zakażeń wirusem *Herpes* (np. półpasiec). Wydaje się, że ryzyko wystąpienia półpaśca jest większe u Japończyków leczonych upadacytynibem. Jeśli u chorego wystąpi półpasiec, należy rozważyć przerwanie leczenia UPA do czasu ustąpienia epizodu. Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem i w jego trakcie należy wykonywać badania przesiewowe w celu wykrycia wirusowego zapalenia wątroby oraz monitorować chorych w celu wykrycia reaktywacji wirusa zapalenia wątroby. Chorzy, u których wykryto przeciwciała anti-HCV i RNA wirusa zapalenia wątroby typu C zostali wykluczeni z badań klinicznych. Chorzy, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV lub DNA wirusa zapalenia wątroby typu B zostali wykluczeni z badań klinicznych. Należy skonsultować się z hepatologiem, jeśli w czasie leczenia upadacytynibem wykryto DNA wirusa zapalenia wątroby typu B.

Szczepienia

Dane odnośnie odpowiedzi na szczepionki żywe lub u chorych otrzymujących upadacytynib nie są dostępne. Nie zaleca się stosowania żywych, atenuowanych szczepionek podczas leczenia UPA lub bezpośrednio przed jego rozpoczęciem. Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem zaleca się, aby u chorych przeprowadzono wszystkie szczepienia, w tym

profilaktyczne szczepienia przeciw półpaścowi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz obowiązującym kalendarzem szczepień.

Nowotwory złośliwe

U chorych otrzymujących inhibitory JAK, w tym UPA, zgłaszano chłoniaka i inne nowotwory złośliwe.

W dużym randomizowanym, badaniu klinicznym tofacytynibu prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną, z udziałem chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku ≥ 50 lat z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego obserwowano większą częstość występowania nowotworów złośliwych, zwłaszcza raka płuca, chłoniaka i raka skóry niebędącego czerniakiem w przypadku tofacytynibu w porównaniu z inhibitorami czynnika martwicy guza. Większą częstość występowania nowotworów złośliwych obserwowano u chorych otrzymujących upadacytynib w dawce 30 mg niż u chorych otrzymujących upadacytynib w dawce 15 mg. U chorych w wieku ≥ 65 lat, chorych, którzy palą tytoń obecnie lub palili go długotrwale w przeszłości oraz chorych mających inne czynniki ryzyka nowotworu złośliwego (np. obecna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa w wywiadzie) upadacytynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

Rak skóry niebędący czerniakiem

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

Nieprawidłowości hematologiczne

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

Perforacja przewodu pokarmowego

W badaniach klinicznych oraz w praktyce po wprowadzeniu UPA do obrotu notowano przypadki zapalenia uchyłków i perforacji przewodu pokarmowego. Upadacytynib należy stosować z zachowaniem ostrożności u chorych, u których może wystąpić ryzyko perforacji przewodu pokarmowego (np. u chorych z chorobą uchyłkową, z zapaleniem uchyłków w wywiadzie lub przyjmujących niesteroidowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy lub opioidy). Jeśli u chorego wystąpią nowe przedmiotowe i podmiotowe objawy brzuszne, należy niezwłocznie przeprowadzić diagnostykę w celu wczesnego wykrycia zapalenia uchyłków lub perforacji przewodu pokarmowego.

Ciężkie niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe

W badaniach klinicznych upadacytynibu obserwowano występowanie ciężkich niepożądanych zdarzeń sercowych (MACE). W dużym randomizowanym, kontrolowanym aktywnie badaniu tofacytynibu u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku ≥ 50 lat z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego obserwowano wyższą częstość występowania MACE, definiowanych jako zgon z powodu sercowo-naczyniowego, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego i niezakończony zgonem udar w przypadku tofacytynibu w porównaniu z inhibitorami TNF.

Lipidy

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

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

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

zwiększonej aktywności AIAT lub AspAT i podejrzenia polekowego uszkodzenia wątroby, należy przerwać leczenie upadacytynibem do czasu wykluczenia takiego rozpoznania.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Zgłaszano zdarzenia w postaci zakrzepicy żył głębokich (DVT, ang. *deep venous thrombosis*) i zatorowości płucnej (PE, ang. *pulmonary embolism*) u chorych otrzymujących inhibitory JAK, w tym UPA. W dużym randomizowanym, kontrolowanym aktywnie badaniu tofacytynibu (innego inhibitora JAK) u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat i starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego obserwowano zależną od dawki wyższą częstość występowania żylną chorobą zakrzepowo – zatorową (VTE, ang. *venous thromboembolism*), w tym DVT i PE, w przypadku tofacytynibu w porównaniu z inhibitorami TNF. U chorych z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowymi lub występowania nowotworu złośliwego upadacytynib należy stosować jedynie wtedy, gdy nie są dostępne inne odpowiednie alternatywne metody leczenia. U chorych ze znanymi czynnikami ryzyka innego niż sercowo-naczyniowe lub wystąpienia nowotworów złośliwych upadacytynib należy stosować z zachowaniem ostrożności. Czynniki ryzyka inne niż sercowo-naczyniowe lub wystąpienie nowotworu złośliwego to przebyta VTE, chorzy poddawani dużym zabiegom chirurgicznym, unieruchomieni, stosujący skojarzone hormonalne leki antykoncepcyjne lub hormonalną terapię zastępczą oraz dziedziczne zaburzenia krzepnięcia krwi. Chorych należy okresowo ponownie oceniać w trakcie leczenia upadacytynibem pod kątem zmian ryzyka VTE. Należy niezwłocznie ocenić chorych z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi VTE oraz odstawić upadacytynib u chorych z podejrzeniem VTE niezależnie od dawki.

Reakcje nadwrażliwości

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

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża, karmienie piersią, płodność

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania UPA u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Upadacytynib wykazywał działanie teratogenne u szczurów i królików powodując zmiany kostne u płodów szczurów i w sercu płodów królików w przypadku narażenia *in utero*. UPA jest przeciwwskazany w okresie ciąży. Jeśli kobieta zajdzie w ciążę w czasie leczenia upadacytynibem, należy poinformować rodziców o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Nie wiadomo, czy UPA lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie upadacytynibu do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. UPA nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie UPA, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści leczenia dla matki.

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

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.20.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych leczenia indukcyjnego i podtrzymującego we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobie Leśniowskiego-Crohna najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 3\%$ chorych) podczas stosowania upadacytynibu w dawkach 45 mg, 30 mg lub 15 mg były zakażenie górnych dróg oddechowych (19,9%), gorączka (8,7%), zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK) we krwi (7,6%), niedokrwistość (7,4%), ból głowy (6,6%), trądzik (6,3%), półpasiec (6,1%), neutropenia (6,0%), wysypka (5,2%), zapalenie płuc (4,1%), hipercholesterolemia (4,0%), zapalenie oskrzeli (3,9%), zwiększona aktywność transaminazy asparaginianowej (3,9%), zmęczenie (3,9%), zapalenie mieszków włosowych (3,6%), zwiększona aktywność transaminazy alaninowej (3,5%), opryszczka pospolita (3,2%) oraz grypa (3,2%).

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

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste (³ 1/10), częste (³ 1/100 do <1/10) oraz niezbyt częste (³ 1/1 000 do <1/100) działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Rinvoq™.

Tabela 66.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Rinvoq™

Kategorie działań niepożądanych	Upadacytynib	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych*	Bardzo często
	Zapalenie oskrzeli ^{*,**} , półpasiec, opryszczka*, zapalenie mieszków włosowych, grypa, zakażenie układu moczowego, zapalenie płuc ^{*,^^}	Często
	Kandydoza jamy ustnej, zapalenie uchyłków, posocznica	Niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rak skóry niebędący czerniakiem ^{^^^}	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość, neutropenia, limfopenia	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Pokrzywka ^{***,&}	Często
	Ciężkie reakcje nadwrażliwości ^{*,#}	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipercholesterolemia ^{*,**} , hiperlipidemia ^{*,**}	Często
	Hipertriglicerydemia	Niezbyt często
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha ^{*,^} , nudności	Często
	Perforacja przewodu pokarmowego ^{##}	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik ^{*,***,^,&}	Bardzo często
	Wysypka*	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, gorączka	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność CPK we krwi, zwiększona aktywność AIAT ^{**} , zwiększona aktywność AspAT ^{**} , zwiększenie masy ciała ^{&}	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy*	Często

*przedstawione jako termin zgrupowany

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

***w badaniach dotyczących chorób reumatologicznych częstość występowania dla trądziku była określana jako często i dla pokrzywki jako niezbyt często

^w badaniach dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego częstość występowania dla trądziku była określana jako często, ból brzucha był mniej częsty w przypadku UPA niż PLC

^zapalenie płuc występowało często w chorobie Leśniowskiego-Crohna i niezbyt często w innych wskazaniach

^^większość zdarzeń zgłaszano jako rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy skóry

&u chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna częstość występowania dla trądziku była określana jako często, a dla pokrzywki i zwiększenia masy ciała jako niezbyt często

#ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcja anafilaktyczna i obrzęk naczynioruchowy

##częstość występowania na podstawie badań klinicznych w chorobie Leśniowskiego-Crohna

4.20.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W kontrolowanych placebo badaniach leczenia indukcyjnego częstość występowania zakażeń w ciągu 8 tygodni w grupie otrzymującej UPA w dawce 45 mg w porównaniu z grupą otrzymującą PLC wynosiła odpowiednio 20,7% i 17,5%. W kontrolowanym placebo badaniu leczenia podtrzymującego częstość występowania zakażeń w ciągu 52 tygodni w grupach otrzymujących UPA w dawkach 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 38,4% i 40,6% w porównaniu z 37,6% w grupie otrzymującej PLC. Długookresowa częstość występowania zakażeń w grupach otrzymujących UPA w dawce 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 73,8 oraz 82,6 zdarzenia na 100 pacjento-lat.

W kontrolowanych placebo badaniach leczenia indukcyjnego częstość występowania ciężkich zakażeń w ciągu 8. tygodni zarówno w grupie otrzymującej UPA w dawce 45 mg, jak i w grupie otrzymującej PLC wynosiła 1,3%. Po 8-tygodniowym przedłużonym leczeniu UPA w dawce 45 mg nie obserwowano dodatkowych ciężkich zakażeń. W kontrolowanym placebo badaniu leczenia podtrzymującego częstość występowania ciężkich zakażeń w ciągu 52. tygodni w grupach otrzymujących UPA w dawkach 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 3,2% i 2,4% w porównaniu z 3,3% w grupie otrzymującej PLC. Długookresowa częstość występowania ciężkich zakażeń w grupach otrzymujących UPA w dawce 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 4,1 oraz 3,9 zdarzenia na 100 pacjento-lat. Najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem podczas faz leczenia indukcyjnego i podtrzymującego było zapalenie płuc w przebiegu COVID-19.

Zakażenia oportunistyczne (z wyłączeniem gruźlicy)

W kontrolowanych placebo badaniach leczenia indukcyjnego przez 8 tygodni częstość występowania zakażeń oportunistycznych (z wyłączeniem gruźlicy i półpaśca) w grupie otrzymującej UPA w dawce 45 mg wynosiła 0,4% oraz 0,3% w grupie otrzymującej PLC. Po

8-tygodniowym przedłużonym leczeniu UPA w dawce 45 mg nie obserwowano dodatkowych zakażeń oportunistycznych (z wyłączeniem gruźlicy i półpaśca). W kontrolowanym placebo badaniu leczenia podtrzymującego trwającym 52 tygodnie częstość występowania zakażeń oportunistycznych (z wyłączeniem gruźlicy i półpaśca) w grupach otrzymujących UPA w dawkach 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 0,8% i 0,4% w porównaniu z 0,8% w grupie otrzymującej PLC. Długookresowa częstość występowania zakażeń oportunistycznych (z wyłączeniem gruźlicy i półpaśca) w grupach otrzymujących UPA w dawce 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 0,6 oraz 0,3 zdarzenia na 100 pacjento-lat.

W kontrolowanych placebo badaniach leczenia indukcyjnego w ciągu 8 tygodni częstość występowania półpaśca w grupie otrzymującej UPA w dawce 45 mg wynosiła 0,6% oraz 0% w grupie otrzymującej PLC. Częstość występowania półpaśca wynosiła 3,9% w trakcie 16-tygodniowego leczenia UPA w dawce 45 mg. W kontrolowanym placebo badaniu leczenia podtrzymującego przez 52 tygodnie częstość występowania półpaśca w grupach otrzymujących UPA w dawkach 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 4,4% i 4,0% w porównaniu z 0% w grupie otrzymującej PLC. Długookresowa częstość występowania półpaśca w grupach otrzymujących UPA w dawce 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 5,7 oraz 6,3 zdarzenia na 100 pacjento-lat.

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

W badaniach klinicznych leczenia indukcyjnego oraz leczenia podtrzymującego zmiany w wynikach badań laboratoryjnych, zwiększona aktywność AIAT i/lub zwiększona aktywność AspAT ($\geq 3 \times$ GGN), wartości CPK ($>5 \times$ GGN) oraz neutropenia ($ANC < 1 \times 10^9$ komórek/l), związane z leczeniem UPA były ogólnie podobne do obserwowanych w badaniach klinicznych choroby reumatologicznej oraz atopowego zapalenia skóry. Obserwowano zależne od dawki zmiany tych parametrów laboratoryjnych związane z dawkami 15 mg oraz 30 mg UPA. W kontrolowanych placebo badaniach leczenia indukcyjnego trwających do 8. tygodni, zmniejszenia liczby limfocytów poniżej $0,5 \times 10^9$ komórek/l w co najmniej jednym pomiarze wystąpiły odpowiednio u 2,0% i 0,8% chorych w grupach otrzymujących UPA w dawce 45 mg oraz PLC. W kontrolowanym placebo badaniu leczenia podtrzymującego trwającym do 52. tygodni, zmniejszenia liczby limfocytów poniżej $0,5 \times 10^9$ komórek/l w co najmniej jednym pomiarze wystąpiły odpowiednio u 1,6%, 0,8% i 0,8% chorych w grupach otrzymujących UPA w dawce 15 mg, 30 mg oraz PLC. W badaniach klinicznych w odpowiedzi na $ALC < 0,5 \times 10^9$ komórek/l leczenie przerywano. W trakcie leczenia UPA nie zaobserwowano znaczących zmian średnich liczby limfocytów.

Zwiększone I lipidowych obserwowano po 8. tygodniach leczenia UPA w dawce 45 mg i ogólnie utrzymywały się one na stałym poziomie podczas długookresowego leczenia UPA w dawkach 15 mg oraz 30 mg. W kontrolowanych placebo badaniach leczenia indukcyjnego wśród chorych z początkowymi wartościami wyjściowymi poniżej określonych limitów obserwowano zwiększenie stężenia powyżej określonego limitu co najmniej raz w okresie 8. tygodni (w tym chorych z pojedynczym oznaczeniem podwyższonej wartości):

- cholesterol całkowity $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 49% vs. 11%, odpowiednio w grupie otrzymującej UPA 45 mg i w grupie otrzymującej PLC;
- cholesterol LDL $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): 27% vs. 9%, odpowiednio w grupie otrzymującej UPA 45 mg i w grupie otrzymującej PLC;
- cholesterol HDL $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): 79% vs. 36%, odpowiednio w grupie otrzymującej UPA 45 mg i w grupie otrzymującej PLC;
- triglicerydy $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): 6% vs. 4%, odpowiednio w grupie otrzymującej UPA 45 mg i w grupie otrzymującej PLC.

Chorzy w podeszłym wieku

Na podstawie ograniczonych danych dotyczących chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna w wieku ≥ 65 lat stwierdzono, że ogólny odsetek zdarzeń niepożądanych był większy po zastosowaniu dawki 30 mg upadacytynibu w porównaniu z dawką 15 mg leczenia podtrzymującego.

4.20.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA

W dokumencie FDA wydanym w 2022 roku wskazano na następujące specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

- ciężkie zakażenia;
- nowotwory złośliwe;
- zakrzepica;
- perforacja przewodu pokarmowego;
- nieprawidłowe wartości badań laboratoryjnych.

Ciężkie zakażenia

U chorych otrzymujących produkt leczniczy Rinvoq™ zgłaszano ciężkie i niekiedy powodujące zgon zakażenia. Do najczęstszych ciężkich zakażeń zgłaszanych podczas stosowania produktu leczniczego Rinvoq™ należało zapalenie płuc i zapalenie tkanki łącznej. Spośród zakażeń oportunistycznych związanych ze stosowaniem produktu Rinvoq™ zgłaszano gruźlicę, półpasiec obejmujący wiele dermatomów, kandydozę jamy ustnej/przelyku i kryptokokozę. Należy unikać stosowania leku Rinvoq™ u chorych z aktywnym, ciężkim zakażeniem, w tym z zakażeniami miejscowymi.

Należy rozważyć ryzyko i korzyści wynikające z leczenia przed rozpoczęciem stosowania leku Rinvoq™ u chorych:

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

Należy dokładnie monitorować stan chorych w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia podczas i po leczeniu produktem leczniczym Rinvoq™. Należy przerwać leczenie, jeśli u chorego wystąpi ciężkie lub oportunistyczne zakażenie. Chorego, u którego w trakcie leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ rozwinie się nowe zakażenie, należy poddać szybkim i pełnym badaniom diagnostycznym, właściwym dla chorego z upośledzeniem odporności. Należy rozpocząć odpowiednią terapię środkami przeciwdrobnoustrojowymi oraz uważnie monitorować stan chorego. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Rinvoq™, jeśli chory nie odpowiada na leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi. Terapię produktem leczniczym Rinvoq™ można wznowić po opanowaniu zakażenia.

Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ chorych należy poddać badaniom przesiewowym w celu wykluczenia gruźlicy. Produktu leczniczego Rinvoq™ nie należy podawać chorym z aktywną gruźlicą. U chorych z uprzednio nieleczoną utajoną gruźlicą lub u chorych z aktywną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić odpowiedniego

przebiegu leczenia oraz u chorych z czynnikami ryzyka zakażenia gruźlicą pomimo negatywnego wyniku testu w kierunku utajonego zakażenia gruźlicą, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Rinvoq™ należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze. Zaleca się konsultację z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu gruźlicy przed podjęciem decyzji czy u danego chorego jest właściwe rozpoczęcie leczenia przeciwgruźliczego. Przed rozpoczęciem leczenia należy monitorować stan chorych w celu wykrycia wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów gruźlicy, w tym chorych z ujemnymi wynikami badań w kierunku utajonej gruźlicy.

Reaktywacja zakażeń wirusowych

Podczas badań klinicznych zgłaszano reaktywację zakażeń wirusowych, w tym przypadki reaktywacji zakażeń wirusem Herpes (np. półpasiec) oraz wirusowego zapalenia wątroby typu B. Jeśli u chorego wystąpi półpasiec, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ do czasu ustąpienia epizodu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ i w jego trakcie należy wykonywać badania przesiewowe w celu wykrycia wirusowego zapalenia wątroby oraz monitorować chorych w celu wykrycia reaktywacji wirusa zapalenia wątroby. Chorzy, u których wykryto przeciwciała anty-HCV i RNA wirusa zapalenia wątroby typu C zostali wykluczeni z badań klinicznych. Chorzy, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV lub DNA wirusa zapalenia wątroby typu B zostali wykluczeni z badań klinicznych. Należy skonsultować się z hepatologiem, jeśli w czasie leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ wykryto DNA wirusa zapalenia wątroby typu B.

Nowotwory złośliwe

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych. Należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ przed rozpoczęciem leczenia u chorych z rozpoznanym nowotworem złośliwym innym niż leczony z powodzeniem rak skóry niebędący czerniakiem (ang. non-melanoma skin cancer, NMSC) lub decydując o kontynuacji leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ u chorych, u których wystąpi nowotwór złośliwy.

Rak skóry inny niż czerniak

Zgłaszano przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem u chorych leczonych produktem leczniczym Rinvoq™. U chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badania skóry.

Zakrzepica

Zakrzepica, w tym zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej i zakrzepica tętnicza, występowała u chorych leczonych z powodu stanów zapalnych inhibitorami kinazy JAK, w tym produktem leczniczym Rinvoq™. Wiele z tych zdarzeń niepożądanych było poważnych, a niektóre zakończyły się śmiercią. Należy rozważyć ryzyko i korzyści związane ze stosowaniem produktu leczniczego Rinvoq™ przed rozpoczęciem leczenia chorych, którzy mogą być narażeni na zwiększone ryzyko zakrzepicy. W przypadku wystąpienia objawów zakrzepicy, chorych należy bezzwłocznie poddać badaniom i zastosować odpowiednie leczenie.

Perforacja przewodu pokarmowego

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego, chociaż znaczenie działania inhibitorów JAK w tych przypadkach nie jest znane. W badaniach wielu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów otrzymywało terapię podstawową niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). Produkt leczniczy Rinvoq™ należy stosować ostrożnie u chorych, którzy mogą być narażeni na zwiększone ryzyko perforacji przewodu pokarmowego (np. chorzy z zapaleniem uchyłków w wywiadzie lub chorzy stosujący NLPZ). Chorych, u których wystąpiły nowe objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony jamy brzusznej, należy jak najszybciej poddać badaniom w kierunku wczesnego rozpoznania perforacji przewodu pokarmowego.

Wyniki badań laboratoryjnych

Neutropenia

Leczenie produktem leczniczym Rinvoq™ wiązało się ze zwiększoną częstością występowania neutropenii (ANC <1 000 komórek/mm³). Należy ocenić liczbę neutrofilii na początku badania oraz podczas rutynowego postępowania terapeutycznego. Należy przerwać leczenie produktem leczniczym Rinvoq™ oraz nie należy rozpoczynać terapii u chorych z małą liczbą neutrofilii (tj. ANC <1 000 komórek/mm³).

Limfocytopenia

W badaniach klinicznych odnotowano, że leczenie produktem leczniczym Rinvoq™ wiązało się ze zwiększoną częstością występowania limfocytopenii (ALC <500 komórek/mm³). Należy ocenić liczbę limfocytów na początku badania oraz podczas rutynowego postępowania

terapeutycznego. Należy przerwać leczenie produktem leczniczym Rinvoq™ oraz nie należy rozpoczynać terapii u chorych ze zmniejszoną liczbą limfocytów (tj. ALC <500 komórek/mm³).

Niedokrwistość

Leczenie produktem leczniczym Rinvoq™ wiązało się ze zwiększoną częstością występowania niedokrwistości (<8 g/dl). Należy ocenić stężenie hemoglobiny na początku badania oraz podczas rutynowego postępowania terapeutycznego. Należy przerwać leczenie produktem leczniczym Rinvoq™ oraz nie należy rozpoczynać terapii u chorych z niskim stężeniem hemoglobiny we krwi (<8 g/dl).

Lipidy

Leczenie produktem leczniczym Rinvoq™ wiązało się ze zwiększeniem parametrów lipidowych, w tym stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) i cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL). Zwiększone stężenia cholesterolu LDL zmniejszyły się do wartości przed leczeniem w odpowiedzi na zastosowanie statyn. Nie ustalono wpływu takiego zwiększenia parametrów lipidowych na zachorowalność na choroby układu sercowo-naczyniowego i śmiertelność. Chorych należy monitorować 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie z klinicznymi wytycznymi dotyczącymi hiperlipidemii. Należy postępować zgodnie z wytycznymi klinicznymi dotyczącymi leczenia hiperlipidemii.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

Leczenie produktem leczniczym Rinvoq™ wiązało się ze wzrostem częstości występowania zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych w porównaniu z placebo. Aktywność enzymów należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia, a następnie zgodnie z zasadami rutynowego postępowania terapeutycznego. Zaleca się bezzwłoczne ustalenie przyczyny zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych w celu identyfikacji możliwych przypadków polekowego uszkodzenia wątroby. W przypadku stwierdzenia podczas rutynowego postępowania terapeutycznego zwiększonej aktywności AIAT lub AspAT i podejrzenia polekowego uszkodzenia wątroby, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Rinvoq™ do czasu wykluczenia takiego rozpoznania.

Toksyczne działanie na zarodek i płód

Na podstawie wyników badań na zwierzętach zaobserwowano ryzyko uszkodzenia płodu, jeśli produkt leczniczy Rinvoq™ zostanie podany kobiecie w ciąży. Podanie upadacytynibu szczurom i królikom podczas organogenezy spowodowało nasilenie wad rozwojowych płodu. Należy poinformować kobiety w ciąży o potencjalnym ryzyku dla płodu. Należy doradzić kobietom w wieku rozrodczym stosowanie skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ oraz przez 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.

Szczepienia

Nie zaleca się stosowania żywych, atenuowanych szczepionek podczas leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ lub bezpośrednio przed jego rozpoczęciem. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rinvoq™ zaleca się, aby u chorych przeprowadzono wszystkie szczepienia, w tym profilaktyczne szczepienia przeciw półpaścowi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz obowiązującym kalendarzem szczepień.

4.20.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

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

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports należały , zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia dotyczące wyników badań diagnostycznych, metabolizmu i odżywiania, mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej oraz skóry i tkanki podskórnej.

W *bazie ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 18.05.2023.

Tabela 67.
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych upadacytynibem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1 119
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	202
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	168
Zaburzenia układu immunologicznego	102
Zaburzenia endokrynologiczne	12
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	115
Zaburzenia psychiczne	149
Zaburzenia układu nerwowego	482
Zaburzenia w obrębie oka	119
Zaburzenia ucha i błędnika	48
Zaburzenia serca	172
Zaburzenia naczyniowe	258
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	458
Zaburzenia żołądka i jelit	634
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	69
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	637
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	660
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	93
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	13
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	69
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	9
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 069
Badania diagnostyczne	707
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	416
Uwarunkowania społeczne	33
Procedury medyczne i chirurgiczne	163
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	12
Ogółem	4 010

Data przeszukania: 18.05.2023 r.

Do najczęściej raportowanych należały zdarzenia z kategorii: zakażeń i zarażeń pasożytniczych (1 119 przypadków), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (1 069 przypadków), badań diagnostycznych (707 przypadków), zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej (660 przypadków) oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (637 przypadków).

4.20.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie WHO należały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia z kategorii procedury medyczne oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia układu nerwowego, żołądka i jelit i zaburzenia z kategorii badania diagnostyczne.

W bazie WHO UMC odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 18.05.2023.

Tabela 68.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych upadacytynibem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	9 122
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1 073
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	561
Zaburzenia układu immunologicznego	532
Zaburzenia endokrynologiczne	104
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	856
Zaburzenia psychiczne	1 170
Zaburzenia układu nerwowego	3 800
Zaburzenia w obrębie oka	998
Zaburzenia ucha i błędnika	305
Zaburzenia serca	974
Zaburzenia naczyniowe	1 232
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2 796
Zaburzenia żołądka i jelit	4 022
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	314
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	4 061
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	7 959
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	653
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	36
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	293
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	42
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	10 645
Badania diagnostyczne	4 075

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	3 514
Uwarunkowania społeczne	637
Procedury medyczne i chirurgiczne	4 371
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	98
Ogółem	33 418

Data przeszukania: 18.05.2023 r.

Do najczęściej raportowanych należały zdarzenia z kategorii: zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (10 645 przypadków), zakażeń i zarażeń pasożytniczych (9 122 przypadków), zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej (7 959 przypadków), procedur medycznych i chirurgicznych (4 371 przypadków).

5. Ograniczenia

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

- ocenę skuteczności dla UPA w porównaniu z komparatorami oparto o wyniki metaanalizy sieciowej. W wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z wybranymi komparatorami, w związku z czym koniecznym było przeprowadzenie kolejnego przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań pierwotnych umożliwiających wykonanie porównania pośredniego. Ostatecznie, po przeprowadzeniu aktualizacji przeglądu systematycznego w ramach NMA, w raporcie przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej dostarczonej przez Wnioskodawcę NMA 2022. Wyniki NMA dotyczyły porównania UPA względem opcji terapeutycznych wskazanych w *Analizie Problemu Decyzyjnego* jako komparatory (tj. INF, WED, UST, TOF);
- na wyniki NMA mogły mieć wpływ założenia leżące u podstaw NMA (łączność sieci, homogeniczność, przechodniość lub spójność) w przypadku naruszenia któregośkolwiek z założeń może wpłynąć to na wnioskowanie. Dodatkowo na wnioskowanie NMA wpływać może jakość metodologiczna badań włączonych do analizy oraz błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. *reporting bias*) i wybór kryteriów włączenia chorych do badań;
- metaanaliza dostarczona przez Wnioskodawcę obejmowała więcej terapii względem wskazanych jako komparatory dla UPA, tj. FIL, OZA, ADA oraz GOL. Jednakże w niniejszej analizie przedstawiono wyniki wyłącznie dla interwencji wskazanych jako komparatory i odstąpiono od prezentowania wyników dla pozostałych terapii;
- zidentyfikowano rozbieżności w zakresie populacji chorych będących przedmiotem analizy NMA. W poszczególnych włączonych badaniach raportowano różnice w zdefiniowaniu ekspozycji na leki biologiczne, w części badań kryterium włączenia do podgrup występowała wcześniejsza ekspozycja na terapie biologiczne, natomiast w badaniach dotyczących UPA populacja leczona wcześniej biologicznie obejmowała chorych z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na leczenie biologiczne lub utratą odpowiedzi na leczenie biologiczne; w badaniach włączonych do NMA występowały różnice w ocenie stopnia zaawansowania choroby, w większości badań stopień nasilenia WZJG od umiarkowanego do ciężkiego zdefiniowano jako 6-12 pkt w skali Mayo, natomiast w badaniu dotyczącym UPA jako 5-9 pkt w zaadaptowanej

skali Mayo. Dodatkowo również remisja kliniczna oraz odpowiedź kliniczna na leczenie w części badań została oceniona w skali Mayo, natomiast część w zaadaptowanej skali Mayo. W poszczególnych badaniach odnotowano różnice w ocenie endoskopowej. Ocenę prowadzono lokalnie bądź centralnie. Analizę prowadzoną centralnie uznano za wiarygodniejszą. Szczegółowe informacje zamieszczono w rozdziale 4.6;

- do analizy NMA dla okresu leczenia podtrzymującego włączono badania o dwóch metodologiach: *treat-trough* i *re-randomized*, z tego względu wyniki tej analizy należy interpretować z ostrożnością, biorąc również pod uwagę ryzyko związane z przeniesieniem efektów leczenia w ramionach sieci dotyczących leczenia podtrzymującego;
- w analizowanych badaniach w fazie podtrzymania ramiona placebo różnią się w znaczny sposób, co wynika głównie z różnic w metodologii badań (*treat-trough* i *re-randomized*). Jak wskazano przez autorów NMA chorzy w etapie indukcyjnym badań otrzymali i odpowiedzieli na różne leczenie, których efekty mogą się potencjalnie różnić oraz utrzymywać po zakończeniu fazy indukcyjnej. Ponadto w części badań ramiona placebo określono jako „czyste” – oznacza to że chorzy otrzymywali i odpowiedzieli na leczenie placebo, dotyczy to ramion placebo w badaniach *TT* oraz *OCTAVE Sustain* dla TOF, w których chorzy z odpowiedzią na placebo zostali ponownie zrandomizowani przed fazą leczenia podtrzymującego, co jest równoznaczne z możliwością pominięcia leczenia indukcyjnego;
- w metaanalizie sieciowej otrzymanej od Wnioskodawcy nie uwzględniono wyników badania *VISIBLE* dla WED s.c. Celem badania *VISIBLE* było wykazanie, że WED s.c. nie jest gorszy niż WED i.v. w związku z czym brak uwzględnienia wyników dla WED podawanego podskórnie jest ograniczeniem analizy, jednak nie wpływa znacząco na ocenę skuteczności WED.

6. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo upadacytynibu w populacji dorosłych chorych na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.

Obecnie w Polsce chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego mogą być leczeni w ramach programu lekowego B.55. (*Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*) infliksymabem, wedolizumabem, ustekinumabem, tofacytynibem, ozanimodem oraz filgotinibem.

Analizę przeprowadzono dla oceny okresu indukcji odpowiedzi na leczenie oraz dla okresu podtrzymania. Do analizy włączono badania randomizowane, podwójnie zaślepienie z grupą kontrolną placebo. Odnaleziono dwa duże badania zawierające wyniki obejmujące okres leczenia indukcyjnego: *ACHIEVE 2* i *U-ACCOMPLISH* oraz jedno badanie obejmujące okres leczenia podtrzymującego *ACHIEVE 3*. Badania te zostały opublikowane w *Danese 2022*.

W ramach badania *U-ACHIEVE 2* chorzy w pierwszym, podwójnie zaślepionym etapie badania zostali przydzieleni do grup przyjmujących UPA w dawkach: 7,5 mg, 15 mg, 30 mg, 45 mg lub PLC. W drugim, również podwójnie zaślepionym etapie badania chorzy zostali ponownie zrandomizowani i przydzieleni do grup stosującej UPA w dawce 30 mg/dobę lub 45 mg/dobę. W badaniu *U-ACHIEVE 2* okres obserwacji wynosił 8 tygodni.

W ramach badania *U-ACCOMPLISH* chorzy zostali przydzieleni do grup przyjmujących UPA w dawce 45 mg/dobę lub PLC. W 8. tygodniu leczenia w ramach badania *U-ACHIEVE 3* chorzy z badań *U-ACHIEVE 2* i *U-ACCOMPLISH*, u których odnotowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie, zostali ponownie zrandomizowani i przydzieleni do grup przyjmujących UPA (w dawce 15 mg/dobę lub 30 mg/dobę) lub PLC. Chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie w badaniach *U-ACHIEVE 2* i *U-ACCOMPLISH* zostali następnie włączeni do leczenia w ramach badania *U-ACHIEVE 3*. W badaniu *U-ACHIEVE 3* okres obserwacji wynosił łącznie 52 tygodnie.

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

Ocena skuteczności – porównanie bezpośrednie UPA vs PLC

Leczenie indukcyjne

Istotną statystycznie przewagę UPA względem PLC odnotowano dla wszystkich analizowanych w badaniach *U-ACHIEVE 2* i *U-ACCOMPLISH* punktów końcowych. Oznacza to, że UPA 45 mg jest skuteczniejszy w porównaniu względem PLC w odniesieniu do odsetków chorych, u których odnotowano:

- remisję kliniczną (pierwszorzędowy punkt końcowy);
- poprawę endoskopową ;
- remisję endoskopową ;
- odpowiedź kliniczną (wg 3-składnikowej skali Mayo);
- wygojenie błony śluzowej;
- poprawę histologiczno-endoskopową śluzówki;
- brak parcia na stolec;
- brak bólu brzucha;
- poprawę histologiczną.

Co więcej, u chorych poddanych terapii UPA w porównaniu do PLC wykazano korzystny wpływ na poprawę wyniku w kwestionariuszu FACIT-F oraz IBDQ.

W badaniu *U-ACHIEVE 1* również wykazano, że różnice między grupami były istotne statystycznie we wszystkich analizowanych punktach końcowych i wskazywały na korzyść interwencji badanej.

Leczenie podtrzymujące

Istotną statystycznie przewagę UPA względem PLC odnotowano dla wszystkich analizowanych punktów końcowych ocenianych na podstawie badania *U-ACHIEVE 3*, co oznacza przewagę UPA nad PLC w zakresie odsetków chorych, u których odnotowano:

- remisję kliniczną (pierwszorzędowy punkt końcowy);
- poprawę endoskopową;
- utrzymanie remisji klinicznej;
- remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- utrzymanie poprawy endoskopowej;
- remisję endoskopową;
- utrzymanie odpowiedzi klinicznej;
- poprawę histologiczno-endoskopową śluzówki;

- wygojenie błony śluzowej;
- brak parcia na stolec;
- brak bólu brzucha.

Wysoka skuteczność UPA w porównaniu względem PLC została również wykazana w zakresie poprawy jakości życia ocenianej na podstawie wyników kwestionariuszy FACIT-F oraz IBDQ.

Dotychczas głównym celem terapeutycznym było leczenie objawów choroby. W ostatnim czasie nastąpiła zmiana podejścia w zakresie optymalnego celu terapeutycznego w postaci wygojenia błony śluzowej, które wiąże się z poprawą wyników, w tym zwiększoną długotrwałą remisją, zmniejszoną liczbą hospitalizacji i zmniejszoną częstością zabiegów chirurgicznych. Wyniki powyższych badań wskazują, że chorzy otrzymujący upadacytynib uzyskują utrzymujące się w długim okresie czasu wyniki remisji i wygojenia błony śluzowej, które świadczą o wysokiej korzyści klinicznej wynikającej ze stosowania upadacytynibu.

Ocena skuteczności – porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa) UPA vs INF, WED, UST, TOF, OZA i FIL

Leczenie indukcyjne

Remisja kliniczna:

[Redacted content]

Odpowiedź kliniczna:

[REDACTED]

Poprawa endoskopowa:

[REDACTED]

Leczenie podtrzymujące

Remisja kliniczna:

[REDACTED]

[Redacted text block]

Odpowiedź kliniczna:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Poprawa endoskopowa:

[Redacted text block]

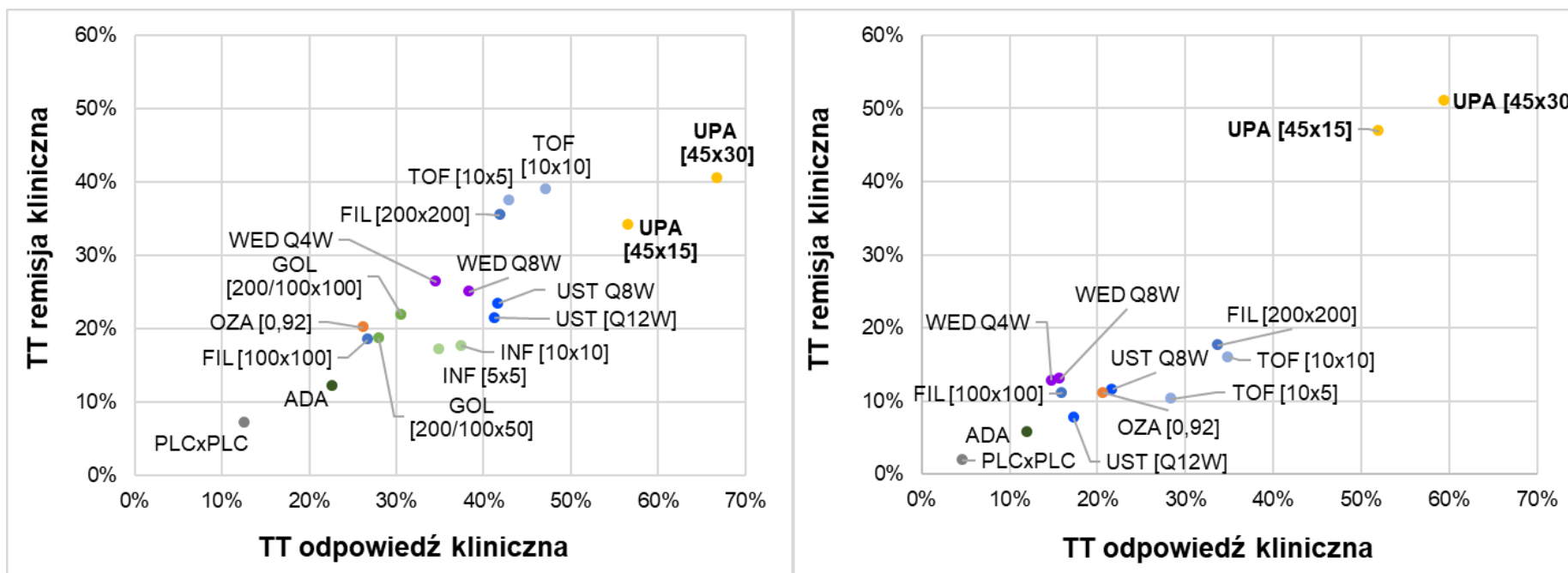
[Redacted text block]



Analiza danych uwzględniająca relacje pomiędzy częstością występowania odpowiedzi i remisji klinicznej oraz odpowiedzi i poprawy endoskopowej została opracowana na podstawie doniesienia konferencyjnego *Panaccione 2022*. Wyniki przedstawione na poniższych rysunkach (dane tabelaryczne w rozdziale 8.5) jednoznacznie wskazują, że upadacytynib spośród wszystkich analizowanych substancji jest lekiem o najwyższej skuteczności klinicznej. Należy dodatkowo podkreślić fakt, że uzyskane wyniki są korzystne niezależnie od wcześniejszego zastosowania bądź braku zastosowania leczenia biologicznego.

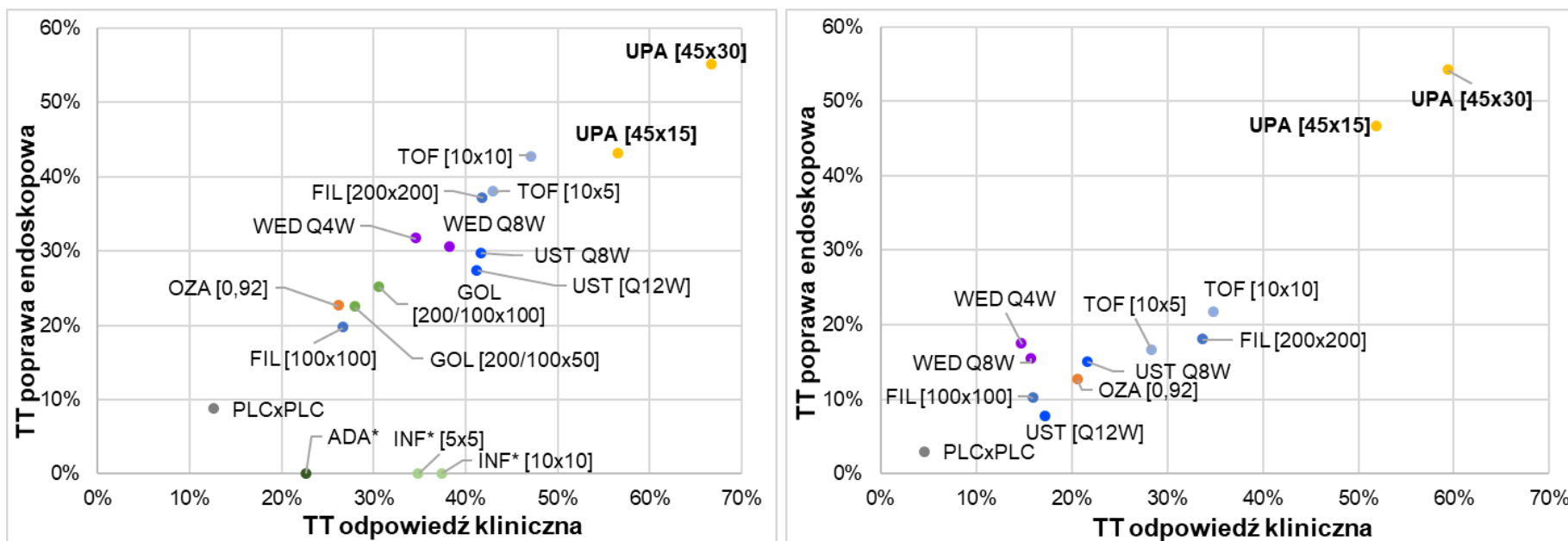
Rysunek 16.

Skumulowane wyniki odpowiedzi i remisji klinicznej obejmujące okres leczenia podtrzymującego skorygowane względem odpowiedzi klinicznej uzyskanej w okresie leczenia indukcyjnego w populacji ITT w podgrupie chorych nieleczonych uprzednio lekami biologicznymi (wykres po lewej stronie) oraz chorzy leczeni uprzednio lekami biologicznymi (wykres po prawej stronie)



Rysunek 17.

Skumulowane wyniki odpowiedzi i poprawy endoskopowej obejmujące okres leczenia podtrzymującego skorygowane względem odpowiedzi klinicznej uzyskanej w okresie leczenia indukcyjnego w populacji ITT w podgrupie chorych nieleczonych uprzednio lekami biologicznymi (wykres po lewej stronie) oraz chorzy leczeni uprzednio lekami biologicznymi (wykres po prawej stronie)



*brak danych dla poprawy endoskopowej (TT)

Ocena bezpieczeństwa – porównanie bezpośrednie UPA vs PLC

Leczenie indukcyjne (wyniki podane odpowiednio dla badania U-ACHIEVE 2 i U-ACCOMPLISH):

- w obu badaniach nie raportowano przypadków zgonu;
- we wszystkich grupach odnotowano zbliżoną częstość występowania SAE;
- w przypadku AE prowadzących do przerwania leczenia różnica pomiędzy grupą UPA vs PLC była znamienna statystycznie na korzyść UPA;
- częstość występowania AE ogółem była zbliżona we wszystkich grupach jedynie w przypadku badania U-ACCOMPLISH różnica była znamienna statystycznie w na korzyść komparatora);
- do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania należały zdarzenia z kategorii zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń wątroby i dróg żółciowych oraz zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych.

Leczenie podtrzymujące (U-ACHIEVE 3):

- nie raportowano przypadków zgonu;
- SAE odnotowano częściej w grupie PLC niż w grupach leczonych UPA. W przypadku dawki UPA 15 mg różnica była istotna statystycznie na korzyść interwencji badanej;
- AE prowadzące do przerwania leczenia odnotowano częściej w grupie PLC. W przypadku dawki UPA 15 mg różnica była istotna statystycznie na korzyść interwencji badanej;
- AE ogółem odnotowano u zbliżonego odsetka chorych we wszystkich grupach;
- do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania należały ciężkie zakażenia oraz zdarzenia z kategorii zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń wątroby i dróg żółciowych i zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych.

Ocena bezpieczeństwa – porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa) UPA vs INF, WED, UST i TOF



Ocena stosunku korzyści do ryzyka i uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

Stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Rinvoq™ w leczeniu dorosłych chorych z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, brak odpowiedzi lub nietolerancja konwencjonalnej terapii lub leków biologicznych oceniono jako pozytywny.

W zakresie dodatkowej analizy bezpieczeństwa wykorzystano dane pochodzące z ChPL Rinvoq™, FDA 2022, baz ADRReports 2023 i WHO UMC 2023.

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC, dokumencie FDA oraz dokumentach EMA określono jako spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż terapia upadacytynibem związana jest z możliwością wystąpienia: zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej.

Wnioski

Wyniki metaanalizy sieciowej potwierdzają wysokie korzyści wynikające z zastosowania upadacytynibu u dorosłych chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Również analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, iż stosowanie UPA wiąże się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i dobrą tolerancją leczenia. Dodatkowo dane pochodzące ze źródeł takich jak EMA, FDA czy WHO wskazują na pozytywny stosunek korzyści do ryzyka.

Biorąc pod uwagę przewlekły i postępujący charakter choroby, w przebiegu, której dochodzi do rozwinięcia wyniszczających objawów znacząco obniżających jakość życia, stwierdzono, iż uzyskane wyniki wskazują na istotne klinicznie korzyści płynące z zastosowania upadacytynibu w praktyce klinicznej i można go uznać za wysoce skuteczną metodę leczenia chorych na WZJG. Szczególną uwagę należy zwrócić na wskazywany przez ekspertów klinicznych oczekiwany efekt zdrowotny w postaci wygojenia śluzówki jelit. Zgromadzone w ramach niniejszej analizy dane w sposób jednoznaczny świadczą o wysokiej skuteczności UPA również w tym zakresie.

W związku z powyższym, na podstawie uzyskanych wyników potwierdzających wysoką skuteczność upadacytynibu i akceptowalny profil bezpieczeństwa w porównaniu z czterema komparatorami będącymi obecnie jedynymi terapiami refundowanymi w ramach Programu lekowego B.55 stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych w Polsce produktu

lecniczego Rinvoq™ w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w ramach programu lekowego B.55. „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.

7. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na znaczną przewagę skuteczności upadacytynibu względem INF, TOF, UST, WED, OZA i FIL. Wyniki analizy bezpieczeństwa pozwalają ponadto wnioskować, iż profile bezpieczeństwa analizowanej interwencji jest porównywalne z bezpieczeństwem komparatorów.

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Pełna charakterystyka populacji docelowej została opisana zapisami obowiązującego programu lekowego B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51). Populacja chorych uczestniczących w badaniach włączonych do niniejszej analizy jest zasadniczo zbieżna z wnioskowaną.

W analizie klinicznej przedstawiono ocenę skuteczności i profil bezpieczeństwa upadacytynibu u dorosłych chorych na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono cztery badania randomizowane w tym 3 obejmujące okres leczenia indukcyjnego (*U-ACHIEVE 1*, *U-ACHIEVE 2* i *U-ACCOMPLISH*) oraz 1 obejmujące okres leczenia podtrzymującego (*U-ACHIEVE 3*). Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących UPA względem INF, WED, UST, TOF, OZA oraz FIL zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego. W toku realizacji projektu otrzymano od Wnioskodawcy metaanalizę sieciową *NMA 2022*. Wyniki tej analizy dotyczyły porównania UPA względem leków stosowanych w leczeniu WZJG, w tym wskazanych w Analizie Problemu Decyzyjnego jako komparatory (znajdujących się obecnie w *Programie Lekowym B.35.*). W związku z tym, że założenia otrzymanej *NMA* są zgodne z założeniami przyjętymi w niniejszej analizie zdecydowano o wykorzystaniu tych danych na potrzeby wykonania porównania pośredniego UPA względem komparatorów. Wykonana aktualizacja nie wykazała nowszych badań niż te ukazane w *NMA* Wnioskodawcy w związku z tym wyniki *NMA 2022* uznano za wystarczające do przeprowadzenia wiarygodnej analizy.

Wiarygodność wewnętrzną oceniono na podstawie jakości badań włączonych do analizy. Wszystkie badania RCT włączone do analizy zostały sklasyfikowane jako podtyp IIA zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych. Wiarygodność badań oceniono za pomocą skali Jadad, w większości przypadków na 4-5 punktów w zależności od badania (5 punktów w skali Jadad dla badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo interwencji). Jedynie badanie

NCT01551290 zostało ocenione na 2 punkty ze względu na to, że badanie to było opublikowane jedynie na stronie clinicaltrials.gov i nie odnaleziono informacji na temat opisu utraty chorych z badania, opisu randomizacji oraz opisu zaślepienia. Wyniki analizy zostały oparte wyłącznie na badaniach eksperymentalnych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych, w związku z czym stwierdzono, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako umiarkowana ze względu na fakt uwzględnienia w analizie wyłącznie wyników pochodzących z badań eksperymentalnych. Nie jest obecnie możliwe odniesienie skuteczności eksperymentalnej do skuteczności praktycznej analizowanej interwencji, gdyż nie istnieją odpowiednie badania obserwacyjne.

Upadacytynib jest doustnym selektywnym i odwracalnym inhibitorem JAK, który został zaprojektowany w sposób preferencyjnie hamujący kinazę JAK1, zapewniając tym samym przewagę nad innymi, nieselektywnymi izoformami. Poprzez selektywne działanie inhibicyjne na JAK1, UPA hamuje działanie prozapalnych cytokin, w tym IL-2, IL-6, IL-7 i IL-15, zaangażowanych w patogenezę WZJG. W związku z tym UPA zmniejsza stan zapalny, prowadząc do szybkiej i długotrwałej kontroli choroby oraz zapewniając zdolność do gojenia błony śluzowej [Parmentier 2018].

Innowacyjny mechanizm działania UPA i wynikające z niego korzyści zdrowotne zostały potwierdzone w badaniach klinicznych. Najnowsze publikacje (*Sandborn 2020, Danese 2022*) wskazują, że terapia UPA prowadzi do trwałej remisji endoskopowej oraz remisji klinicznej. W okresie indukcji przeprowadzonych badań zaobserwowano, że stosowanie UPA spowodowało wczesne zmniejszenie aktywności choroby oraz szybkie złagodzenie objawów u znacznej liczby chorych, przy czym aż 6 na 10 chorych uzyskało odpowiedź kliniczną już w 2. tygodniu leczenia indukcyjnego. Kontrola choroby w fazie indukcji jest osiągnięta dzięki poprawie w zakresie wygojenia błony śluzowej u chorych leczonych UPA. W okresie leczenia podtrzymującego zaobserwowano utrzymanie poprawy osiągniętej przez chorych na WZJG w fazie indukcji. Dodatkowo, w okresie indukcji u chorych odnotowano redukcję, a w okresie podtrzymania utrzymanie zmniejszenia nasilenia dodatkowych uciążliwych objawów choroby, takich jak ból brzucha, parcie na stolec czy zmęczenie. Uzyskane wyniki przekładają się na kontrolę choroby i tym samym poprawę jakości życia chorych na WZJG. Ponadto warto podkreślić, że u chorych odpowiadających na leczenie UPA możliwe jest zredukowanie lub przerwanie terapii kortykosteroidami, co umożliwia zmniejszenie obciążenia chorego tymi produktami leczniczymi.

Należy podkreślić, że upadacytynib cechuje się największą skutecznością spośród dostępnych obecnie terapii. Chorzy poddani terapii UPA uzyskują najwyższe wskaźniki remisji w porównaniu zarówno względem innych inhibitorów JAK, jak i względem innych leków stosowanych w leczeniu WZJG. W fazie indukcji UPA w dawce 45 mg jest najskuteczniejszy, zarówno w populacji leczonej wcześniej lekami biologicznymi, jak i uprzednio nieleczonych, w porównaniu z komparatorami i z placebo. W fazie podtrzymania UPA w dawce 30 mg zarówno w populacji chorych leczonych uprzednio lekami biologicznym jak i nieleczonych wykazuje największą skuteczność w remisji klinicznej, odpowiedzi klinicznej i poprawie endoskopowej, w porównaniu z komparatorami i placebo. Lek ten wykazuje również pozytywny stosunek korzyści do ryzyka a ponadto dane dotyczące skuteczności UPA oparte są na silnych porównaniach pośrednich (NMA).

[Redacted text block]

Tym samym wyniki potwierdzają wysoką skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej interwencji w leczeniu chorych z umiarkowaną lub ciężką aktywną postacią WZJG.

Obecnie istnieje duże zapotrzebowanie na nowe terapie, które zapewnią szybką i trwałą remisję, a dodatkowo coraz ważniejszym celem leczenia staje się wygojenie błony śluzowej, co wydaje się być kluczowe w kontekście uniknięcia długotrwałych powikłań związanych z przebiegiem WZJG a tym samym osiągnięcie większych efektów leczenia. Do niedawna wygojenie błony śluzowej było określane wyłącznie na podstawie oceny endoskopowej. Podejście do tego parametru uległo zmianie dzięki wskazówkom społeczności badawczej i organów regulacyjnych, które uznały, że połączenie poprawy endoskopowej i histologicznej może być najpełniejszą metodą oceny wygojenia błony śluzowej. Wygojenie błony śluzowej

wiąże się również z lepszymi wynikami długoterminowymi, takimi jak zmniejszone ryzyko kolektomii, co ma również wpływ na dalsze oszczędności kosztów w zakresie wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej.

Obecnie w *Programie lekowym B.55* finansowanych jest 6 terapii, jednak nie zaspokajają one wszystkich potrzeb chorych na WZJG w Polsce. Z tego powodu niezbędne jest poszerzenie dostępu chorych do bardziej skutecznych opcji leczenia. Uzyskane w niniejszej analizie wyniki wskazują, że odpowiedź na te potrzeby stanowi upadacytynib. Wprowadzenie UPA do praktyki klinicznej leczenia WZJG w Polsce pozwoli poprawić perspektywy leczenia chorych poprzez zwiększenie szansy na uzyskanie wczesnej i trwałej remisji, poprawę jakości życia i ograniczenie hospitalizacji. Korzystny wpływ terapii UPA na wygojenie błony śluzowej pozwala na osiągnięcie znacznie korzystniejszych efektów zdrowotnych w porównaniu z pozostałymi, dostępnymi obecnie opcjami terapeutycznymi.

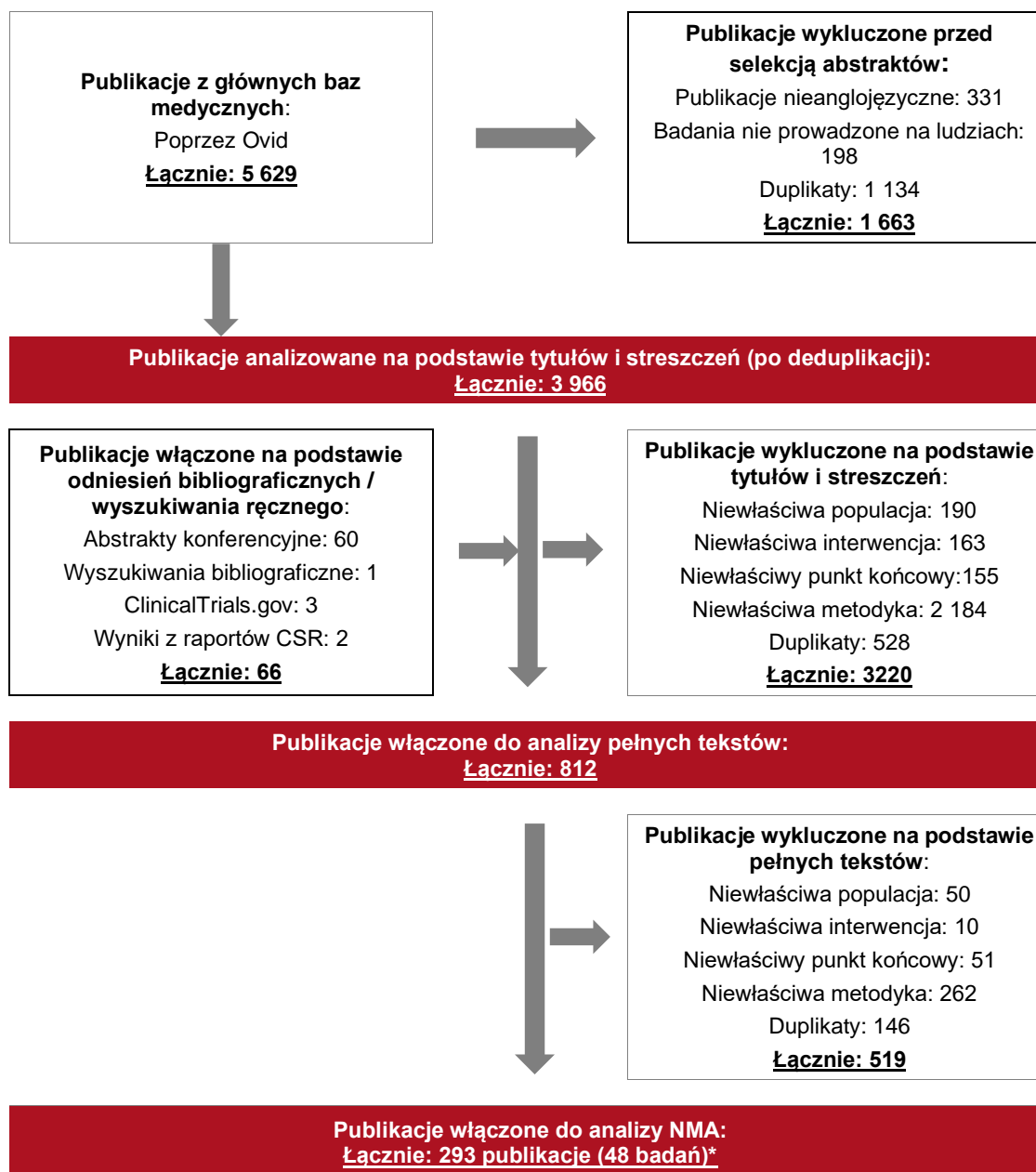
W związku z powyższym, na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego Rinvoq™ w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w ramach programu lekowego B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51). Dodatkowymi argumentami na rzecz objęcia upadacytynibu finansowaniem ze środków publicznych jest istniejąca niezaspokojona potrzeba chorych na WZJG oraz doustna droga podania leku.

8. Załączniki

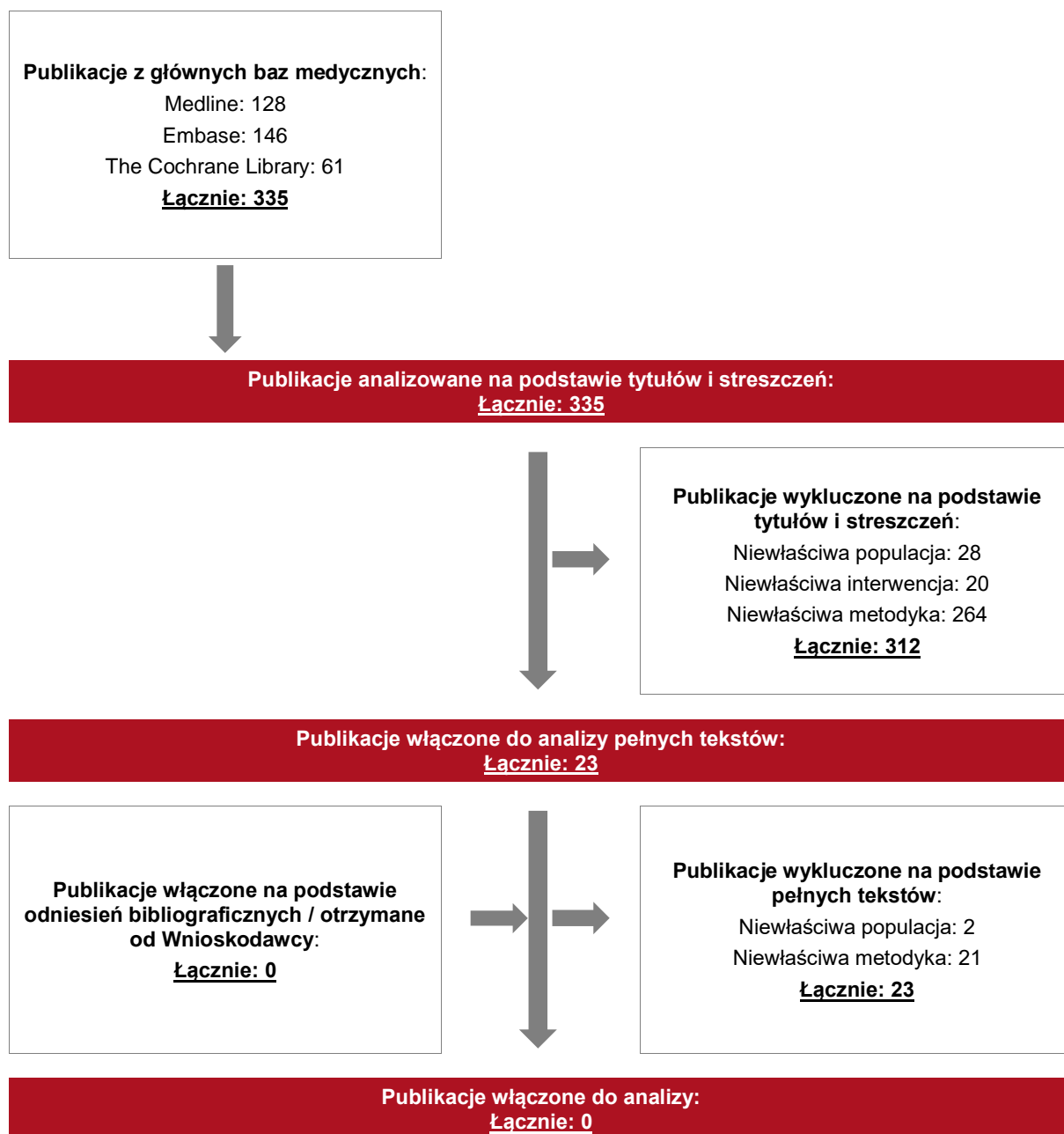
8.1. Diagramy PRISMA – aktualizacja NMA 2022

Rysunek 18.

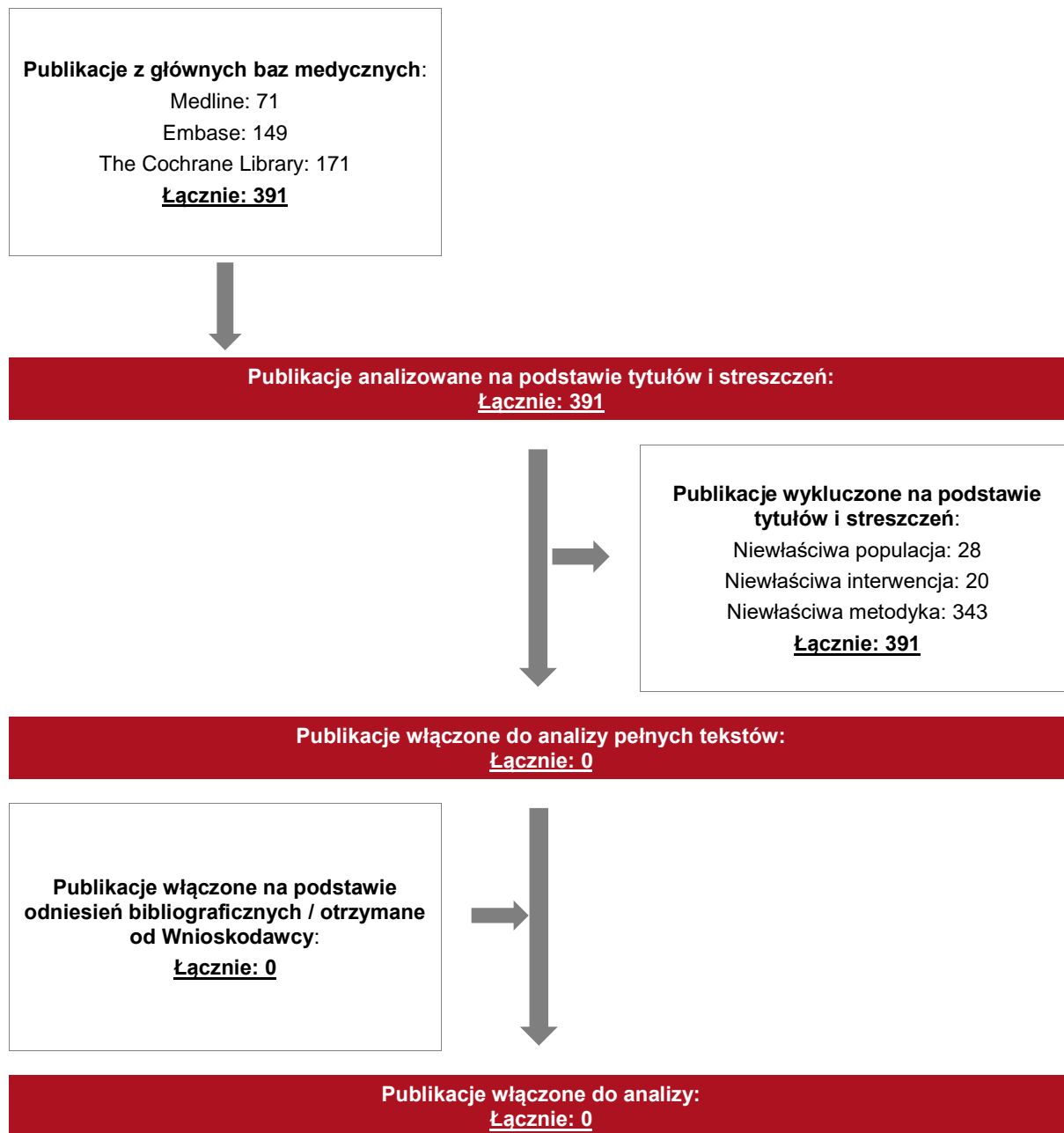
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie pośrednie (NMA) – przegląd systematyczny przedstawiony w dokumencie NMA 2022



Rysunek 19.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie pośrednie (NMA) – aktualizacja przeglądu systematycznego przedstawionego w dokumencie NMA 2022 (data wyszukiwania: 06.07.2022 r.)

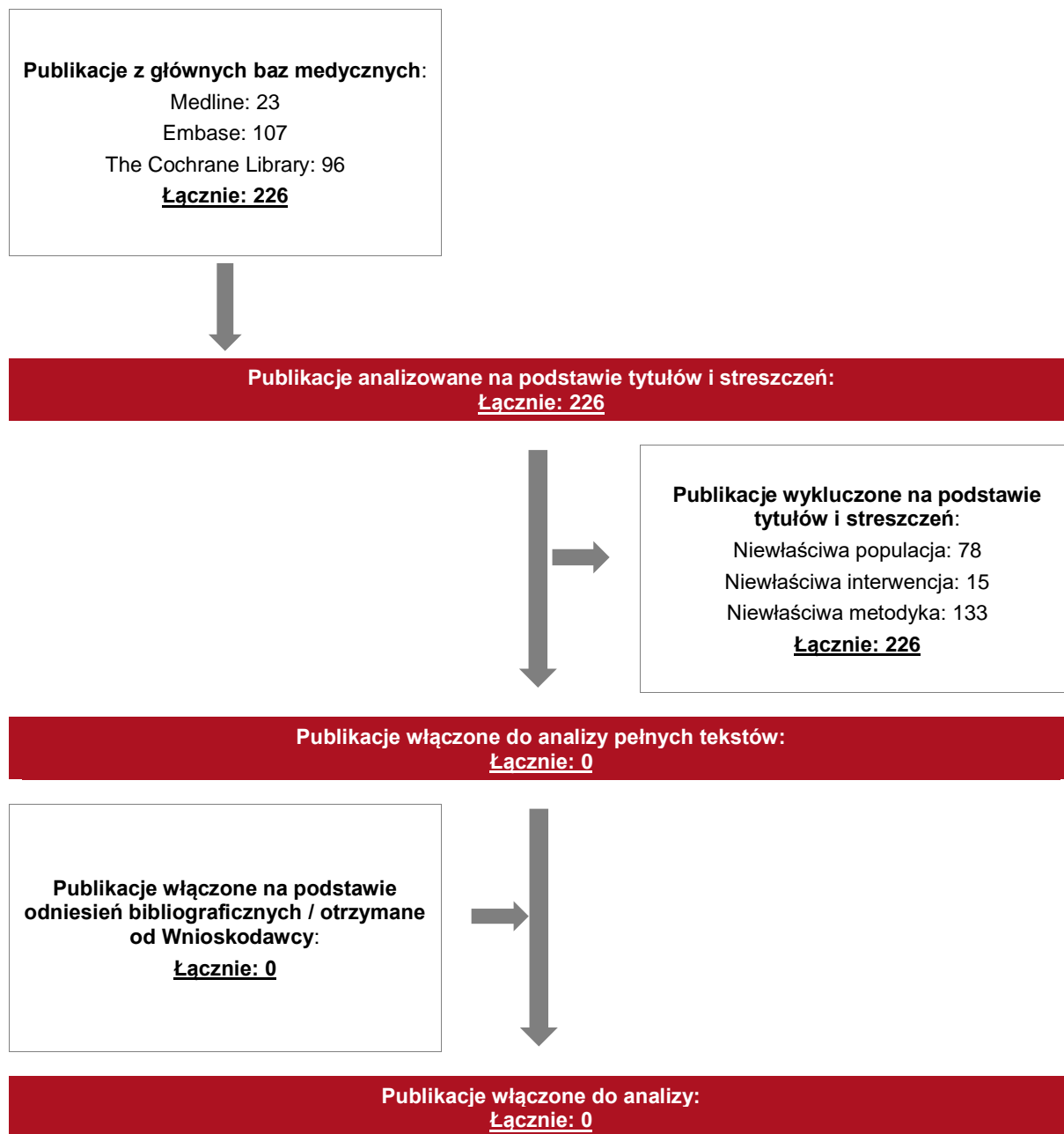


Rysunek 20.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie pośrednie (NMA) – aktualizacja przeglądu systematycznego przedstawionego w dokumencie NMA 2022 – druga aktualizacja przeglądu (data wyszukiwania: 08.05.2023 r.)



Rysunek 21.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie pośrednie (NMA) – aktualizacja przeglądu systematycznego przedstawionego w dokumencie NMA 2022 – aktualizacja przeglądu dla dodatkowych komparatorów (OZA i FIL) (data wyszukiwania: 08.06.2022 r.)



8.2. Dane wejściowe do NMA – skuteczność, leczenie indukcyjne

Tabela 69.
Dane wejściowe dla skuteczności, populacja *bio-naïve* – indukcja

Badanie	interwencja	Remisja kliniczna		Odpowiedź kliniczna		Poprawa endoskopowa	
		N	n	N	n	N	n
<i>ACT-1</i>	INF 10 mg	122	39	122	75	122	72
<i>ACT-1</i>	INF 5 mg	121	47	121	84	121	75
<i>ACT-1</i>	PLC	121	18	121	45	121	41
<i>ACT-2</i>	INF 10 mg	120	33	120	83	120	74
<i>ACT-2</i>	INF 5 mg	121	41	121	78	121	73
<i>ACT-2</i>	PLC	123	7	123	36	123	38
<i>GEMINI 1</i>	WED 300 mg	130	30	130	69	130	64
<i>GEMINI 1</i>	PLC	76	5	76	20	76	19
<i>Japic CTI-060298</i>	INF 5 mg	104	21	104	57	104	48
<i>Japic CTI-060298</i>	PLC	104	11	104	37	104	29
<i>Jiang 2015</i>	INF 5 mg	41	22	41	32	41	24
<i>Jiang 2015</i>	PLC	41	9	41	15	41	10
<i>NCT01551290</i>	INF 5 mg	50	11	50	32	50	17
<i>NCT01551290</i>	PLC	49	5	49	16	49	8
<i>NCT02039505</i>	WED 300 mg	79	22	79	42	79	38
<i>NCT02039505</i>	PLC	41	6	41	15	41	13

Badanie	interwencja	Remisja kliniczna		Odpowiedź kliniczna		Poprawa endoskopowa	
		N	n	N	n	N	n
<i>OCTAVE 1</i>	TOF 10 mg	222	56	222	147	222	88
<i>OCTAVE 1</i>	PLC	57	9	57	28	57	15
<i>OCTAVE 2</i>	TOF 10 mg	195	43	195	120	195	71
<i>OCTAVE 2</i>	PLC	47	4	47	15	47	9
<i>U-ACCOMPLISH</i>	UPA 45 mg	166	54	166	129	166	85
<i>U-ACCOMPLISH</i>	PLC	81	3	81	28	81	9
<i>U-ACHIEVE 2</i>	UPA 45 mg	145	41	145	117	145	67
<i>U-ACHIEVE 2</i>	PLC	72	4	72	26	72	10
<i>UNIFI</i>	UST 6 mg/kg	147	27	147	98	147	49
<i>UNIFI</i>	PLC	151	15	151	54	151	32
<i>SELECTION</i>	FIL 200 mg	245	60	245	163	245	83
<i>SELECTION</i>	PLC	137	17	137	64	137	28
<i>TRUE NORTH</i>	OZA 0,92 mg	299	66	299	157	299	97
<i>TRUE NORTH</i>	PLC	151	10	151	44	151	18

Tabela 70.
Dane wejściowe dla skuteczności, populacja *bio-exposed* – indukcja

Badanie	Interwencja	Remisja kliniczna		Odpowiedź kliniczna		Poprawa endoskopowa	
		N	n	N	n	N	n
<i>GEMINI 1</i>	WED 300 mg	82	8	82	32	82	25
<i>GEMINI 1</i>	PLC	63	2	63	13	63	13

Badanie	Interwencja	Remisja kliniczna		Odpowiedź kliniczna		Poprawa endoskopowa	
		N	n	N	n	N	n
<i>NCT02039505</i>	WED 300 mg	85	8	85	23	85	22
<i>NCT02039505</i>	PLC	41	4	41	12	41	12
<i>OCTAVE 1</i>	TOF 10 mg	254	32	254	138	254	61
<i>OCTAVE 1</i>	PLC	65	1	65	12	65	4
<i>OCTAVE 2</i>	TOF 10 mg	234	28	234	116	234	51
<i>OCTAVE 2</i>	PLC	65	0	65	17	65	4
<i>U-ACCOMPLISH</i>	UPA 45 mg	175	39	175	125	175	65
<i>U-ACCOMPLISH</i>	PLC	93	1	93	15	93	5
<i>U-ACHIEVE 2</i>	UPA 45 mg	174	32	174	118	174	49
<i>U-ACHIEVE 2</i>	PLC	82	0	82	11	82	1
<i>UNIFI</i>	UST 6 mg/kg	175	23	166	95	166	35
<i>UNIFI</i>	PLC	168	2	161	44	161	11
<i>SELECTION</i>	FIL 200 mg	262	25	262	139	262	45
<i>SELECTION</i>	PLC	142	6	142	25	142	11
<i>TRUE NORTH</i>	OZA 0,92 mg	130	13	130	48	130	20
<i>TRUE NORTH</i>	PLC	65	3	65	12	65	7

8.3. Dane wejściowe do NMA – skuteczność, leczenie podtrzymujące

Tabela 71.

Dane wejściowe dla skuteczności, populacja *bio-naïve* – leczenie podtrzymujące

Badanie	interwencja	Remisja kliniczna		Odpowiedź kliniczna		Poprawa endoskopowa	
		N	n	N	n	N	n
<i>ACT-1</i>	INF 10 mg	75	24	75	45	b/d	b/d
<i>ACT-1</i>	INF 5 mg	84	26	84	47	b/d	b/d
<i>ACT-1</i>	PLC	45	11	45	17	b/d	b/d
<i>GEMINI 1</i>	WED 300 mg Q4W	73	35	73	41	73	44
<i>GEMINI 1</i>	WED 300 mg Q8W	72	33	72	47	72	43
<i>GEMINI 1</i>	PLC	79	15	79	21	79	19
<i>NCT02039505</i>	WED 300 mg Q8W	24	13	24	16	24	15
<i>NCT02039505</i>	PLC	28	10	28	10	28	10
<i>OCTAVE Sustain</i>	TOF 10 mg	104	46	104	67	104	53
<i>OCTAVE Sustain</i>	TOF 5 mg	115	48	115	65	115	49
<i>OCTAVE Sustain</i>	PLC	109	12	109	27	109	15
<i>U-ACHIEVE 3</i>	UPA 15 mg	75	30	75	49	75	39
<i>U-ACHIEVE 3</i>	UPA 30 mg	77	37	77	62	77	52
<i>U-ACHIEVE 3</i>	PLC	65	12	65	19	65	15
<i>UNIFI</i>	UST 90 mg Q12W	95	45	95	73	95	52
<i>UNIFI</i>	UST 90 mg Q8W	79	40	79	61	79	46
<i>UNIFI</i>	PLC	84	27	84	44	84	30

Badanie	interwencja	Remisja kliniczna		Odpowiedź kliniczna		Poprawa endoskopowa	
		N	n	N	n	N	n
VISIBLE 1	WED 300 mg Q8W	32	17	b/d	b/d	b/d	b/d
VISIBLE 1	PLC	37	7	b/d	b/d	b/d	b/d
SELECTION	FIL 200 mg	107	49	107	80	107	57
SELECTION	PLC	108	16	108	50	108	23
TRUE NORTH	OZA 0,92 mg	154	63	154	96	154	77
TRUE NORTH	PLC	158	35	158	76	158	48

Tabela 72.

Dane wejściowe dla skuteczności, populacja *bio-exposed* – leczenie podtrzymujące

Badanie	Interwencja	Remisja kliniczna		Odpowiedź kliniczna		Poprawa endoskopowa	
		N	n	N	n	N	n
GEMINI 1	WED 300 mg Q4W	40	14	40	17	40	19
GEMINI 1	WED 300 mg Q8W	43	16	43	20	43	18
GEMINI 1	PLC	38	2	38	6	38	3
NCT02039505	WED 300 mg Q8W	17	10	17	11	17	11
NCT02039505	PLC	14	3	14	5	14	4
OCTAVE Sustain	TOF 10 mg	93	34	93	55	93	37
OCTAVE Sustain	TOF 5 mg	83	20	83	37	83	25
OCTAVE Sustain	PLC	89	10	89	13	89	11

Badanie	Interwencja	Remisja kliniczna		Odpowiedź kliniczna		Poprawa endoskopowa	
		N	n	N	n	N	n
<i>U-ACHIEVE 3</i>	UPA 15 mg	73	30	73	43	73	33
<i>U-ACHIEVE 3</i>	UPA 30 mg	77	36	77	54	77	43
<i>U-ACHIEVE 3</i>	PLC	84	4	84	14	84	7
<i>UNIFI</i>	UST 90 mg Q12W	77	21	70	39	70	18
<i>UNIFI</i>	UST 90 mg Q8W	97	37	91	59	91	41
<i>UNIFI</i>	PLC	91	15	88	34	88	20
<i>VISIBLE 1</i>	WED 300 mg Q8W	22	6	b/d	b/d	b/d	b/d
<i>VISIBLE 1</i>	PLC	19	1	b/d	b/d	b/d	b/d
<i>SELECTION</i>	FIL 200 mg	92	20	92	53	92	24
<i>SELECTION</i>	PLC	79	5	79	17	79	9
<i>TRUE NORTH</i>	OZA 0,92 mg	76	22	76	42	76	28
<i>TRUE NORTH</i>	PLC	69	7	69	17	69	12

8.4. Dane wejściowe do NMA – bezpieczeństwo

Tabela 73.

Dane wejściowe dla bezpieczeństwa – indukcja

Badanie	Interwencja	N	Zdarzenia niepożądane ogółem, n	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, n	Ciężkie zdarzenia niepożądane, n	Ciężkie zakażenia, n
<i>ACT-1</i>	INF 10 mg	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
<i>ACT-1</i>	INF 5 mg	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d

Badanie	Interwencja	N	Zdarzenia niepożądane ogółem, n	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, n	Ciężkie zdarzenia niepożądane, n	Ciężkie zakażenia, n
<i>ACT-1</i>	PLC	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
<i>ACT-2</i>	INF 10 mg	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
<i>ACT-2</i>	INF 5 mg	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
<i>ACT-2</i>	PLC	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
<i>GEMINI 1</i>	WED 300 mg	225	90	0	5	1
<i>GEMINI 1</i>	PLC	149	63	4	10	3
<i>Japic CTI-060298</i>	INF 5 mg	104	85	5	9	1
<i>Japic CTI-060298</i>	PLC	104	86	8	13	2
<i>Jiang 2015</i>	INF 5 mg	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
<i>Jiang 2015</i>	PLC	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
<i>NCT01551290</i>	INF 5 mg	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
<i>NCT01551290</i>	PLC	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
<i>NCT02039505</i>	WED 300 mg	164	82	8	10	1
<i>NCT02039505</i>	PLC	82	43	2	4	2
<i>OCTAVE 1</i>	TOF 10 mg	476	269	18	16	6
<i>OCTAVE 1</i>	PLC	122	73	2	5	0
<i>OCTAVE 2</i>	TOF 10 mg	429	232	17	18	1
<i>OCTAVE 2</i>	PLC	112	59	8	9	0
<i>U-ACCOMPLISH</i>	UPA 45 mg	344	182	6	11	2
<i>U-ACCOMPLISH</i>	PLC	177	70	9	8	1
<i>U-ACHIEVE 2</i>	UPA 45 mg	319	180	6	8	5

Badanie	Interwencja	N	Zdarzenia niepożądane ogółem, n	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, n	Ciężkie zdarzenia niepożądane, n	Ciężkie zakażenia, n
<i>U-ACHIEVE 2</i>	PLC	155	93	14	9	2
<i>UNIFI</i>	UST 6 mg/kg	320	162	b/d	11	1
<i>UNIFI</i>	PLC	319	153	b/d	22	5
<i>SELECTION</i>	FIL 200 mg	507	272	23	22	3
<i>SELECTION</i>	PLC	279	157	14	13	3
<i>TRUE NORTH</i>	OZA 0,92 mg	429	172	14	17	4
<i>TRUE NORTH</i>	PLC	507	272	23	22	3

Tabela 74.

Dane wejściowe dla bezpieczeństwa – leczenie podtrzymujące

Badanie	Interwencja	N	Zdarzenia niepożądane ogółem, n	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, n	Ciężkie zdarzenia niepożądane, n	Ciężkie zakażenia, n
<i>ACT-1</i>	INF 10 mg	122	111	11	29	8
<i>ACT-1</i>	INF 5 mg	121	106	10	26	3
<i>ACT-1</i>	PLC	121	103	11	31	5
<i>GEMINI 1</i>	WED 300 mg Q4W	125	101	6	11	2
<i>GEMINI 1</i>	WED 300 mg Q8W	122	100	7	10	3
<i>GEMINI 1</i>	PLC	126	106	15	20	4
<i>NCT02039505</i>	WED 300 mg Q8W	41	36	2	4	1

Badanie	Interwencja	N	Zdarzenia niepożądane ogółem, n	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, n	Ciężkie zdarzenia niepożądane, n	Ciężkie zakażenia, n
<i>NCT02039505</i>	PLC	42	33	6	3	1
<i>OCTAVE</i>	TOF 10 mg	196	156	19	11	1
<i>OCTAVE</i>	TOF 5 mg	198	143	18	10	2
<i>OCTAVE</i>	PLC	198	149	37	13	2
<i>U-ACHIEVE 3</i>	UPA 15 mg	148	115	6	10	5
<i>U-ACHIEVE 3</i>	UPA 30 mg	154	121	10	9	4
<i>U-ACHIEVE 3</i>	PLC	149	113	17	19	6
<i>UNIFI</i>	UST 90 mg Q12W	172	119	9	13	6
<i>UNIFI</i>	UST 90 mg Q8W	176	136	5	15	3
<i>UNIFI</i>	PLC	175	138	20	17	4
<i>VISIBLE 1</i>	WED 300 mg Q8W	54	41	2	7	b/d
<i>VISIBLE 1</i>	PLC	56	43	5	6	b/d
<i>SELECTION</i>	FIL 200 mg	202	135	7	9	2
<i>SELECTION</i>	PLC	190	119	6	7	2
<i>TRUE NORTH</i>	OZA 0,92 mg	230	113	3	12	2
<i>TRUE NORTH</i>	PLC	227	83	6	18	4

8.5. Skumulowane wyniki dla remisji klinicznej-odpowiedzi klinicznej oraz odpowiedzi klinicznej-poprawy endoskopowej

Rysunek 22.

Wyniki skuteczności obejmujące okres leczenia podtrzymującego skorygowane względem odpowiedzi klinicznej uzyskanej w okresie leczenia indukcyjnego w populacji ITT

Setting	Treatment	Induction		Clinical Response			Clinical Remission			Endoscopic Improvement		
		(Response)	Maintenance	Median	Low	High	Median	Low	High	Median	Low	High
Bio-naïve population	Upadacitinib	45 mg QD	30 mg QD	66.7%	44.9%	79.7%	40.6%	15.8%	65.9%	55.0%	28.8%	73.5%
	Upadacitinib	45 mg QD	15 mg QD	56.6%	30.5%	74.4%	34.1%	11.9%	61.4%	43.1%	18.3%	66.5%
	Tofacitinib	10 mg BID	10 mg BID	47.1%	26.8%	63.3%	39.0%	17.6%	58.6%	42.7%	22.1%	60.5%
	Tofacitinib	10 mg BID	5 mg BID	43.0%	22.3%	60.6%	37.5%	16.5%	57.6%	38.0%	17.7%	57.3%
	Filgotinib	200 mg QD	200 mg QD	41.9%	20.4%	61.8%	35.6%	14.7%	57.8%	37.2%	16.7%	58.1%
	Ustekinumab	6 mg/kg ¹	90 mg Q8W	41.7%	19.6%	62.1%	23.5%	7.8%	47.2%	29.7%	11.6%	52.5%
	Ustekinumab	6 mg/kg ¹	90 mg Q12W	41.3%	19.3%	61.7%	21.5%	7.1%	45.1%	27.4%	10.4%	50.2%
	Vedolizumab	300 mg ²	300 mg Q8W	38.3%	20.8%	55.2%	25.0%	11.1%	43.0%	30.5%	14.4%	48.3%
	Infliximab	10 mg/kg ²	10 mg/kg Q8W	37.4%	15.8%	58.3%	17.7%	5.0%	41.8%	NA	NA	NA
	Infliximab	5 mg/kg ²	5 mg/kg Q8W	34.9%	14.1%	56.0%	17.2%	4.9%	40.7%	NA	NA	NA
	Vedolizumab	300 mg ²	300 mg Q4W	34.6%	16.5%	52.8%	26.4%	10.5%	46.0%	31.7%	14.3%	50.1%
	Golimumab	200/100 mg ³	100 mg Q4W	30.6%	14.7%	48.6%	21.9%	9.0%	41.1%	25.2%	11.5%	43.4%
	Golimumab	200/100 mg ³	50 mg Q4W	28.0%	12.3%	46.7%	18.8%	6.8%	38.2%	22.5%	9.2%	41.3%
	Filgotinib	100 mg QD	100 mg QD	26.7%	10.3%	47.7%	18.5%	5.8%	40.4%	19.7%	6.7%	40.4%
	Ozanimod	0.92 mg ⁴	0.92 mg QD	26.2%	10.7%	45.6%	20.2%	7.2%	39.9%	22.6%	8.8%	41.7%
Adalimumab	160/80 mg ⁵	40 mg Q2W	22.6%	8.1%	42.5%	12.2%	3.5%	30.9%	NA	NA	NA	
PBO			12.7%	5.6%	23.3%	7.2%	3.1%	14.5%	8.7%	4.0%	16.7%	
Bio-exposed population	Upadacitinib	45 mg QD	30 mg QD	59.8%	39.0%	76.3%	51.0%	26.0%	73.5%	54.1%	30.8%	73.9%
	Upadacitinib	45 mg QD	15 mg QD	52.2%	31.0%	70.9%	46.9%	22.3%	71.2%	46.6%	23.5%	69.1%
	Tofacitinib	10 mg BID	10 mg BID	35.4%	18.4%	55.1%	16.1%	6.1%	33.6%	21.7%	8.9%	40.9%
	Filgotinib	200 mg QD	200 mg QD	34.1%	16.4%	54.8%	17.7%	5.8%	40.5%	18.0%	6.5%	38.6%
	Tofacitinib	10 mg BID	5 mg BID	28.7%	13.6%	48.3%	10.3%	3.5%	24.8%	16.6%	6.2%	34.7%
	Ustekinumab	6 mg/kg ¹	90 mg Q8W	22.0%	9.3%	40.4%	11.6%	4.1%	26.3%	15.0%	5.6%	31.6%
	Ozanimod	0.92 mg ⁴	0.92 mg QD	21.0%	8.0%	41.8%	11.2%	3.3%	29.0%	12.6%	4.0%	30.2%
	Ustekinumab	6 mg/kg ¹	90 mg Q12W	17.5%	6.9%	34.7%	7.8%	2.5%	19.7%	7.7%	2.5%	19.5%
	Filgotinib	100 mg QD	100 mg QD	16.2%	6.0%	33.6%	11.2%	3.2%	29.4%	10.2%	3.1%	26.2%
	Vedolizumab	300 mg ²	300 mg Q8W	16.0%	6.3%	32.7%	13.2%	4.7%	29.4%	15.4%	5.6%	32.8%
	Vedolizumab	300 mg ²	300 mg Q4W	15.0%	5.4%	32.1%	12.9%	4.0%	30.5%	17.4%	6.3%	36.2%
	Adalimumab	160/80 mg ⁵	40 mg Q2W	12.1%	3.6%	30.0%	5.8%	1.2%	21.2%	NA	NA	NA
	PBO			4.7%	2.4%	8.5%	1.9%	1.0%	3.7%	2.9%	1.4%	5.7%

† Próbkę wskaźnika bezwzględnego dla odpowiedzi indukcyjnej (na REA, w przypadku bio-naïve i RE w przypadku bio-exposed) pomnożono przez próbkę wskaźników bezwzględnych dla utrzymania skuteczności (na RE), aby uzyskać ITT. Niski wskaźnik wskazuje na niski 95% CrI, podczas gdy wysoki na wyższy 95% CrI; terapie są uporządkowane według malejących wskaźników ITT dla odpowiedzi klinicznej według populacji; 1. dawka i.v. na podstawie masy ciała (około 6 mg/kg) w tygodniu 0.; 2. dawki i.v. w tygodniu 0., 2. i 6.; 3. dawka s.c. 200 mg w tygodniu 0. i 100 mg w tygodniu 2.; 4. doustnie 0,23 mg QD przez 4 dni, 0,46 mg QD przez 3 dni, następnie 0,92 mg QD od 8 dnia; 5. dawka s.c. 160 mg w tygodniu 0. i 80 mg w tygodniu 2., następnie 40 mg Q2W;

8.6. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 75

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

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
<i>A Phase 3 Multicenter, Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects With Ulcerative Colitis</i>	NCT03006068	Aktywne, nie rekrutujące	AbbVie	Wieloośrodkowe, z grupą kontrolną (placebo), nierandomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, fazy III	Ocena długoterminowa bezpieczeństwa i skuteczności UPA u chorych z WZJG.	31.01.2017 r.	28.08.2024 r.
<i>Early therapeutic Response and Predictivity of Long-term Effectiveness of Upadacitinib in Ulcerative Colitis (EUROPE)</i>	NCT05496348	Rekrutujące	AbbVie	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, obserwacyjne, prospektywne	Ocena skuteczności UPA u chorych z WZJG.	20.10.2022 r.	16.08.2027 r.
<i>Prospective Real World Study Of Upadacitinib in Ulcerative Colitis (PROFUNDUS)</i>	NCT05494606	Rekrutujące	AbbVie	Wieloośrodkowe, RWS, obserwacyjne, prospektywne	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności UPA u chorych z umiarkowanym do silnego WZJG.	15.08.2022 r.	20.08.2027 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A Prospective Observational Study for Evaluation of Safety and Effectiveness of Rinvoq in Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis; a Japanese Post-Marketing Study</i>	NCT05791526	Rekrutujące	AbbVie	Obserwacyjne, prospektywne	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności UPA u chorych z WZJG w Japonii.	19.12.2022 r.	30.11.2025 r.

Data ostatniego wyszukiwania:
18.05.2023

8.7. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 76.

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

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1	(ulcerative OR ulcerativa OR ulcerosa OR ulceration OR ulcerous)	276 881	29 802	134 916
#2	(colitis OR colon OR proctocolitis OR coloproctitis OR "procto colitis")	359 310	45 294	369 084
#3	#1 AND #2	61 562	5 729	80 418
#4	("idiopathic Proctocolitis" OR "Colitis Gravis" OR "mucosal colitis" OR UC OR "Inflammatory Bowel Disease" OR IBD)	104 791	11 510	134 831
#5	#3 OR #4	136 136	13 282	163 002
#6	(upadacitinib OR "ABT-494" OR Rinvog OR "abt 494" OR abt494)	343	515	883^
#7	#5 AND #6	51	67^^	115
#8	[embase]/lim	n/d	n/d	64

^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^^w tym w bazie CENTRAL 60, Cochrane Reviews 4, Cochrane Protocols 3

Data wyszukiwania: 08.06.2022 r.

Tabela 77.

Aktualizacja strategii wyszukiwania w bazach Medline, Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – przegląd dla interwencji

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1	(ulcerative OR ulcerativa OR ulcerosa OR ulceration OR ulcerous)	286 289	31 746	142 903
#2	(colitis OR colon OR proctocolitis OR coloproctitis OR "procto colitis")	374 327	48 778	388 397
#3	#1 AND #2	64 959	6 981	86 292
#4	("idiopathic Proctocolitis" OR "Colitis Gravis" OR "mucosal colitis" OR UC OR "Inflammatory Bowel Disease" OR IBD)	113 971	12 702	146 767
#5	#3 OR #4	146 073	15 617	175 915
#6	(upadacitinib OR "ABT-494" OR Rinvog OR "abt 494" OR abt494)	536	665	1 347^
#7	#5 AND #6	92	117^^	215

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#8	[embase]/lim	n/d	n/d	202
#9	May 2022- May 2023	55	61	116

^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^w tym w bazie CENTRAL 109, Cochrane Reviews 5, Cochrane Protocols 3

Data wyszukiwania: 04.05.2023 r.

Tabela 78.

Strategia wyszukiwania w bazach Medline Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – aktualizacja przeglądu wykonanego w dokumencie NMA 2022

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1	(ulcerative OR ulcerosa OR ulceration OR ulcerous)	277 608	29 947	135 448
#2	(colitis OR colon OR proctocolitis OR coloproctitis OR "procto colitis")	360 559	45 554	370 671
#3	#1 AND #2	61 857	5 760	80 783
#4	("idiopathic Proctocolitis" OR "Colitis Gravis" OR "mucosal colitis" OR UC OR "Inflammatory Bowel Disease" OR IBD)	105 559	11 606	135 598
#5	#3 OR #4	136 961	13 386	163 834
#6	("infliximab" OR "cA2" OR "Remicade" OR "Avakine" OR "Inflectra" OR "remsima" OR "revellex" OR "flixabi" OR "Zessly" OR "Renflexis")	234 369	3 325	70 638^
#7	("vedolizumab" OR "entyvio" OR "MLN-02" OR "MLN02" OR "MLN 02" OR LDP-02 OR "LDP 02" OR "MLN0002" OR "MLN-0002" OR "MLN 0002" OR "LDP0002" OR "LDP-0002" OR "LDP 0002")	1 650	520	4 328^
#8	("tofacitinib" OR "xeljanz" OR "tasocitinib" OR "cp690550" OR "cp 690550" OR "cp 690 550" OR "CP 690,550" OR "CP-690550" OR "CP-690,550")	2 365	1 018	5 117^
#9	("ustekinumab" OR "Stelara" OR "CNTO 1275" OR "CNTO-1275" OR "cnto1275" OR "1275, CNTO")	2 744	1 067	6 238^
#10	(#6 OR #7 OR #8 OR #9)	239 390	5 579	81 382
#11	#5 AND #10	6 592	1352^^	13 921
#12	random* OR randomised OR randomized OR RCT	1 580 469	n/d	2 065 244^^^
#13	#11 AND #12	707	n/d	1 761
#14	#12 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	n/d	702 919

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#15	January 2021-current	128	61	146

^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^^w tym w bazie CENTRAL 1250, Cochrane Reviews 80, Cochrane Protocols 18

^^^zastosowano dodatkowo deskryptor pt

^w tym w bazie CENTRAL od 1.01.2021

Data wyszukiwania: 06.07.2022 r.

Tabela 79.

Aktualizacja strategii wyszukiwania w bazach Medline Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – aktualizacja przeglądu wykonanego w dokumencie NMA 2022

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1	(ulcerative OR ulcerosa OR ulceration OR ulcerous)	286 289	31 746	142 903
#2	(colitis OR colon OR proctocolitis OR coloproctitis OR "procto colitis")	374 327	48 778	388 397
#3	#1 AND #2	64 959	6 981	86 292
#4	("idiopathic Proctocolitis" OR "Colitis Gravis" OR "mucosal colitis" OR UC OR "Inflammatory Bowel Disease" OR IBD)	113 971	12 702	146 767
#5	#3 OR #4	146 073	15 617	175 915
#6	("infliximab" OR "cA2" OR "Remicade" OR "Avakine" OR "Inflectra" OR "remsima" OR "revellex" OR "flixabi" OR "Zessly" OR "Renflexis")	240 159	3 451	74 078^
#7	("vedolizumab" OR "entyvio" OR "MLN-02" OR "MLN02" OR "MLN 02" OR LDP-02 OR "LDP 02" OR "MLN0002" OR "MLN-0002" OR "MLN 0002" OR "LDP0002" OR "LDP-0002" OR "LDP 0002")	1 980	570	5 174^
#8	("tofacitinib" OR "xeljanz" OR "tasocitinib" OR "cp690550" OR "cp 690550" OR "cp 690 550" OR "CP 690,550" OR "CP-690550" OR "CP-690,550")	2 801	1 141	6 053^
#9	("ustekinumab" OR "Stelara" OR "CNTO 1275" OR "CNTO-1275" OR "cnto1275" OR "1275, CNTO")	3 109	1 158	7 253^
#10	(#6 OR #7 OR #8 OR #9)	245 991	5940	86 562
#11	#5 AND #10	7 210	1 535^^	15 469
#12	random* OR randomised OR randomized OR RCT	1 668 206	n/d	2 198 616^^^
#13	#11 AND #12	754	n/d	1 944
#14	#13 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	n/d	1 208

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#15	May 2022-current	71	149	171

^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^w tym w bazie CENTRAL 142, Cochrane Reviews 6, Cochrane Protocols 1

^^zastosowano dodatkowo deskryptor pt

^w tym w bazie CENTRAL od 1.01.2021

Data wyszukiwania: 08.06.2023 r.

Tabela 80.

Aktualizacja strategii wyszukiwania w bazach Medline Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – aktualizacja przeglądu wykonanego w dokumencie NMA 2022

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1	(ulcerative OR ulcerosa OR ulceration OR ulcerous)	286 289	31 746	142 903
#2	(colitis OR colon OR proctocolitis OR colorectitis OR "procto colitis")	374 327	48 778	388 397
#3	#1 AND #2	64 959	6 981	86 292
#4	("idiopathic Proctocolitis" OR "Colitis Gravis" OR "mucosal colitis" OR UC OR "Inflammatory Bowel Disease" OR IBD)	113 971	12 702	146 767
#5	#3 OR #4	146 073	15 617	175 915
#6	("ozanimod" OR "zeposia" OR "rpc1063" OR "rcp-1063" OR "rcp 1063")	225	209	574^
#7	(filgotinib OR Jyseleca OR glpg0634)	274	360	661^
#8	(#6 OR #7)	479	566	1 207
#9	#5 AND #8	158	180^^	400
#10	random* OR randomised OR randomized OR RCT	1 668 206	n/d	2 198 616^^^
#11	#9 AND #10	39	n/d	187
#12	#11 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	n/d	143
#13	January 2021-current	23	107	96

^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^w tym w bazie CENTRAL 169, Cochrane Reviews 5, Cochrane Protocols 6

^^zastosowano dodatkowo deskryptor pt

^w tym w bazie CENTRAL od 1.01.2021

Data wyszukiwania: 08.06.2023 r.

8.8. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 81.

Liczba publikacji wyszukiwanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	upadacitinib	100
	Rinvoq	66
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(upadacitinib OR Rinvoq)	1
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	(upadacitinib OR Rinvoq)	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	upadacitinib	50
	Rinvoq	49
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(upadacitinib OR Rinvoq)	68
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(upadacitinib OR Rinvoq)	35
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	upadacynib	0
	Rinvoq	0

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 07.07.2022 r.

Tabela 82.

Liczba publikacji wyszukiwanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych – aktualizacja

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	upadacitinib	138
	Rinvoq	96
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(upadacitinib OR Rinvoq)	1

Baza	Strategia	Wynik
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	(upadacitinib OR Rinvoq)	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	upadacitinib	50
	Rinvoq	49
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(upadacitinib OR Rinvoq)	86
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(upadacitinib OR Rinvoq)	43
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	upadacytynib	2
	Rinvoq	2

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 04.05.2023 r.

8.9. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 83.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Burr 2021</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska	Medline, baza Embase, rejestr badań klinicznych w bazie Cochrane, ClinicalTrials.gov, abstrakty materiałów konferencyjnych ⁷⁶ . Przeszukano również bibliografie włączonych badań. Data przeszukania baz: Medline od 1946 r. do 2 października 2021 r., Embase od 1947 r. do 2 października 2021 r., abstrakty	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii biologicznych i drobnocząsteczkowych w porównaniu ze sobą lub z placebo, pod względem indukcji remisji, poprawy endoskopowej i odpowiedzi klinicznej w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, w stopniu umiarkowanym do ciężkiego.	W ramach przeglądu odnaleziono 28 badań RCT uwzględniających dane zgromadzone dla 12 504 chorych (w tym dla UPA badanie <i>U-ACHIEVE</i> i <i>U-ACCOMPLISH</i>). UPA w dawce 45 mg, w okresie od 6 do 14 tygodnia leczenia osiągnął najlepsze wyniki zarówno dla odpowiedzi klinicznej (RR dla braku odpowiedzi klinicznej w populacji ogółem =0,36; 95% CI: 0,29; 0,43, p=1,00; w populacji chorych nie stosujących wcześniej leczenia inhibitorami TNF-α RR=0,30; 95% CI: 0,23; 0,40, p=1,00; u chorych leczonych wcześniej inhibitorami TNF-α RR= 0,39; 95% CI 0,30; 0,51, p=0,97) oraz w zakresie remisji choroby niezależnie od tego, czy chory stosował uprzednio leczenie inhibitorami TNF-α (RR dla braku osiągnięcia remisji klinicznej w populacji ogółem= 0,73; 95% CI: 0,68; 0,80, p=0,98; w populacji chorych nie stosujących wcześniej leczenia inhibitorami TNF-α RR dla braku osiągnięcia remisji klinicznej = 0,69; 95% CI: 0,61; 0,78, p=0,99; RR niepowodzenia w uzyskaniu remisji klinicznej u chorych leczonych wcześniej inhibitorami TNF-α =0,78; 95% CI: 0,72; 0,85, p=0,99). Pod względem poprawy parametrów endoskopowych UPA osiągnął drugi najlepszy wynik ogółem (RR=0,65; 95% CI: 0,61; 0,70, p=0,93) oraz pierwszy wśród populacji, u której wcześniej nie stosowano terapię inhibitorami TNF-α (RR= 0,58; 95% CI:

⁷⁶ DDW, ang. *Digestive Disease Week* – Tydzień Chorób Przewodu Pokarmowego; ACG, ang. *American College of Gastroenterology* – Amerykańskie Kolegium Gastroenterologii; UEGW, ang. *United European Gastroenterology Week* – Europejski Tydzień Gastroenterologii; APDW, ang. *Asian Pacific Digestive Week* – Tydzień Walki z Chorobami Układu Pokarmowego Azji i Pacyfiku

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		konferencyjne 2001 r. – 2021 r.		<p>0,51; 0,66, p=0,97), a także wśród osób stosujących wcześniej to leczenie (RR= 0,71; 95% CI: 0,65; 0,77, p=1,00).</p> <p>UPA w dawce 45 mg miał również najbardziej korzystny profil bezpieczeństwa wśród analizowanych leków, UPA 45 mg raz na dobę częściej powodował zdarzenia niepożądane niż wszystkie inne leki, z wyjątkiem ADA 80/40 mg; należy jednak zaznaczyć, że w żadnym przypadku prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych nie było większe niż w przypadku PLC.</p> <p>Również wycofanie się z badania z powodu zdarzeń niepożądanych było znacznie mniej prawdopodobne w przypadku stosowania UPA w dawce 45 mg/dobę niż w przypadku PLC (RR dla wycofania zgody na udział w badaniu z powodu zdarzenia niepożądanego = 0,26; 95% CI: 0,12; 0,57, p=0,92).</p> <p>Wśród substancji małowcząsteczkowych, UPA zajmował najwyższe pozycje we wszystkich punktach końcowych, niezależnie od tego, czy chorzy otrzymywali inhibitory TNF-α, czy nie.</p>
<i>Kerschbaumer 2020</i>	<p>Cook: 4/5 (brak predefiniowanych kryteriów włączenia/wykluczenia)</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IB</p> <p>Skala AMSTAR 2: bardzo niska</p>	<p>Medline, baza Embase i Cochrane Library oraz abstrakty konferencyjne⁷⁷</p> <p>Data przeszukania baz: od najwcześniejszej daty zaindeksowania do 12 marca 2019 r.,</p>	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa⁷⁸ terapii inhibitorami JAK w leczeniu chorób zapalnych o podłożu immunologicznym.</p>	<p>W ramach przeglądu ostatecznej, szczegółowej ocenie poddano 85 publikacji, w tym: 72 badania dotyczyły skuteczności oraz bezpieczeństwa farmakoterapii, a 13 badań oceniono jedynie pod względem bezpieczeństwa. Wśród 72 publikacji dla skuteczności i bezpieczeństwa leczenia odnaleziono 6 badań, dotyczących WZJG (w tym dla UPA badania <i>U-ACHIEVE</i> (publikacja <i>Sandborn 2018</i> i <i>Sandborn 2020</i>).</p> <p>Terapia indukcyjna UPA u chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego była analizowana w badaniu fazy II i okazała się skuteczniejsza niż PLC w indukowaniu remisji (0% vs 8,5% vs 14,3% vs 13,5% vs 19,6% dla placebo, UPA 7,5 mg, 15 mg 30 mg lub 45 mg) w tygodniu 8.</p> <p>Inhibitory JAK dopuszczone do obrotu do dnia złożenia niniejszego przeglądu (w tym UPA) wydają się wykazywać podobny profil bezpieczeństwa z podwyższonym</p>

⁷⁷ EULAR, ang. *The European League Against Rheumatism* - Europejska Liga do Walki z Reumatyzmem; ACR, ang. *American College of Rheumatology* – Amerykańskie Kolegium Reumatologii

⁷⁸ dodatkowo do oceny bezpieczeństwa włączono długoterminowe okresy przedłużenia badań

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		abstrakty z ACR do 2018 r.		ryzykiem wystąpienia zakażeń (zwłaszcza półpaśca) i potencjalnym ryzykiem wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowe.
Lasa 2021	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd bardzo niskiej jakości	Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials. Brak ograniczeń językowych. Poszukiwano publikacji opublikowanych między 01.01.1990 r. a 01.07.2021 r. Przeszukano ręcznie bazy danych European Crohn's and Colitis Organization, Digestive Disease Week, and United European Gastroenterology Week od 01.01.2018 r. do 03.07.2021 r.	Porównanie względnej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków biologicznych (INF, ADA, GOL, WED, UST, etrolizumab, filgotynib i UPA) i leków małocząsteczkowych (TOF i OZA) w leczeniu chorych w umiarkowanym do ciężkiego wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.	Do przeglądu włączono 29 badań RCT (w tym dla UPA badania <i>U-ACHIEVE</i> i <i>U-ACCOMPLISH</i>). Upadacetynib był znacząco lepszy od wszystkich innych interwencji (dane o jakości umiarkowanej do wysokiej) i uzyskał najwyższą ocenę pod względem indukcji remisji klinicznej (SUCRA=0,996). Również w przypadku indukcji poprawy endoskopowej UPA był znacząco lepszy od wszystkich innych interwencji (dane o jakości umiarkowanej do wysokiej) i najwyżżej sklasyfikowany w rankingu interwencji (SUCRA=0,999). W NMA (dla badań typu <i>randomised responders</i>) UPA15 mg i UPA 30 mg były znacząco lepsze niż filgotynib 100 mg, UST, GOL i etrolizumab pod względem utrzymania remisji klinicznej (dowody umiarkowanej jakości). Ponadto UPA 30 mg był znacznie lepszy od OZA 1 mg. UPA 30 mg uzyskał najwyższą ocenę pod względem utrzymania remisji klinicznej (SUCRA=0,954). Wśród pośrednich porównań aktywnych terapii, UPA 30 mg był znacząco lepszy od wszystkich innych terapii, z wyjątkiem UPA 15 mg (dowody umiarkowanej jakości), pod względem utrzymania poprawy endoskopowej. UPA 15 mg był znacząco lepszy niż OZA, filgotynib 100 mg, UST, GOL i etrolizumab (dowody umiarkowanej jakości). Dodatkowo UPA 30 mg uzyskał najwyższą ocenę pod względem utrzymania poprawy endoskopowej wśród chorych odpowiadających na leczenie (SUCRA=0,987). W przypadku utrzymania remisji bez steroidów (dla badań typu <i>randomised responders</i>), wszystkie interwencje oprócz filgotynibu 100 mg, GOL i etrolizumabu były znacząco lepsze od PLC w bezpośrednich porównaniach parami. UPA 30 mg i UPA 15 mg były znacząco lepsze niż OZA i GOL (dowody umiarkowanej jakości), ponadto UPA 30 mg był znacząco lepszy niż WED i.v. (dowody umiarkowanej jakości) i etrolizumab (dowody umiarkowanej jakości). Nie zaobserwowano różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych i SAE między aktywnymi interwencjami. UPA uzyskał najwyższą ocenę, jeśli chodzi o występowanie zdarzeń niepożądanych (SUCRA=0,843).

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Ma 2019b	Cook: 4/5 (brak predefiniowanych kryteriów włączenia/wykluczenia) Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska	Medline, baza Embase i Cochrane Library oraz abstrakty konferencyjne ⁷⁹ . Nie zastosoawno ograniczeń językowych. Data przeszukania baz: od powstania bazy do 1 listopada 2018 r.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów JAK w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna i WZJG.	Dodatkowo wszystkie aktywne interwencje były znacząco lepsze od PLC w utrzymaniu odpowiedzi klinicznej oraz utrzymaniu poprawy endoskopowej.
				<p>Do przeglądu systematycznego i metaanalizy włączono łącznie 12 badań RCT, wśród których 7 badań dotyczyło chorych z WZJG (w tym dla UPA badania <i>U-ACHIEVE</i> i <i>CELEST-Induction</i>). Łącznie w badaniach zrandomizowano 2 637 chorych z WZJG.</p> <p><u>Leczenie indukcyjne⁸⁰:</u></p> <p>Leczenie inhibitorem JAK wiązało się zarówno z remisją kliniczną (RR=3,07, 95% CI: 2,03; 4,63, p<0,001, $\chi^2=2,45$, I²=0%) i odpowiedzią kliniczną (RR=1,72, 95% CI: 1,38; 2,13, p<0,001, $\chi^2=8,05$, I²=38%) w porównaniu z PLC. Wiązało się również z większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi endoskopowej (redukcja wyniku Mayo\geq1) (RR=1,44, 95% CI: 1,04; 2,00, p=0,028, $\chi^2=0,74$, I²=0%) remisją endoskopową (wynik Mayo=0/1) (RR=2,43, 95% CI: 1,64; 3,59, p<0,001, $\chi^2=6,81$, I²=27%) i gojenie błony śluzowej (wynik Mayo=0) (RR=5,50, 95% CI: 2,46; 12,32, p<0,001, $\chi^2=0,82$, I²=0%).</p> <p>W porównaniu z nieselektywnymi inhibitorami JAK, filgotynib lub UPA nie wiązał się ze znamiennej poprawą remisji klinicznej (OR=1,06, 95% CI: 0,39;2,88, p=0,90), odpowiedzią kliniczną (OR=1,12, 95% CI: 0,71; 1,77, p=0,57), remisją endoskopową (OR=1,71, 95% CI: 0,49; 5,93, p=0,33) lub gojenia błony śluzowej (OR=0,33, 95% CI: 0,01; 13,24, p=0,41).</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u></p> <p>W badaniach dotyczących WZJG obserwowano zmniejszenie zakażeń wirusem <i>Herpes zoster</i> (RR=0,62, 95% CI: 0,42; 0,91 i RR=0,63, 95% CI: 0,40; 0,99). Leczenie inhibitorem JAK wiązało się ze znacznie zwiększonym ryzykiem zakażenia (RR=1,40, 95% CI: 1,18; 1,67, p<0,001, $\chi^2=2,74$, I²=0%). Najczęściej zgłaszano</p>

⁷⁹ Przegląd dotyczył następujących konferencji: DDW, UEGW oraz ECCO (2013-2018), ang. *Congress of the European Crohn's and Colitis Organization* – Kongresu Europejskiej Organizacji ds. Choroby Leśniowskiego-Crohna i Zapalenia Jelita Grubego

⁸⁰ Przedstawiono jedynie wyniki dla okresu leczenia indukcyjnego ze względu na włączenie do niniejszej publikacji badania *U-ACHIEVE* zawierającego wyniki dla 8 tygodni obserwacji dla dawek UPA zgodnych z *ChPL Rinvoq*[®]

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>zakażenia górnych dróg oddechowych lub zapalenie nosogardzieli. Leczenie inhibitorem JAK było również związane z istotnie niższą częstością wystąpienia pogorszenia NZJ (RR=0,53, 95% CI: 0,42; 0,66, p<0,001, $\chi^2=3,85$, I²=0%), szczególnie w przypadku WZJG (RR=0,48, 95% CI: 0,38; 0,67).</p> <p>Leczenie selektywnym inhibitorem JAK1 nie było związane ze zmniejszeniem częstości występowania zdarzeń niepożądanych (OR=1,11, 95% CI: 0,92; 1,33, p=0,24), SAE (OR=1,40, 95% CI: 0,51; 3,83, p=0,46), przerwania leczenia (OR=1,84, 95% CI: 0,62; 5,43, p=0,23), zakażeń (OR=0,98, 95% CI: 0,57; 1,71, p=0,94) lub pogorszenia NZJ (OR=1,00, 95% CI: 0,14; 7,31, p=0,99) w porównaniu z inhibitorami pan-JAK (na podstawie analizy meta-regresji).</p>
Din 2022	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Przegląd o bardzo niskiej jakości	Baza Medline; Baza Embase i Embase Classic; Baza The Cochrane central register of controlled trials; rejestr clinicaltrials.gov. Dodatkowo przeszukano materiały konferencyjne (Digestive Diseases Week, American College of Gastroenterology, United European Gastroenterology Week oraz American College of Gastroenterology) z lat 2001-2022 w celu identyfikacji	Ocena ryzyka zakażenia wirusem <i>Herpes zoster</i> u chorych z NChZJ leczonych zarejestrowanymi lekami biologicznymi i małocząsteczkowymi.	<p>W ramach przeglądu analizowano 25 badań RCT uwzględniających dane zgromadzone dla 9935 chorych.</p> <p>Terapia inhibitorami JAK najprawdopodobniej zwiększa ryzyko wystąpienia zakażenia wirusem <i>Herpes zoster</i>. Stosowanie UPA w dawce 45 mg (RR=7,89; 95%CI 1,04; 59,59, NNH=83; 95%CI 10; 14,305) istotnie zwiększa ryzyko zakażenia wirusem <i>Herpes zoster</i>.</p> <p>Ryzyko zakażenia wzrasta wraz z większymi dawkami leku (RR przy najniższej dawce=3,16; 95%CI 1,02; 9,84, NNH=265; 95%CI 65; 28,610, RR przy większej dawce=5,91; 95%CI 2,21; 15,82, NNH=117; 95%CI 39; 473), chociaż zwiększone ryzyko zakażenia występuje także przy stosowaniu małych dawek inhibitorów JAK.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		<p>RCT dostępnych jedynie w formie abstraktów konferencyjnych oraz przeprowadzono przeszukanie bibliografii wszystkich kwalifikujących się artykułów.</p> <p>Data przeszukania baz: 04.10.2022 r.</p>		
<p><i>Gialouri 2022</i></p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: Przegląd o niskiej jakości</p>	<p>Baza Pubmed; Baza Embase; Baza The Cochrane Library; Scopus; Web of Science; Data przeszukania baz: 30.03.2022 r.</p>	<p>Ocena częstości występowania zakażenia wirusem <i>Herpes zoster</i> wśród chorych z RZS, ŁZS, ZZSK i WZJG po rozpoczęciu leczenia inhibitorami JAK (tofacytynibem, barycytynibem lub UPA) oraz synteza dostępnych danych dotyczących charakterystyki chorych i leczenia, które mogłyby wesprzeć zarządzanie ryzykiem zakażenia wirusem <i>Herpes zoster</i>.</p>	<p>W ramach przeglądu analizowano łącznie 78 publikacji, w tym 53 badania RCT i 25 badań RWS, z czego 12 analizowanych badań dotyczyło chorych z WZJG.</p> <p>Dostępne są ograniczone dowody ryzyka zakażeń wirusem <i>Herpes zoster</i> u chorych z WZJG leczonych UPA, ponieważ do analizy włączono tylko 1 RCT (z niejasnym ryzykiem błędu systematycznego) oraz nie włączono żadnego badania RWS. Dane z pierwszych 8 tygodni leczenia UPA wykazały częstość występowania zakażeń wirusem <i>Herpes zoster</i> równą 0% dla grup stosujących UPA w dawkach 15 mg i 30 mg oraz 0,8% dla grupy UPA 45 mg.</p> <p>Zwiększone ryzyko wystąpienia zakażenia wirusem <i>Herpes zoster</i> występuje u chorych z RZS i WZJG niż u chorych z ŁZS leczonych tofacytynibem (inhibitorem JAK), szczególnie większymi dawkami lub w skojarzeniu z glikokortykosteroidami.</p> <p>Działania profilaktyczne i monitorowanie chorych leczonych inhibitorami JAK z chorobami zapalnymi o podłożu immunologicznym są niezbędne w codziennej praktyce klinicznej.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<p><i>Panaccione 2023</i></p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Przegląd o niskiej jakości</p>	<p>Baza Medline; Baza Embase; Rejestry badań klinicznych (bez ograniczeń czasowych) Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie według słów kluczowych rocznych sprawozdań z konferencji naukowych (z ostatnich 4 lat) w celu uzyskania dodatkowych dostępnych danych. Przeszukano także bibliografie przeglądów systematycznych i metaanaliz zidentyfikowane podczas przeszukiwania baz danych i bibliografie wybranych kluczowych RCT. Data przeszukania baz: 06.01.2022 r.</p>	<p>Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego i podtrzymującego zaawansowanych terapii w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego aktywnego WZJG.</p>	<p>Do przeglądu włączono 23 badania RCT. UPA w dawce 45 mg wykazuje znacząco większą skuteczność w terapii indukcyjnej w porównaniu z większością innych leków stosowanych w WZJG, a skuteczność UPA 45 mg jest niezależna od wcześniejszej ekspozycji biologicznej. W przypadku wszystkich terapii zaawansowanych w porównaniu z PLC nie było znaczących różnic w występowaniu ciężkich zdarzeń niepożądanych lub ciężkich zakażeń pomiędzy analizowanymi terapiami w porównaniu z PLC. Leczenie indukcyjne UPA w dawce 45 mg i leczenie podtrzymujące UPA w dawce 30 mg może być ogólnie najskuteczniejszym zaawansowanym leczeniem pod względem wywoływania i utrzymywania odpowiedzi klinicznej, remisji klinicznej i poprawy endoskopowej u chorych z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią WZJG, niezależnie od wcześniejszej ekspozycji biologicznej. Profil bezpieczeństwa jest podobny we wszystkich analizowanych zaawansowanych terapiach.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<p><i>Attaubi 2023</i></p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Przegląd o niskiej jakości</p>	<p>Baza Medline; Baza Embase i Embase Classic; Baza The Cochrane central register of controlled trials; Clinicaltrials.gov. Ponadto przeprowadzono przegląd trzech największych baz danych z konferencji (European Crohn's and Colitis Organization, Digestive Disease Week, and United European Gastroenterology Week) w celu uzyskania danych opublikowanych w formie abstraktów konferencyjnych. Dodatkowo przeprowadzono przegląd bibliografii wszystkich kwalifikujących się badań i przeglądów systematycznych.</p>	<p>Porównanie szybkości działania terapii biologicznych i małocząsteczkowych stosowanych w leczeniu WZJG.</p>	<p>Do przeglądu włączono 25 badań RCT, w których udział brało 11 074 chorych. UPA jest znacznie skuteczniejszy od innych stosowanych leków, poza tofacytynibem w indukcji odpowiedzi klinicznej i remisji klinicznej w czasie dwóch tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nie wykazano różnic między UPA a innymi analizowanymi terapiami biologicznymi w analizach wrażliwości częściowej odpowiedzi w skali Mayo lub ustąpienia krwawienia z odbytu w 2. tygodniu leczenia.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		Data przeszukania baz: do 24.08.2022 r.		

8.10. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 84.
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 część 1

Domena* (Możliwe odpowiedzi: tak, nie, częściowo tak, nie ma zastosowania)		Publikacje			
		<i>Burr 2021</i>	<i>Kerschbaumer 2020</i>	<i>Lase 2021</i>	<i>Ma 2019b</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	NIE	TAK	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	NIE	TAK	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	NIE	TAK	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	NIE	TAK	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	NIE ⁸¹	TAK

⁸¹ Ocena oparta jedynie na informacjach z publikacji pełnotekstowej ze względu na brak możliwości odnalezienia suplementu do publikacji

Domena* (Możliwe odpowiedzi: tak, nie, częściowo tak, nie ma zastosowania)		Publikacje			
		<i>Burr 2021</i>	<i>Kerschbaumer 2020</i>	<i>Lase 2021</i>	<i>Ma 2019b</i>
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	TAK	NIE**	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE**	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	n/o	TAK	TAK
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	NIE	n/o	NIE**	TAK
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	TAK	TAK	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	NIE	NIE	TAK	TAK
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	TAK	n/o	TAK	NIE
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczone podkreśleniem

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

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

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

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

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

Tabela 85.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 część 2 – aktualizacja przeglądu

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja			
		<i>Din 2022</i>	<i>Gialouri 2022</i>	<i>Panaccione 2023</i>	<i>Attouabi 2023</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	TAK	TAK	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK	NIE	NIE	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	TAK	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	NIE	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	TAK	TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja			
		Din 2022	Gialouri 2022	Panaccione 2023	Attauabi 2023
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	n/d	TAK	TAK
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	n/d	TAK	TAK
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	NIE	TAK	TAK
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	TAK	n/d	TAK	TAK
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Niska	Niska	Niska

8.11. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

8.11.1. Badanie *U-ACHIEVE 2 i 3* oraz *U-ACCOMPLISH*

<i>U-ACHIEVE 2 i 3, U-ACCOMPLISH (Danese 2022)</i>
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, międzynarodowe, z grupą kontrolną placebo, fazy III⁸²</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, w badaniach <i>U-ACHIEVE 2</i> i <i>U-ACCOMPLISH</i> chorzy zostali losowo przydzieleni do grupy przyjmującej UPA i do grupy przyjmującej PLC w stosunku 2:1. Randomizację stratyfikowano według niepowodzenia leczenia biologicznego w wywiadzie (tak vs nie), stosowania kortykosteroidów (tak vs nie), wyniku w zaadaptowanej skali Mayo (≤ 7 vs > 7), a następnie według liczby terapii biologicznych w wywiadzie (1 vs > 1) dla chorych z niepowodzeniem leczenia biologicznego lub według terapii biologicznej w wywiadzie u chorych bez niepowodzenia leczenia.</p> <p>W badaniu <i>U-ACHIEVE 3</i> chorzy z odpowiedzią na leczenie w badaniach <i>U-ACHIEVE 2</i> i <i>U-ACCOMPLISH</i> zostali losowo przydzieleni do grup przyjmujących UPA i do grupy przyjmującej PLC w stosunku 1:1:1. Randomizację stratyfikowano według niepowodzenia leczenia biologicznego w wywiadzie, remisji klinicznej po badaniach dotyczących okresu indukcji, stosowania kortykosteroidów.</p> <p>Chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie UPA w czasie 16 tyg., w badaniu <i>U-ACHIEVE 3</i> zostali losowo przydzieleni do grup przyjmujących UPA (15 mg/dobę oraz 30 mg/dobę) w stosunku 1:1.</p> <p>Randomizację przeprowadzono za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej z zastosowaniem metody blokowej (rozmiar bloku 3);</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: tak, badacze, personel ośrodka badawczego i chorzy byli zaślepieni na przydział leczenia przez cały okres badania (z wyjątkiem otwartych okresów badań <i>U-ACHIEVE 2</i> i <i>U-ACCOMPLISH</i>). Tabletki upadacytynibu i placebo miały identyczny wygląd;</p> <p>Opis utraty chorych z badania:</p> <p>W badaniu <i>U-ACHIEVE 2</i> spośród 474 uczestników utracono łącznie 32 (6,8%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z grupy UPA 12 (3,8%) z 319 chorych (populacja ITT i dla analiz bezpieczeństwa), w tym: 7 (2,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (0,6%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 1 (0,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, utraty z okresu obserwacji i innych powodów; • z grupy PLC 19 (12,3%) ze 154 chorych⁸³ (populacja ITT), w tym: 9 (5,8%) z powodu braku skuteczności leczenia, 7 (4,5%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (1,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i 1 (0,6%) z innego powodu; <p>W badaniu <i>U-ACCOMPLISH</i> spośród 522 uczestników utracono łącznie 33 (6,3%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z grupy UPA 17 (4,9%) z 345 chorych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ◦ 11 (3,2%) z 341 chorych (populacja ITT)*, w tym 6 (1,8%) z powodu wycofania zgody na udział w , 5 (1,5%) z powodu zdarzeń niepożądanych; • z grupy PLC 16 (9,0%) ze 177 chorych⁸⁴, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ◦ 13 (7,5%) ze 174 chorych (populacja ITT), w tym 5 (2,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, po 4 (2,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i braku skuteczności leczenia;

⁸² badanie składało się z dwóch powtórzonych badań dotyczących okresu indukcji (badanie *U-ACHIEVE 2* i *U-ACCOMPLISH*) oraz badania podtrzymującego (badanie *U-ACHIEVE 3*). W publikacji przedstawiono wyniki jedynie dla badań *U-ACHIEVE 2* oraz *U-ACCOMPLISH*.

⁸³ 1 (0,6%) ze 155 chorych otrzymał PLC, następnie został wykluczony z analiz skuteczności ze względu na znaczące naruszenie zasad.

⁸⁴ 3 (1,7%) ze 177 chorych zostało wykluczonych z analiz skuteczności ze względu na znaczące naruszenie zasad.

U-ACHIEVE 2 i 3, U-ACCOMPLISH (Danese 2022)

W badaniu U-ACHIEVE 3 spośród 451 uczestników utracono łącznie 180 (39,9%) chorych, w tym:

- z grupy UPA 15 mg 49 (33,1%) ze 148 chorych, w tym: 35 (23,6) z powodu braku skuteczności leczenia*, 9 (6,1%) z innych powodów, 4 (2,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych i 1 (0,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;
- z grupy UPA 30 mg 33 (21,4%) ze 154 chorych, w tym: 12 (7,8%) z powodu braku skuteczności leczenia*, 8 (5,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 6 (3,9%) z innych powodów, 4 (2,6%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 1 (0,6%) z powodu utraty z okresu obserwacji, zakażenia COVID-19 i z powodu restrykcji spowodowanych pandemią COVID-19;
- z grupy PLC 98 (65,8%) ze 149 chorych, w tym: 74 (49,7%) z powodu braku skuteczności leczenia*, 14 (9,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 9 (6,0%) z innych powodów i 1 (0,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, U-ACHIEVE 2 i U-ACCOMPLISH: populację ITT zdefiniowano jako wszyscy chorzy zrandomizowani do badania, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, U-ACHIEVE 3: populację ITT zdefiniowano jako wszyscy chorzy włączeni do badania.

Populacja dla analizy bezpieczeństwa w badaniach U-ACHIEVE 2 i U-ACCOMPLISH składała się ze wszystkich randomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia, w badaniu U-ACHIEVE 3 populacja ta obejmowała wszystkich chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leczenia jako część populacji objętej analizą podstawową;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: AbbVie;

Liczba ośrodków:

U-ACHIEVE 2: 199 ośrodków w 39 krajach;

U-ACCOMPLISH: 204 ośrodków w 40 krajach;

U-ACHIEVE 3: 295 ośrodków w 35 krajach;

Okres obserwacji:

U-ACHIEVE 2 i U-ACCOMPLISH: 8 tyg.⁸⁵;

U-ACHIEVE 3: 52 tyg.;

Analiza statystyczna:

dane uzyskane w każdym z badań były analizowane niezależnie.

W celu korekty uwzględniającej liczebność do silnej kontroli ogólnej błędów I rodzaju w każdym z badań, pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe były porównywane między każdą z grup UPA i grupą PLC, stosując metodę wielokrotnych porównań z ustaloną sekwencją (U-ACHIEVE 2, U-ACCOMPLISH) oraz za pomocą iteracji graficznej (U-ACHIEVE 3). W celu uzupełnienia brakujących danych spowodowanych pandemią COVID-19 użyto metodę imputacji danych NRI, obejmującą wielokrotną imputację, dla kategoriycznych punktów końcowych, które analizowano za pomocą metody testu Cochran-Mantel-Haenszela skorygowanego o czynniki stratyfikujące. Chorych, którzy otrzymali leczenie ratunkowe zaklasyfikowano do grupy nieodpowiadającej na leczenie. Dane dla ciągłych punktów końcowych zbierane długoterminowo, w tym zmiany w stężeniu kalprotektyny w kale i hs-CRP były analizowane z za pomocą modelu mieszanego z wielokrotnymi pomiarami. Dane dla ciągłych punktów końcowych zebrane na jednej wizycie analizowano za pomocą kowariancji.

Przeprowadzono analizę punktów końcowych dotyczących skuteczności w podgrupach według cech demograficznych i podstawowej charakterystyki⁸⁶. Różnice w leczeniu pomiędzy każdą z grup UPA a grupą PLC przedstawiono z oszacowaniem punktowym i 95% CI z zastosowaniem normalnego przybliżenia.

U-ACHIEVE 2 i U-ACCOMPLISH: dwustronny poziom istotności równy 0,05.

U-ACHIEVE 3: dwustronny poziom istotności równy 0,025.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

⁸⁵ do 16 tyg. dla chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie.

⁸⁶ płeć, wiek, rasa, stan niepowodzenia leczenia biologicznego, stosowanie kortykosteroidów, ocena w zaadaptowanej skali Mayo, ocena w skali Mayo, leczenie inhibitorami TNF w wywiadzie, terapia biologiczna w wywiadzie, masa ciała, rozległość choroby, czas trwania choroby, CRP o wysokiej czułości.

U-ACHIEVE 2 i 3, U-ACCOMPLISH (Danese 2022)				
POPULACJA ⁸⁷				
Kryteria włączenia:				
<u>Badanie U-ACHIEVE 2 i U-ACCOMPLISH:</u>				
<ul style="list-style-type: none"> wiek 16-75 r.ż.; rozpoznane wrzodziejące zapalenie jelita grubego, przynajmniej 90 dni przed rozpoczęciem badania; aktywna choroba - wynik w zaadaptowanej skali Mayo⁸⁸: 5-9 pkt (w tym 2 lub 3 pkt przyznane za zmiany endoskopowe, ocena centralna); niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na co najmniej jeden z: doustny aminosalicylan, kortykosteroid, immunosupresant lub terapię biologiczną (inliksymabem, adalimumabem, golimumabem, wedolizumabem lub ustekinumabem).⁸⁹ 				
<u>Badanie U-ACHIEVE 3:</u>				
<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź kliniczna w badaniu U-ACHIEVE 2 i U-ACCOMPLISH zdefiniowana w odniesieniu do częściowej skali Mayo jako redukcja wyniku o ≥ 2 pkt i $\geq 30\%$, w porównaniu z punktacją przed rozpoczęciem badania oraz redukcja liczby punktów w domenie krwawień z odbytu ≥ 1 pkt lub bezwzględna ocena krwawień z odbytu równa ≤ 1 pkt w 8 tyg. (lub w 16 tyg. u chorych, u których w czasie 8 tyg. nie zaobserwowano odpowiedzi na leczenie i kontynuowali badanie w grupie UPA 45 mg); odpowiedź kliniczna w fazie IIb badania indukcyjnego; odpowiedź kliniczna na leczenie UPA45 mg/dobę przez 8 tyg. 				
Kryteria wykluczenia:				
<u>Badanie U-ACHIEVE 2 i U-ACCOMPLISH:</u>				
<ul style="list-style-type: none"> rozpoznana choroba Leśniowskiego-Crohna lub nieokreślone zapalenie jelita grubego; wrzodziejące zapalenie jelita grubego ograniczone do odbytnicy; piorunujące zapalenia jelit grubego; ostre rozdęcie okrężnicy; ekspozycja na inhibitory JAK w wywiadzie; aktywne zakażenie. 				
<u>Badanie U-ACHIEVE 3:</u>				
<ul style="list-style-type: none"> brak odpowiedzi na leczenie w czasie 16 tyg. w badaniach U-ACHIEVE 2 i U-ACCOMPLISH. 				
Dane demograficzne (populacja ITT; badanie dotyczące leczenia indukcyjnego)				
Parametr	U-ACHIEVE 2		U-ACCOMPLISH	
	UPA 45 mg	PLC	UPA 45 mg	PLC
Liczba chorych	319	154	341	174
Mężczyźni, n (%)	198 (62,1)	97 (63,0)	214 (62,8)	107 (61,5)
Wiek, mediana (IQR)	43,0 (23,0)	44,5 (23,0)	40,0 (24,0)	42,0 (24,0)

⁸⁷ Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia przedstawiono w suplemencie do publikacji, poniżej przedstawiono kryteria zawarte w publikacji.

⁸⁸ Skala Mayo służy do oceny aktywności WZJG. W skali tej oceniane są cztery domeny: częstość wypróżnień, krwawienie z jelita grubego, endoskopowy obraz błony śluzowej jelita grubego i ogólna ocena lekarska, która jest wynikiem badania przedmiotowego. W każdej z domen przyznawane jest od 0 do 3 pkt. Maksymalny wynik możliwy do uzyskania to 12 pkt. Zaadaptowana skala Mayo nie uwzględniała ogólnej oceny lekarskiej, dlatego też maksymalny wynik możliwy do uzyskania wynosił 9 pkt.

⁸⁹ Chorzy z co najmniej trzykrotnym niepowodzeniem leczenia biologicznego stanowili <30% populacji z niepowodzeniem leczenia. Natomiast chorzy, którzy przerwali leczenie biologiczne z innych powodów, a czas terapii był krótszy niż rok, stanowili <20% populacji bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia. U chorych leczonych wedolizumabem lub inhibitorami TNF wymagany był 8 tygodniowy okres wymywania, a w przypadku ustekinumabu – 12 tygodniowy okres wymywania przed rozpoczęciem badania.

U-ACHIEVE 2 i 3, U-ACCOMPLISH (Danese 2022)					
Rasa, n (%)	Biała	206 (64,6)	100 (64,9)	234 (68,6)	124 (71,3)
	Czarna oraz Afroamerykanie	12 (3,8)	4 (2,6)	11 (3,2)	6 (3,4)
	Azjaci	95 (29,8)	46 (29,9)	94 (27,6)	41 (23,6)
	Indianie pochodzenia amerykańskiego oraz chorzy pochodzący z Alaski	0 (0,0)	2 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Rdzenni mieszkańcy wysp Pacyfiku oraz Hawajskich	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Rasa mieszana	5 (1,6)	2 (1,3)	2 (0,6)	1 (0,6)
Masa ciała, mediana (IQR) [kg]		69,3 (24,6)	70,0 (26,5)	71,2 (21,4)	71,5 (24,3)
Czas trwania choroby, mediana (IQR)[lata]		6,6 (9,6)	6,0 (10,0)	5,6 (7,5)	4,9 (7,4)
Postać WZJG, n (%)	Lewostronna	158 (49,5)	74 (48,0)	164 (48,1)	88 (50,6)
	Rozległa /pancolitis	161 (50,5)	80 (51,9)	176 (51,6)	86 (49,4)
Stężenie kalprotektyny w kale, mediana (IQR) [mg/kg]		1780 (3728)	1902 (2651)	1655 (2415)	1540 (2507)
Stężenie CRP o wysokiej czułości, mediana (IQR) [mg/l]		4,1 (8,1)	4,7 (12,5)	3,8 (8,0)	4,7 (10,0)
Stosowanie leków immunosupresyjnych (MTX), n (%)		2 (0,6)	3 (1,9)	1 (0,3)	3 (1,7)
Stosowanie aminosalicylanów, n (%)		220 (69,0)	103 (66,9)	233 (68,3)	120 (69,0)
Stosowanie kortykosteroidów	TAK, n (%)	124 (38,9)	61 (39,6)	120 (35,2)	72 (41,4)
	Dawka początkowa, mediana**, mediana (IQR) [mg]	20,0 (12,5)	20,0 (10,0)	20,0 (15,0)	20,0 (15,0)
Niepowodzenie stosowania poprzedniej terapii biologicznej, n (%)	TAK	168 (52,7)	78 (50,6)	172 (50,4)	89 (51,1)
	NIE	151 (47,3)	76 (49,4)	169 (49,6)	85 (48,9)
Liczba poprzednio stosowanych terapii biologicznych, n (%)	1	64 (20,1)	29 (18,8)	64 (18,8)	39 (22,4)
	2	64 (20,1)	31 (20,1)	67 (19,7)	36 (20,7)
	3	35 (11,0)	18 (11,7)	34 (10,0)	15 (8,6)
	≥4	11 (3,4)	4 (2,6)	8 (2,3)	3 (1,7)
Wynik w skali Mayo	≤7, n (%)	195 (61,1)	94 (61,0)	205 (60,1)	103 (59,2)
	>7, n (%)	123 (38,6)	60 (39,0)	135 (39,6)	71 (40,8)

U-ACHIEVE 2 i 3, U-ACCOMPLISH (Danese 2022)					
	Średnia (SD)	7,0 (1,2)	7,0 (1,2)	7,0 (1,2)	7,0 (1,2)
Wynik badania endoskopowego	3, n (%)	223 (69,9)	104 (67,5)	233 (68,3)	121 (69,5)
	Średnia (SD)	2,7 (0,46)	2,7 (0,47)	2,7 (0,47)	2,7 (0,46)
Dane demograficzne (populacja ITT; badanie dotyczące leczenia podtrzymującego)					
Parametr	U-ACHIEVE 3				
	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PLC		
Liczba chorych	148	154	149		
Mężczyźni, n (%)	95 (64,2)	86 (55,8)	85 (57,0)		
Wiek, mediana (IQR)	40,0 (22,0)	41,0 (7,0)	40,0 (21,0)		
Rasa, n (%)	Biała	97 (65,5)	101 (65,6)	93 (62,4)	
	Czarna oraz Afroamerykanie	7 (4,7)	3 (1,9)	6 (4,0)	
	Azjaci	44 (29,7)	48 (31,2)	42 (28,2)	
	Indianie pochodzenia amerykańskiego oraz chorzy pochodzący z Alaski	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Rdzenni mieszkańcy wysp Pacyfiku oraz Hawajskich	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,7)	
	Rasa mieszana	0 (0,0)	1 (0,6)	7 (4,7)	
Masa ciała, mediana [kg]	71,5 (25,6)	68,8 (29,0)	70,0 (21,2)		
Czas trwania choroby, mediana [lata]	6,4 (10,6)	6,0 (9,7)	6,2 (8,6)		
Postać WZJG, n (%)	Lewostronna	66 (44,6)	68 (44,2)	79 (53,0)	
	Rozległa/pancolitis	82 (55,4)	86 (55,8)	70 (47,0)	
Stężenie kalprotektyny w kale, mediana (IQR) [mg/kg]	1718 (2502,0)	1465 (1750,0)	1991 (3193,0)		
Stężenie CRP o wysokiej czułości, mediana (IQR) [mg/l]	3,8 (10,0)	4,1 (7,1)	4,3 (8,0)		
Stosowanie leków immunosupresyjnych (MTX), n (%)	1 (0,7)	1 (0,6)	0 (0,0)		
Stosowanie aminosalicylanów, n (%)	99 (66,9)	106 (68,8)	99 (66,4)		
Stosowanie kortykosteroidów	TAK, n (%)	55 (37,2)	57 (37,0)	60 (40,3)	
	Dawka początkowa, mediana**, mediana (IQR) [mg]	15,0 (15,0)	20,0 (10,0)	15,0 (10,0)	
Niepowodzenie stosowania poprzedniej	TAK	71 (48,0)	73 (47,4)	81 (54,4)	
	NIE	77 (52,0)	81 (52,6)	68 (45,6)	

U-ACHIEVE 2 i 3, U-ACCOMPLISH (Danese 2022)				
terapii biologicznej, n (%)				
Liczba poprzednio stosowanych terapii biologicznych, n (%)	1	30 (20,3)	34 (22,1)	30 (20,1)
	2	32 (21,6)	24 (15,6)	34 (22,8)
	3	10 (6,8)	16 (10,4)	16 (10,7)
	≥4	1 (0,7)	3 (1,9)	4 (2,7)
Wynik w skali Mayo	≤7, n (%)	89 (60,1)	88 (57,1)	87 (58,4)
	>7, n (%)	59 (39,9)	64 (41,6)	62 (41,6)
	Średnia (SD)	7,0 (1,2)	7,1 (1,3)	7,0 (1,2)
Wynik badania endoskopowego	3, n (%)	100 (67,6) ⁹⁰	108 (70,1)	98 (65,8)
	Średnia (SD)	2,7 (0,47)	2,7 (0,48)	2,7 (0,48)
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: U-ACHIEVE 2 i U-ACCOMPLISH: UPA 45 mg p.o., raz na dobę, codziennie przez 8 tyg.⁹¹; U-ACHIEVE 3: UPA 15 mg lub UPA 30 mg, p.o. raz na dobę, codziennie. Interwencja kontrolna: U-ACHIEVE 2, U-ACCOMPLISH i U-ACHIEVE 3: PLC p.o., raz na dobę, codziennie. Leczenie wspomagające: U-ACHIEVE 2 i U-ACCOMPLISH: dozwolone leki wspomagające leczenie WZJG obejmowały doustne aminosalicylany, kortykosteroidy (≤30 mg/d prednizonu lub jego odpowiednika), antybiotyki i metotreksat, podawane w stałych dawkach przez cały okres badania. Stosowanie innych leków biologicznych i immunosupresyjnych było zabronione w czasie trwania badania. U-ACHIEVE 3: dawka kortykosteroidów była zmniejszana zgodnie z ustalonym schematem lub według uznania badacza. Schemat zmniejszania dawki kortykosteroidów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • doustny prednizon (lub odpowiednik): <ul style="list-style-type: none"> ○ >10 mg/d zmniejszane o 5mg/d/tydz.; ○ ≤10 mg/d zmniejszane o 2,5 mg/d/tydz.; • doustny budezonid: ≤9 mg/d zmniejszane o 3 mg/d/tydz.; • doustny budezonid multimarix i beklometazon – przerwanie stosowania. <p>W przypadku pogorszenia się choroby podczas zmniejszania dawki kortykosteroidów, badacz może zwiększyć dawkę. W badaniu U-ACHIEVE 3 dozwolona terapia ratunkowa nasilonego WZJG obejmowała aminosalicylany, kortykosteroidy, antybiotyki i metotreksat, podawane według uznania badacza.</p>				

⁹⁰ W publikacji podano 66%, przyczyna rozbieżności nieznana

⁹¹ Chorzy, u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie w czasie 8 tyg., zostali włączeni do badania U-ACHIEVE 3. Chorych, u których nie zaobserwowano odpowiedzi na leczenie w 8 tyg., kontynuowali badanie otwarte przed dodatkowe 8 tyg. Chorzy, u których zaobserwowano odpowiedź w 16 tyg. zostali włączeni do badania U-ACHIEVE 3.

U-ACHIEVE 2 i 3, U-ACCOMPLISH (Danese 2022)
PUNKTY KOŃCOWE
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- remisja kliniczna;
- poprawa endoskopowa;
- remisja endoskopowa;
- odpowiedź kliniczna (wg 2- i 3-składnikowej skali Mayo);
- histologiczno-endoskopowa poprawa stanu śluzówki;
- brak parcia na stolec;
- brak bólu brzucha;
- poprawa histologiczna;
- wygojenie błony śluzowej;
- jakość życia: zmiana od wartości początkowej w punktacji FACIT-F; zmiana od wartości początkowej w punktacji IBDQ;
- utrzymanie remisji klinicznej;
- utrzymanie poprawy endoskopowej;
- zmiana wyniku hs-CRP względem wartości wyjściowej;
- kalprotektyna w kale;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- brak.

8.11.2. Badanie U-ACHIEVE 1

U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020, Ghosh 2021)
METODYKA

Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie, z kontrolą placebo, fazy IIb

W publikacji Sandborn 2020 przedstawiono wyniki z badania 1, które składało się dodatkowo z dwóch części⁹²

Opis metody randomizacji: tak, w pierwszym etapie badania 1 chorzy zostali losowo przydzieleni do grupy przyjmującej placebo (PLC) lub grup przyjmujących upadacytynib (UPA) w różnych dawkach (7,5 mg, 15 mg, 30 mg, 45 mg) w stosunku 1:1:1:1. W drugim etapie badania 1 chorzy zostali losowo przydzieleni do grup przyjmujących UPA w dawce 30 mg lub 45 mg w stosunku 1:1, niezależnie od przydziału w pierwszej części badania. Randomizacja została przeprowadzona centralnie z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej, ze stratyfikacją na podstawie stosowania leków biologicznych w wywiadzie, stosowania kortykosteroidów, wyniku w zaadaptowanej skali Mayo (≤ 7 vs >7);

Zaślepienie: podwójne;

Opis metody zaślepienia: chorzy, badacze i sponsor byli zaślepieni na etapie przydziału do leczenia. Dodatkowo zaślepiena była komisja oceniająca sercowo-naczyniowe i zakrzepowo-zatorowe zdarzenia niepożądane oraz osoba oceniająca badania endoskopowe;

Opis utraty chorych z badania: tak,

Część 1 badania 1:

spośród 250 chorych biorących udział w badaniu utracono łącznie 23 (9,2%) chorych, w tym:

- w grupie UPA 7,5 mg utracono łącznie 2 (4,3%) spośród 47 chorych, w tym po 1 (2,1%) chorym z powodu zdarzeń niepożądanych i braku skuteczności leczenia;
- w grupie UPA 15 mg utracono łącznie 4 (8,2%) spośród 49 chorych, w tym 2 (4,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (2,0%) z powodu braku skuteczności leczenia i 1 (2,0%) z innego powodu;
- w grupie UPA 30 mg utracono łącznie 6 (11,5%) spośród 52 chorych, w tym 4 (7,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (1,9%) z powodu braku skuteczności leczenia i 1 (1,9%) z innego powodu;

⁹² U-ACHIEVE obejmuje 3 badania: badanie indukcyjne fazy IIb z ustalaniem dawki (badanie 1), badanie indukcyjne fazy III potwierdzające dawkę (badanie 2) oraz badanie fazy III dotyczące leczenia podtrzymującego (badanie 3)

U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020, Ghosh 2021)

- w grupie UPA 45 mg utracono łącznie 6 (10,7%) spośród 56 chorych, w tym 4 (7,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych i 2 (3,6%) z powodu braku skuteczności leczenia;
- w grupie PLC utracono łącznie 5 (10,9%) spośród 46 chorych, w tym 3 (6,5%) z powodu zdarzeń niepożądanych i 2 (4,3%) z powodu braku skuteczności leczenia;

Skala Jadad: 5/5, brak opisu metody zaślepienia;

Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla populacji ITT. Populację ITT zdefiniowano jako wszystkich chorych zrandomizowanych do badania, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich chorych, którzy w badaniu otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku i przedstawiono jako proporcje uczestników;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: AbbVie;

Liczba ośrodków: 142 ośrodki w 28 krajach;

Okres obserwacji: 8 tyg. (badanie U-ACHIEVE trwało od października 2016 do kwietnia 2018, po zakończeniu badania okres obserwacji wyniósł 30 dni);

Analiza statystyczna: W odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego (remisji klinicznej) oszacowano, że próba obejmująca 250 chorych jest wystarczająca, zapewniłoby to średnią moc statystyczną na poziomie 68% dla dwustronnego poziomu istotności wynoszącego 5% w celu scharakteryzowania zależności dawka – odpowiedź dla upadacytynibu.

Do analizy statystycznej wybranych punktów końcowych (remisja kliniczna wg zaadaptowanej skali Mayo, poprawa endoskopowa) i ogólnych zależności dawka – odpowiedź pomiędzy wieloma dawkami leku a placebo wykorzystano metodę porównań wielokrotnych i modelowania (MCP-Mod, ang. *Multiple Comparison Procedure and modeling*). Za pomocą testu Cochran-Mantel-Haenszela (CMH) porównano parami różnice w proporcjach uczestników między grupami badanymi i grupą kontrolną. Obliczono 2-stronne 95% przedziały ufności oparte na CMH dla różnicy w proporcjach między grupami. Wszystkie testy statystyczne miały dwustronny poziom istotności wynoszący 0,5. Dla brakujących danych w 8. tyg. użyto metody imputacji danych NRI (ang. *Non-Responder Imputation*, imputacja braku odpowiedzi) Metodę ekstrapolacji ostatniej obserwacji (LOCF, ang. *last-observation-carried-forward*) zastosowano do analizy wrażliwości dla wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności. Nie zastosowano zamkniętej procedury testowania, wartości p są dwustronne i nie są korygowane w przypadku wielokrotnego testowania, dlatego też wartości p należy traktować jako nominałe. W celu porównania odsetka chorych doświadczających zdarzeń niepożądanych między grupami badanymi i grupą kontrolną użyto testu dokładnego Fishera;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- rozpoznane wrzodziejące zapalenie jelita grubego, przynajmniej 90 dni przed rozpoczęciem badania;
- wiek 18-75 r.ż.;
- wynik w zaadaptowanej skali Mayo⁹³: 5-9 pkt, (w tym 2 lub 3 pkt przyznane za zmiany endoskopowe) – umiarkowane do ciężkiego nasilenie WZJG;
- niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja kortykosteroidów, immunosupresantów, leków biologicznych.

Kryteria wykluczenia:

- rozpoznana choroba Leśniowskiego-Crohna lub nieokreślone zapalenie jelita grubego;
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego ograniczone do odbytnicy;
- objawy kliniczne piorunującego zapalenia jelit grubego;
- ostre rozdęcie okrężnicy;
- kolektomia w wywiadzie.

⁹³ Skala Mayo służy do oceny aktywności WZJG. W skali tej oceniane są cztery domeny: częstość wypróżnień, krwawienie z jelita grubego, endoskopowy obraz błony śluzowej jelita grubego i ogólna ocena lekarska, która jest wynikiem badania przedmiotowego. W każdej z domen przyznawane jest od 0 do 3 pkt. Maksymalny wyniki możliwy do uzyskania to 12 pkt. Zaadaptowana skala Mayo nie uwzględniała ogólnej oceny lekarskiej, dlatego też maksymalny wynik możliwy do uzyskania wynosił 9 pkt.

U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020, Ghosh 2021)						
Dane demograficzne						
Parametr	Grupa badana (upadacytytib)				Grupa kontrolna (placebo)	
	7,5 mg	15 mg	30 mg	45 mg		
Liczba chorych	47	49	52	56	46	
Mężczyźni, n (%)	23 (48,9)	30 (61,2)	31 (59,6)	37 (66,1)	29 (63,0)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	41 (18; 75)	47 (22; 71)	42 (20; 72)	37 (19; 74)	40 (21; 67)	
Biała rasa, n (%)	36 (76,6)	37 (75,5)	37 (71,2)	38 (67,9)	37 (80,4)	
Czas trwania WZJG, średnia (SD) [lata]	9,0 (7,9)	9,3 (9,8)	7,3 (5,7)	7,9 (6,8)	7,5 (6,7)	
Czas trwania WZJG, mediana (zakres) [lata]	6,59 (0,8; 43,7)	4,58 (0,2; 43,0)	6,06 (0,3; 27,5)	6,46 (0,4; 23,9)	5,19 (0,4; 30,8)	
Zasięg zmian chorobowych, n (%)	Esiczo-odbytnicze	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Postać lewostronna	21 (44,7)	25 (51,0)	23 (44,2)	26 (46,4)	19 (41,3)
	Postać rozległa/ <i>pancolitis</i>	25 (53,2)	24 (49,0)	29 (55,8)	30 (53,6)	27 (58,7)
Wynik skali Mayo, mediana (zakres)		9,0 (7; 12)	9,7 (7; 12)	9,0 (6; 12)	9,0 (7; 12)	9,3 (7; 12)
Wynik zaadaptowanej skali Mayo	≤7 pkt, n (%)	30 (63,8)	31 (63,3)	33 (63,5)	38 (67,9)	27 (58,7)
	7-9 pkt, n (%)	17 (36,2)	18 (36,7)	19 (36,5)	17 (30,4)	19 (41,3)
	średnia ± SD	7,0 (1,2)	7,0 (1,1)	7,0 (1,2)	6,7 (1,2)/N=55	7,0 (1,1)
	Mediana (zakres)	7,0 (5; 9)	7,0 (4; 9)	7,0 (4; 9)	6,7 (5; 9)	6,9 (5; 9)
hs-CRP, mediana (zakres) [mg/l]		4,9 (0,2; 29,1)	8,7 (1,27; 117)	6,7 (0,2; 82,9)	6,3 (0,2; 67)	5,4 (0,35; 41,2)
hs-CRP, n (%) [mg/l]	≤0,5	24 (51,1)	11 (22,4)	18 (34,6)	24 (42,9)	21 (45,6)
	>0,5	23 (48,9)	38 (77,6)	34 (65,4)	32 (57,1)	25 (54,3)
Kalprotektyna kałowa, [µg/g]	mediana (zakres) [µg/g]	1 576,0 (91; 17 690)	1 843,0 (48; 18 865)	1 648,0 (30; 18 053)	1 666,0 (30; 17 259)	2 100,5 (93; 28 800)
	średnia (SD) [mg/kg]	2 713 (3 644)	4 153 (5 009)	3 031 (3 575)	2 954 (3 503)	3 299 (4 901)
Leczenie kortykosteroidami na początku badania, n (%)		25 (53,2)	27 (55,1)	25 (48,1)	28 (50,0)	25 (54,3)
Stosowanie immunosupresantów w wywiadzie, n (%)		31 (66,0)	38 (77,6)	39 (75,0)	41 (73,2)	36 (78,3)
ogółem		36 (76,6)	38 (77,6)	42 (80,8)	43 (76,8)	35 (76,1)

U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020, Ghosh 2021)						
Wcześniejsze leczenie biologiczne, n (%)	inhibitory TNF-alfa	33 (70,2)	37 (75,5)	41 (78,8)	39 (69,6)	33 (71,7)
	Wedolizumab	25 (53,2)	24 (49,0)	22 (42,3)	23 (41,1)	23 (50,0)
	inhibitory TNF-alfa i wedolizumab	23 (48,9)	23 (46,9)	22 (42,3)	20 (35,7)	22 (47,8)
Niewystarczająca lub utracona odpowiedź na wcześniejsze leczenie, n (%)	Kortykosteroidy	29 (61,7)	22 (44,9)	29 (55,8)	29 (51,8)	30 (65,2)
	Immunosupresanty	24 (51,1)	27 (55,1)	22 (42,3)	20 (35,7)	22 (47,8)
	Inhibitory TNF-alfa	26 (55,3)	34 (69,4)	38 (73,1)	34 (60,7)	30 (65,2)
	Leki biologiczne inne niż inhibitory TNF-alfa	23 (48,9)	22 (44,9)	24 (46,2)	24 (42,9)	24 (52,2)
Liczba dni, w których wystąpiło parcie nagłace, n (%) [dni]	0	5 (10,6)	4 (8,2)	4 (7,7)	3 (5,4)	2 (4,3)
	1	2 (4,3)	2 (4,1)	1 (1,9)	3 (5,4)	3 (6,5)
	2	3 (6,4)	5 (10,2)	1 (1,9)	8 (14,3)	3 (6,5)
	3	35 (74,5)	34 (69,4)	42 (80,8)	33 (58,9)	33 (71,7)
	Brak danych	2 (4,3)	4 (8,2)	4 (7,7)	9 (16,1)	5 (10,9)
Ocena bólu brzucha, n (%) ⁹⁴	0-1	23 (48,9)	24 (49,0)	26 (50,0)	26 (46,4)	24 (52,2)
	>1-2	17 (36,2)	17 (34,7)	19 (36,5)	18 (32,1)	14 (30,4)
	>2-3	5 (10,6)	4 (8,2)	3 (5,8)	3 (5,4)	3 (6,5)
	Brak danych	2 (4,3)	4 (8,2)	4 (7,7)	9 (16,1)	5 (10,9)
Liczba punktów w domenie dot. krwawienia z odbytu, średnia (SD)		1,6 (1,0)	1,5 (0,9)	1,5 (1,0)	1,4 (0,9 N=55)	1,7 (1,0)
Liczba punktów w domenie dot. częstości wypróżnień, średnia (SD)		2,6 (0,6)	2,7 (0,6)	2,6 (0,7)	2,6 (0,6)/N=55	2,6 (0,7)
IBDQ, średnia ± SD		120,6 (36,9)/N=44	121,3 (34,7)/N=48	123,0 (31,0)/N=49	128,4 (29,3)/N=55	129,0 (36,0)/N=45
SF-36 PCS, średnia ± SD		40,0 (9,4)/N=44	42,7 (9,0)/N=48	41,5 (7,3)/N=48	43,0 (7,0)/N=54	43,9 (8,0)/N=45
SF-36 MCS, średnia ± SD		41,9 (11,1)/N=44	40,1 (12,5)/N=48	40,8 (11,9)/N=48	42,1 (10,4)/N=54	41,6 (10,4)/N=45
Dane demograficzne (U-ACHIEVE badanie 1, część 1 i 2)						
Parametr	UPA				PLC	
	7,5 mg	15 mg	30 mg	45 mg		
Liczba chorych	47	49	117	123	46	

⁹⁴ Ból brzucha był oceniany jako 0 – brak bólu, 1 – łagodny ból, 2 – umiarkowany ból, 3 – silny ból.

U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020, Ghosh 2021)					
Mężczyźni, n (%)	23 (48,9)	30 (61,2)	70 (59,8)	79 (64,2)	29 (63,0)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	41,0 (18; 75)	47,0 (22; 71)	41,0 (19; 75)	39,0 (19; 74)	40,0 (21; 67)
Czas trwania WZJG, mediana (zakres) [lata]	6,59 (0,8; 43,7)	4,58 (0,2; 43)	7,03 (0,3; 28)	5,99 (0,2; 35,3)	5,86 (0,4; 30,8)
Zasięg zmian chorobowych, n (%)	Esiczo-odbytnicze	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Postać lewostronna	20 (42,6)	25 (51,0)	53 (45,3)	54 (43,9)
	Postać rozległa/ <i>pancolitis</i>	26 (55,3)	24 (49,0)	64 (54,7)	69 (56,1)
Wynik skali Mayo, mediana (zakres)	9,0 (7; 12)	9,7 (7; 12)	9,0 (5; 12)	9,0 (6; 12)	9,3 (7; 12)
Wynik zaadaptowanej skali Mayo, mediana (zakres)	7,0 (5; 9)	7,0 (4; 9)	6,7 (3; 9)	6,9 (4; 9)	6,9 (5; 9)
Leczenie kortykosteroidami na początku badania, n (%)	25 (53,2)	27 (55,1)	50 (42,7)	53 (43,1)	26 (56,5)
Leczenie immunosupresantami na początku badania, n (%)	2 (4,3)	2 (4,1)	3 (2,6)	5 (4,1)	1 (2,2)
Leczenie aminosalicylatami na początku badania, n (%)	27 (57,4)	25 (51,0)	64 (54,7)	67 (54,5)	26 (56,5)
<p>Interwencja badana: Badanie zostało podzielone na dwa etapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> I etap: w ramach tego etapu wyodrębniono w grupie badanej 4 ramiona, w których chorzy przyjmowali upadacytynib w dawkach: 7,5 mg, 15 mg, 30 mg, 45 mg. Chorzy przyjmowali upadacytynib doustnie, codziennie, raz/dobę; II etap: w ramach tego etapu wyodrębniono 2 ramiona, w których chorzy przyjmowali upadacytynib w dawce 30 mg lub 45 mg. Chorzy stosowali upadacytynib doustnie, codziennie, raz/dobę; <p>Interwencja kontrolna: w I etapie badania chorzy w grupie kontrolnej przyjmowali doustnie placebo, codziennie, raz/dobę;</p> <p>Leczenie wspomagające: dozwolone leki wspomagające obejmowały doustne aminosalicylany i kortykosteroidy (≤ 30 mg/d prednizonu lub jego odpowiednika) i metotreksat. Leki te podawane były w stałych dawkach i stosowane przez cały okres badania. Stosowanie innych leków biologicznych, cyklosporyny, takrolimusu, żywych szczepionek, dożylnych kortykosteroidów, azatiopryny i 6-merkaptopuryny było zabronione w czasie trwania badania.</p>					
PUNKTY KOŃCOWE					
<p>Punkty końcowe oceniane w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> remisja kliniczna; poprawa endoskopowa; remisja endoskopowa; odpowiedź kliniczna (wg 2- i 3-składnikowej skali Mayo); brak parcia na stolec; brak bólu brzucha; poprawa histologiczna; wygojenie błony śluzowej; jakość życia: zmiana od wartości początkowej w punktacji FACIT-F; zmiana od wartości początkowej w punktacji IBDQ; zmiana wyniku hs-CRP względem wartości wyjściowej; kalprotektyna w kale; profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe oceniane w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> brak. 					

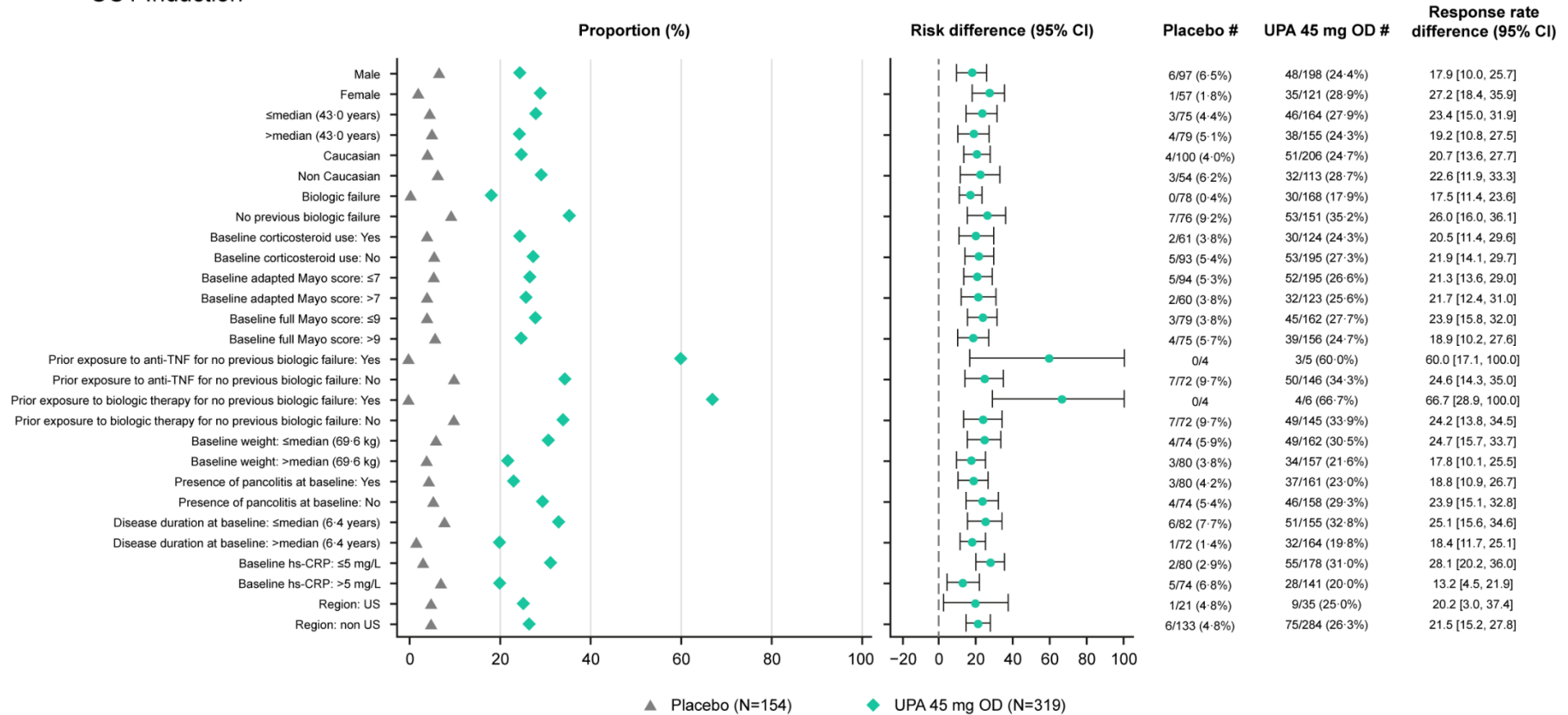
8.12. Wyniki dotyczące skuteczności c.d. – okres leczenia indukcyjnego oraz okres leczenia podtrzymującego

8.12.1. Remisja kliniczna – wyniki z uwzględnieniem podziału na podgrupy chorych

Rysunek 23.

Częstość występowania remisji klinicznej w badaniach leczenia indukcyjnego w 8. tygodniu obserwacji pomiędzy grupami UPA i PLC z wyszczególnieniem wyników na podgrupy chorych – publikacja *Danese 2022*

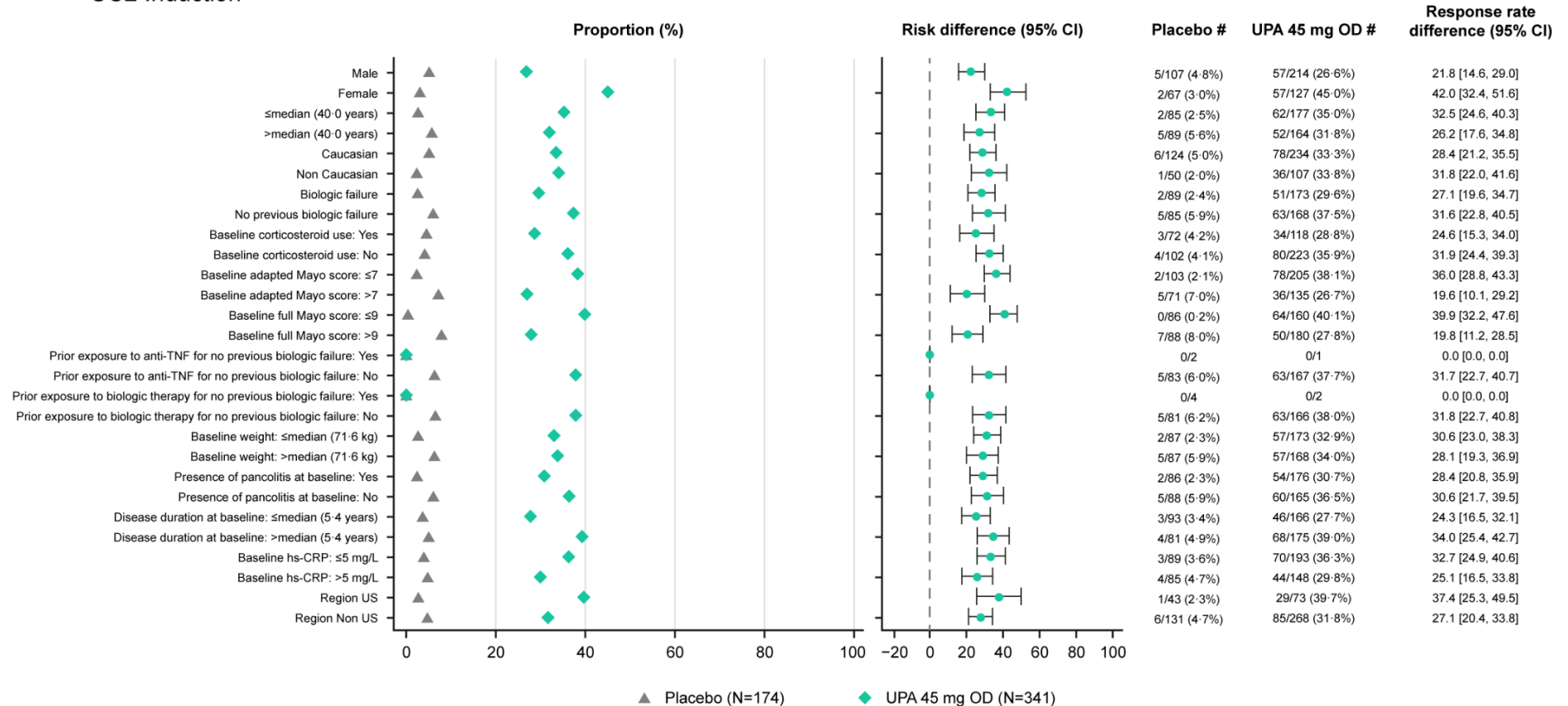
UC1 Induction



Rysunek 24.

Częstość występowania remisji klinicznej w badaniach leczenia indukcyjnego w 8. tygodniu obserwacji pomiędzy grupami UPA i PLC z wyszczególnieniem wyników na podgrupy chorych – publikacja *Danese 2022*

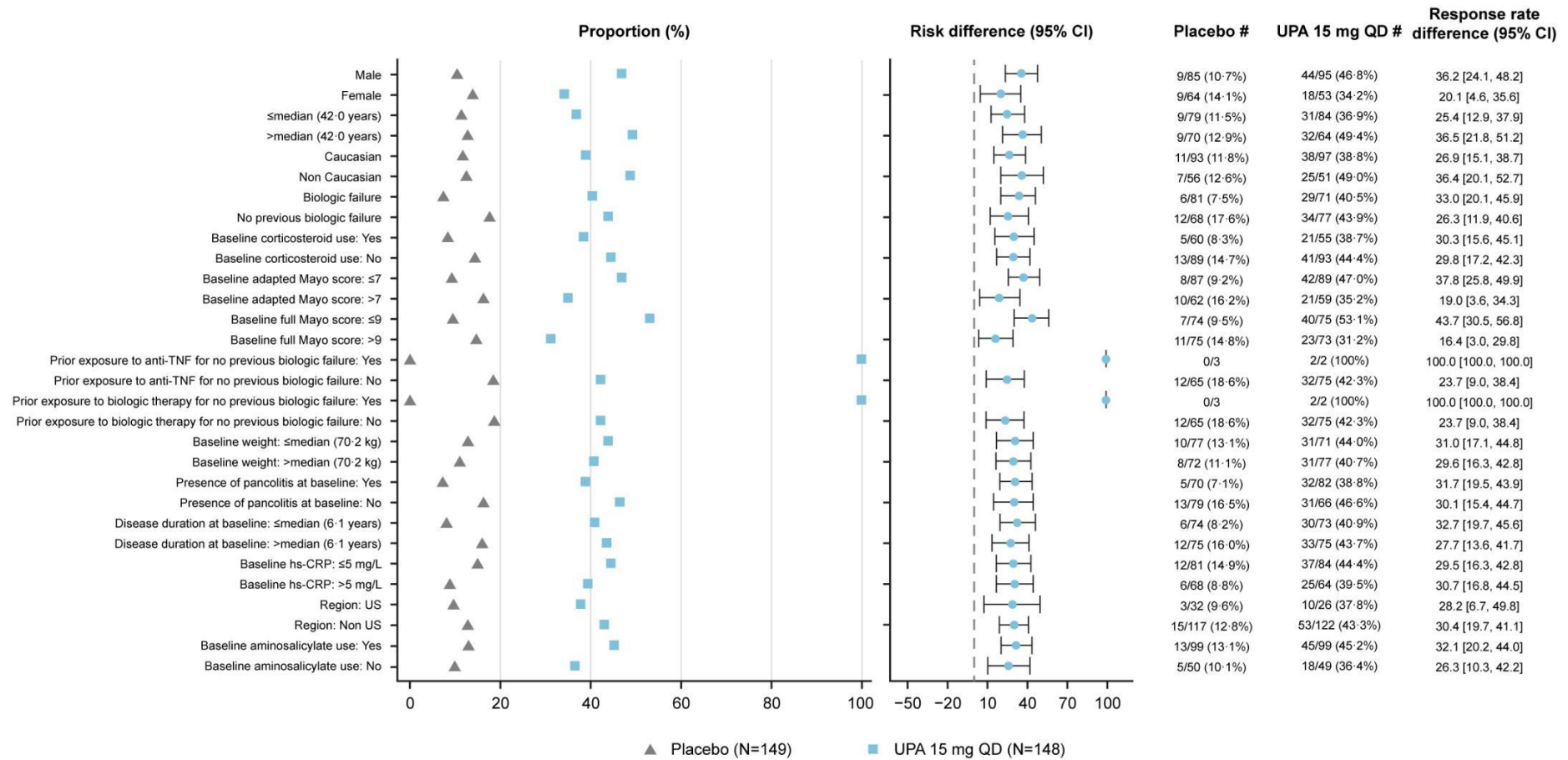
UC2 Induction



Rysunek 25.

Częstość występowania remisji klinicznej w badaniach leczenia podtrzymującego w 52. tygodniu obserwacji pomiędzy grupami UPA 15 mg i PLC z wyszczególnieniem wyników na podgrupy chorych – publikacja Danese 2022

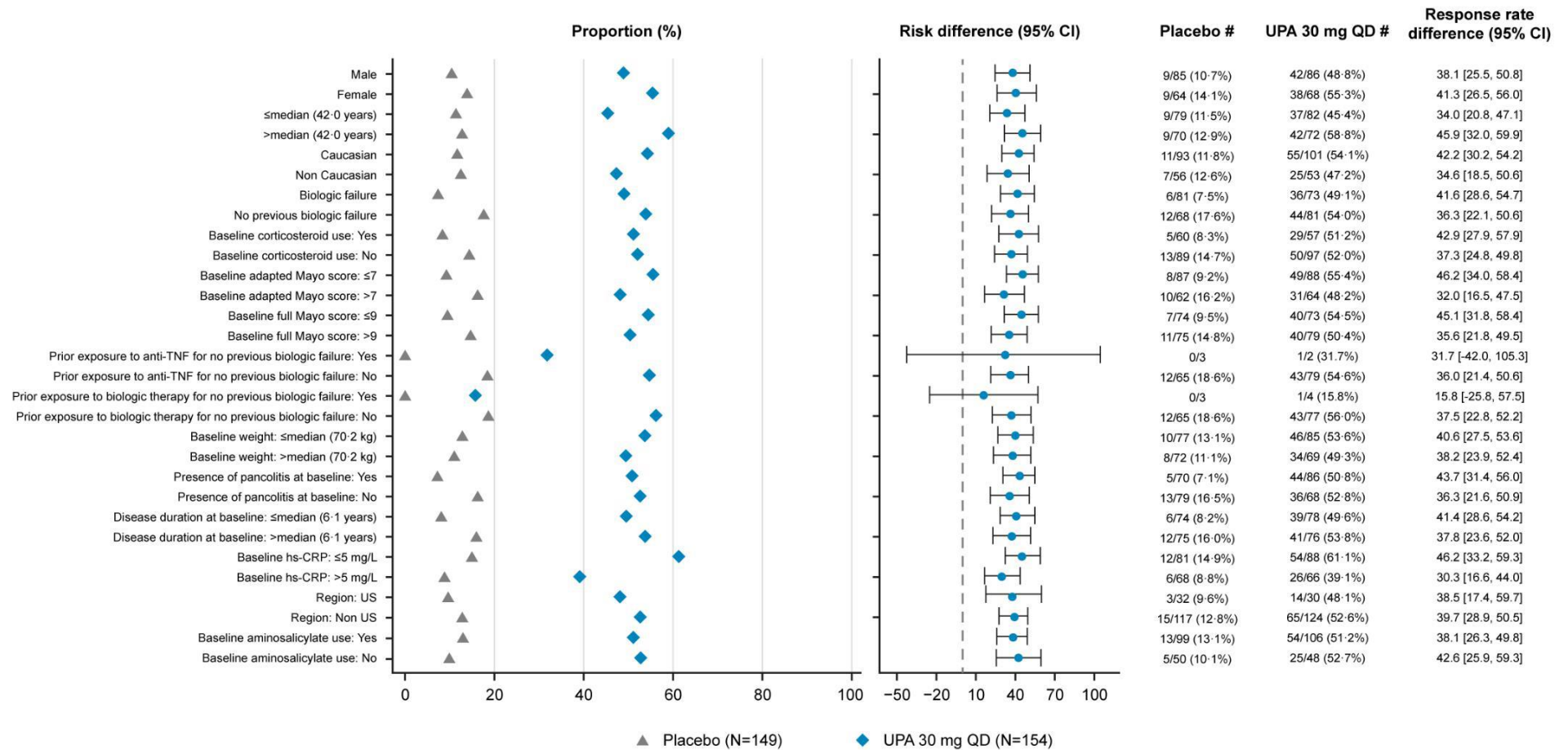
UC3 Maintenance (primary analysis population; upadacitinib 15 mg versus placebo)



Rysunek 26.

Częstość występowania remisji klinicznej w badaniach leczenia podtrzymującego w 52. tygodniu obserwacji pomiędzy grupami UPA 30 mg i PLC z wyszczególnieniem wyników na podgrupy chorych – publikacja Danese 2022

UC3 Maintenance (primary analysis population; upadacitinib 30 mg versus placebo)



8.12.2. Remisja kliniczna (częściowy i całkowity wynik w skali Mayo)

Tabela 86.
Częstość występowania remisji klinicznej (całkowity i częściowy wynik w skali Mayo) – okres leczenia indukcyjnego oraz okres leczenia podtrzymującego

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
		n (%)	N	n (%)	N				
Okres leczenia indukcyjnego									
Remisja kliniczna (całkowity wynik w skali Mayo)									
<i>U-ACHIEVE 1 cz.1. (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.	11 (19,6)	56	0 (0,0)	46	7,55 (2,16; 26,38)	0,20 (0,09; 0,30)	5 (4; 12)	TAK p=0,001
<i>U-ACHIEVE 2 (Danese 2022)</i>		73 (23,0)	319	4 (2,8)	154	11,13 (3,99; 31,07)	0,20 (0,15; 0,26)	5 (4; 7)	TAK** p=0,001
<i>U-ACCOMPLISH (Danese 2022)</i>		93 (27,3)	341	4 (2,4)	174	15,94 (5,75; 44,18)	0,25 (0,20; 0,30)	4 (4; 5)	TAK** p=0,001
Remisja kliniczna (częściowy wynik skali Mayo)									
<i>U-ACHIEVE 2 (Danese 2022)</i>	8 tyg.	165 (51,7)	319	21 (13,6)	154	6,79 (4,08; 11,30)	0,38 (0,30; 0,46)	3 (3; 4)	TAK p=0,001
<i>U-ACCOMPLISH (Danese 2022)</i>		186 (54,5)	341	25 (14,4)	174	7,15 (4,45; 11,49)	0,40 (0,33; 0,48)	3 (3; 4)	TAK p=0,001
Okres leczenia podtrzymującego									
Remisja kliniczna (całkowity wynik w skali Mayo)									
<i>U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)</i>	52 tyg.	60 (40,3)* **	148	16 (10,8)	149	5,67 (3,07; 10,47)	0,30 (0,20; 0,39)	4 (3; 5)	TAK** p=0,001
		73 (47,6)^	154			7,49 (4,08; 13,75)	0,37 (0,27; 0,46)	3 (3; 4)	TAK** p=0,001
Remisja kliniczna (częściowy wynik skali Mayo)									
<i>U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)</i>	52 tyg.	84 (56,8)* **	148	24 (16,2)	149	6,84 (3,97; 11,78)	0,41 (0,31; 0,51)	3 (2; 4)	TAK
		98 (63,7)^	154			9,11 (5,28; 15,74)	0,48 (0,38; 0,57)	3 (2; 3)	TAK
Remisja kliniczna bez kortykosteroidów									
<i>U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)</i>	52 tyg.	91 (61,5)^ ^	148	15 (10,1)^#	149	14,26 (7,61; 26,72)	0,51 (0,42; 0,61)	2 (2; 3)	TAK
		81 (52,6)^ ^	154			9,91 (5,33; 18,43)	0,43 (0,33; 0,52)	3 (2; 4)	TAK

*obliczone samodzielnie;

 **p-wartość podana przez autorów publikacji; *U-ACHIEVE 2* – UPA 45 vs PLC skorygowana różnica wynosi 19,9% (95% CI: (14,7; 25,2)); *U-ACCOMPLISH* – UPA 45 vs PLC skorygowana różnica wynosi 24,4 % (95% CI: (19,2; 29,6)); *U-ACHIEVE 3* – UPA 15 vs PLC skorygowana różnica (*adjusted*

treatment difference) wynosi 29,8% (95% CI: (20,8; 38,7); UPA 30 vs PLC skorygowana różnica wynosi 36,4% (95% CI: (27,3; 45,5);

***wynik dla grupy otrzymującej 15 mg UPA dziennie;

^wynik dla grupy otrzymującej 30 mg UPA dziennie;

^^ w publikacji podano wartość 61,2;

^^^ w publikacji podano wartość 52,7;

w publikacji podano wartość 10,3.

8.12.3. Zmiana wyniku hs-CRP względem wartości początkowej

Tabela 87.

Zmiana wyniku hs-CRP – okres leczenia indukcyjnego oraz okres leczenia podtrzymującego

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		Różnica***	IS*
		Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N		
Okres leczenia indukcyjnego							
Zmiana wyniku hs-CRP							
<i>U-ACHIEVE 1 cz.1. (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.	-4,355 (-64,81; 41,00)	56	1,135 (-21,27; 168,76)	46	n/o	TAK p=0,001
<i>U-ACHIEVE 2 (Danese 2022)</i>		-6,5**	319	-0,7**	154	n/o	b/d
<i>U-ACCOMPLISH (Danese 2022)</i>		-6,2**	341	-2,0	174	n/o	b/d
Okres leczenia podtrzymującego							
Zmiana wyniku hs-CRP							
<i>U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)</i>	52 tyg.	1,2**	148	4,3**	149	n/o	b/d
		0,2**	154			n/o	b/d

*p-wartość podana przez autorów publikacji;

**MMRM;

***wynik różnicy pomiędzy terapiami nie został przedstawiony w publikacji w związku z tym odstąpiono od samodzielnego obliczania tego wskaźnika za względu na brak informacji.

8.12.4. Kalprotektyna w kale <150 mg/kg

Tabela 88.

Częstość uzyskiwania wyniku kalprotektyny w kale <150 mg/kg – okres leczenia indukcyjnego oraz okres leczenia podtrzymującego

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
		n (%)	N	n (%)	N				
Okres leczenia indukcyjnego									
Kalprotektyna w kale <150 mg/kg									
<i>U-ACHIEVE 2 (Danese 2022)</i>	8 tyg.	142 (44,4)	319	12 (7,9)	154	9,49 (5,06; 17,81)	0,37 (0,30; 0,44)	3 (3; 4)	TAK p<0,001
<i>U-ACCOMPLISH (Danese 2022)</i>		163 (47,9)	341	13 (7,7)	174	11,34 (6,20; 20,74)	0,40 (0,34; 0,47)	3 (3; 3)	TAK p<0,001
Okres leczenia podtrzymującego									
Kalprotektyna w kale <150 mg/kg									
<i>U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)</i>	52 tyg.	64 (43,3)* **	148	18 (12,1)	149	5,54 (3,07; 10,01)	0,31 (0,22; 0,41)	4 (3; 5)	TAK p<0,001
		72 (46,8)^	154			6,39 (3,56; 11,48)	0,35 (0,25; 0,44)	3 (3; 4)	TAK p<0,001

*obliczone samodzielnie;

**p-wartość podana przez autorów publikacji; *U-ACHIEVE 2* – UPA 45 vs PLC skorygowana różnica wynosi 36,4% (95% CI: 29,5; 43,3); *U-ACCOMPLISH* – UPA 45 vs PLC skorygowana różnica wynosi 40,4% (95% CI: 33,7; 47,0); UPA 15 vs PLC skorygowana różnica (*adjusted treatment difference*) wynosi 30,5% (95% CI: 21,3; 39,7); UPA 30 vs PLC skorygowana różnica wynosi 33,7% (95% CI: 24,2; 43,2);

***wynik dla grupy otrzymującej 15 mg UPA dziennie;

^wynik dla grupy otrzymującej 30 mg UPA dziennie

8.12.5. Zmiana zawartości kalprotektyny w kale w tygodniu 8. oraz 52. względem wartości początkowej

Tabela 89.

Zmiana zawartości kalprotektyny w kale względem wartości początkowej – okres leczenia indukcyjnego oraz okres leczenia podtrzymującego

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		LSMD**	IS***
		Średnia* (95% CI)	N	Średnia* (95% CI)	N		
Okres leczenia indukcyjnego							
Zmiana zawartości kalprotektyny w kale							
<i>U-ACHIEVE 1 cz.1. (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.	-720,0 (-16 830; 24 916)^	56	154,0 (-5 896; 16 680)	46	n/d	TAK p=0,01
<i>U-ACHIEVE 2 (Danese 2022)</i>		-2 708,9 (-3 213,66; -2 204,14)	234	-120,0 (-864,03; 624,13)	104	-2 589,0 (-3 474,65; -1703,25)	TAK p<0,001

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		LSMD**	IS***
		Średnia* (95% CI)	N	Średnia* (95% CI)	N		
<i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)		-2412,9 (-2785,95; -2039,81)	225	-534,4 (-1062,47; - 6,28)	121	-1 878,5 (-2 516,77; -1 240,25)	TAK p<0,001
Okres leczenia podtrzymującego							
Zmiana zawartości kalprotektyny w kale							
<i>U-ACHIEVE 3</i> (Danese 2022)	52 tyg.	-1657,5 (-2301,94; -1013,00) ^{^^}	148	-402,6 (-1238,08, 432,85)	149	-1 254,9 (-2 223,14; -286,57)	TAK p<=0,011
		-2461,6 (-3087,66; -1835,63) ^{^^}	154			-2 059,0 (-3 017,30; -1 100,77)	TAK p<0,001

*średnie podane przez autorów publikacji mierzone metodą najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least-squares method*) (95% CI);

**wartość LSMD podana przez autorów publikacji;

***wartość podana przez autorów publikacji;

[^]mediana (zakres);

^{^^}wynik dla grupy otrzymującej 15 mg UPA dziennie;

^{^^^}wynik dla grupy otrzymującej 30 mg UPA dziennie.

8.12.6. Wyniki SFS=0, RBS=0 oraz wynik w podskali endoskopowej ≤1 w tygodniu 8. i 52.

Tabela 90.

Częstość występowania wyników SFS=0, RBS=0 oraz w podskali endoskopowej ≤1 – okres leczenia indukcyjnego oraz okres leczenia podtrzymującego

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
		n (%)	N	n (%)	N				
Okres leczenia indukcyjnego									
SFS=0, RBS=0 oraz wynik w podskali endoskopowej ≤1									
<i>U-ACHIEVE 2</i> (Danese 2022)	8 tyg.	33 (10,3)	319	2 (1,3)	154	8,77 (2,08; 37,04)	0,09 (0,05; 0,13)	12 (8; 20)	TAK p<0,001
<i>U-ACCOMPLISH</i> (Danese 2022)		36 (10,6)	341	2 (1,1)	174	10,15 (2,41; 42,68)	0,09 (0,06; 0,13)	12 (8; 17)	TAK p<0,001
Okres leczenia podtrzymującego									
SFS=0, RBS=0 oraz wynik w podskali endoskopowej ≤1									
<i>U-ACHIEVE 3</i> (Danese 2022)	52 tyg.	30 (20,5)* **	148	10 (6,7)	149	3,53 (1,66; 7,53)	0,14 (0,06; 0,21)	8 (5; 17)	TAK p<0,001
		33 (21,2) [^]	154			3,79 (1,79; 8,01)	0,15 (0,07; 0,22)	7 (5; 15)	TAK p<0,001

*obliczone samodzielnie;

**p-wartość podana przez autorów publikacji; *U-ACHIEVE 2* – UPA 45 vs PLC skorygowana różnica wynosi 8,7% (95% CI: 4,8; 12,6); *U-ACCOMPLISH* – UPA 45 vs PLC skorygowana różnica wynosi 9,4%

(95% CI: 5,7; 13,0); UPA 15 vs PLC skorygowana różnica (*adjusted treatment difference*) wynosi 13,7% (95% CI: 6,1; 21,3); UPA 30 vs PLC skorygowana różnica wynosi 13,8% (95% CI: 6,4; 21,2);

***wynik dla grupy otrzymującej 15 mg UPA dziennie;

^wynik dla grupy otrzymującej 30 mg UPA dziennie.

8.12.7. Zmiana wyniku w całkowitej skali Mayo względem wartości początkowej

Tabela 91.

Zmiana wyniku w całkowitej skali Mayo względem wartości początkowej – okres leczenia indukcyjnego oraz okres leczenia podtrzymującego

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		LSMD**	IS***
		Średnia* (95% CI)	N	Średnia* (95% CI)	N		
Okres leczenia indukcyjnego							
Zmiana wyniku w całkowitej skali Mayo							
<i>U-ACHIEVE 1 cz.1. (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.	-5,000 (-10,00; 3,00)^	56	-0,350 (-5,30; 4,00)	46	n/d	TAK p<0,001
<i>U-ACHIEVE 2 (Danese 2022)</i>		-5,2 (-5,5; -4,9)	296	-2,1 (-2,6; -1,7)	133	-3,1 (-3,6; -2,6)	TAK p<0,001
<i>U-ACCOMPLISH (Danese 2022)</i>		-5,3 (-5,6; -5,0)		-1,8 (-2,3; -1,4)	157	-3,5 (-4,0; -3,0)	TAK p<0,001
Okres leczenia podtrzymującego							
Zmiana wyniku w całkowitej skali Mayo							
<i>U-ACHIEVE 3 (Danese 2022)</i>	52 tyg.	-6,8 (-7,3; -6,4)^^	148	-5,0 (-5,5; -4,5)	149	-1,8 (-2,5; -1,2)	TAK p<0,001
		-6,8 (-7,2; -6,5)^^^	154			-1,8 (-2,4; -1,2)	TAK p<0,001

*średnie podane przez autorów publikacji mierzone metodą najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least-squares method*) (95% CI);

**wartość LSMD podana przez autorów publikacji;

***p-wartość podana przez autorów publikacji;

^mediana (zakres);

^^wynik dla grupy otrzymującej 15 mg UPA dziennie;

^^^wynik dla grupy otrzymującej 30 mg UPA dziennie.

8.12.8. Odpowiedź kliniczna (częściowy wynik w skali Mayo)

Tabela 92.

Częstość występowania odpowiedzi klinicznej (częściowy wynik w skali Mayo) – okres leczenia indukcyjnego

Badanie (publikacja)	OBS	UPA		PLC		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
		n (%)	N	n (%)	N				
Okres leczenia indukcyjnego									
Odpowiedź kliniczna (częściowy wynik w skali Mayo)									
<i>U-ACHIEVE 1 cz. 1. (Sandborn 2020)</i>	2 tyg.	31 (55,4)	56	7 (15,2)	46	6,91 (2,64; 18,07)	0,40 (0,23; 0,57)	3 (2; 5)	TAK p<0,001
<i>U-ACHIEVE 1 cz. 2. (Sandborn 2020)</i>	2 tyg.	63 (51,2)	123	7 (15,2)	46	5,85 (2,43; 14,09)	0,36 (0,22; 0,50)	3 (2; 5)	TAK p<0,001
<i>U-ACHIEVE 2 (Danese 2022)</i>	8 tyg.	252 (79,0)	319	64 (41,6)	154	5,29 (3,48; 8,04)	0,37 (0,28; 0,46)	3 (3; 4)	TAK
<i>U-ACCOMPLISH (Danese 2022)</i>		263 (77,1)	341	62 (35,6)	174	6,09 (4,08; 9,09)	0,41 (0,33; 0,50)	3 (2; 4)	TAK

*obliczone samodzielnie

**p-wartość podana przez autorów publikacji

8.13. Wyniki analizy post hoc – badanie *U-ACHIEVE 1*

Ocena skuteczności upadacytynibu (UPA) względem placebo (PLC) w leczeniu dorosłych chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego została przeprowadzona na podstawie wyników analizy *post-hoc* badania fazy IIb *U-ACHIEVE* opisanych w publikacji *Ghosh 2021*.

W badaniu wyróżniono 4 kohorty chorych przyjmujących UPA w dawkach 7,5 mg, 15 mg, 30 mg lub 45 mg oraz chorych przyjmujących PLC. W poniższej analizie uwzględniono jedynie chorych otrzymujących 45 mg UPA w porównaniu do grupy PLC⁹⁵, ponieważ pozostałe dawki nie dotyczą analizowanego wskazania w leczeniu indukcyjnym.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT (ang. *intention-to-treat*) obejmującej wszystkich chorych przydzielonych do grup metodą randomizacji, którzy otrzymali co najmniej

⁹⁵ W badaniu brało udział 250 chorych, z czego 56 przyjmujących 45 mg UPA oraz 46 przyjmujących PLC.

1 dawkę UPA lub PLC. Brakujące odpowiedzi chorych uzupełniane były przy pomocy imputacji (NRI, ang. *non-responder imputation*).

Oceny skuteczności UPA w porównaniu do PLC dokonano w odniesieniu do następujących punktów końcowych⁹⁶:

- remisja kliniczna;
- poprawa endoskopowa;
- brak parcia na stolec;
- brak bólu brzucha;
- jakość życia;
- zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ.

Wyniki przedstawione dla okresu leczenia indukcyjnego wynoszącego 8 tygodni.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

8.13.1. Remisja kliniczna

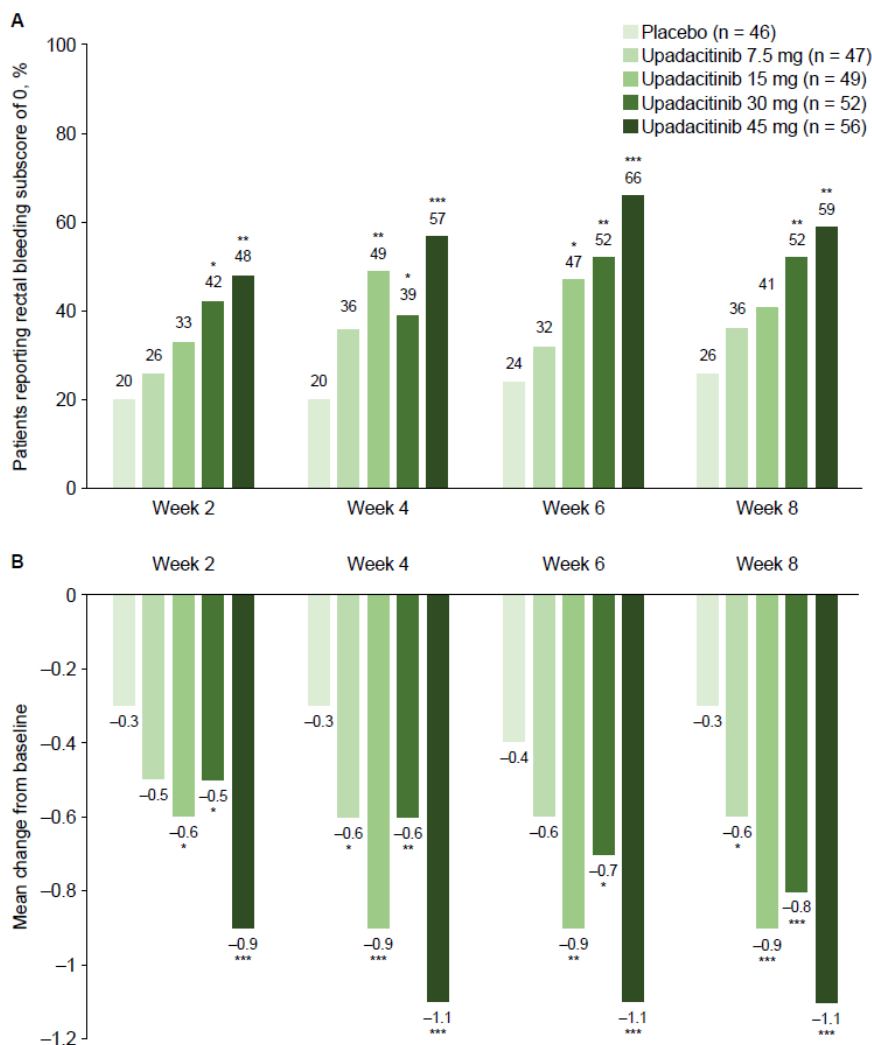
Remisję kliniczną oceniano na podstawie 3-składnikowej skali Mayo (wynik dla częstotści wypróżnień ≤ 1 , krwawienia z odbytu =0 i wynik endoskopowy ≤ 1).

W czasie 8. tygodni obserwacji w grupie UPA 45 mg 19,6% chorych osiągnęło remisję kliniczną w porównaniu z 0% chorych w grupie PLC, różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy UPA 45 mg.

⁹⁶ W publikacji przedstawiono również wyniki dla kwestionariusza SF-36, wyniki dotyczące stężeń biomarkerów (CRP, hs-CRP), obciążenia związanego z parciem na stolec oraz bólu brzucha w zależności od osiągniętych przez chorych wyników klinicznych (remisja/odpowiedź kliniczna)

Rysunek 27.

A. Częstość występowania wyniku w podskali krwawienia z odbytu Mayo=0, ocena dla 2.-8. tyg.; B. Średnia zmiana wyniku w podskali krwawienia z odbytu Mayo, ocena dla 2.-8. tyg.



Źródło: Ghosh 2021

Brakujące dane na wykresie A. były imputowane z wykorzystaniem metody NRI, dane na wykresie B. imputowano z wykorzystaniem metody LOCF – ostatnia dokonana obserwacja (ang. *last observation carried forward*)

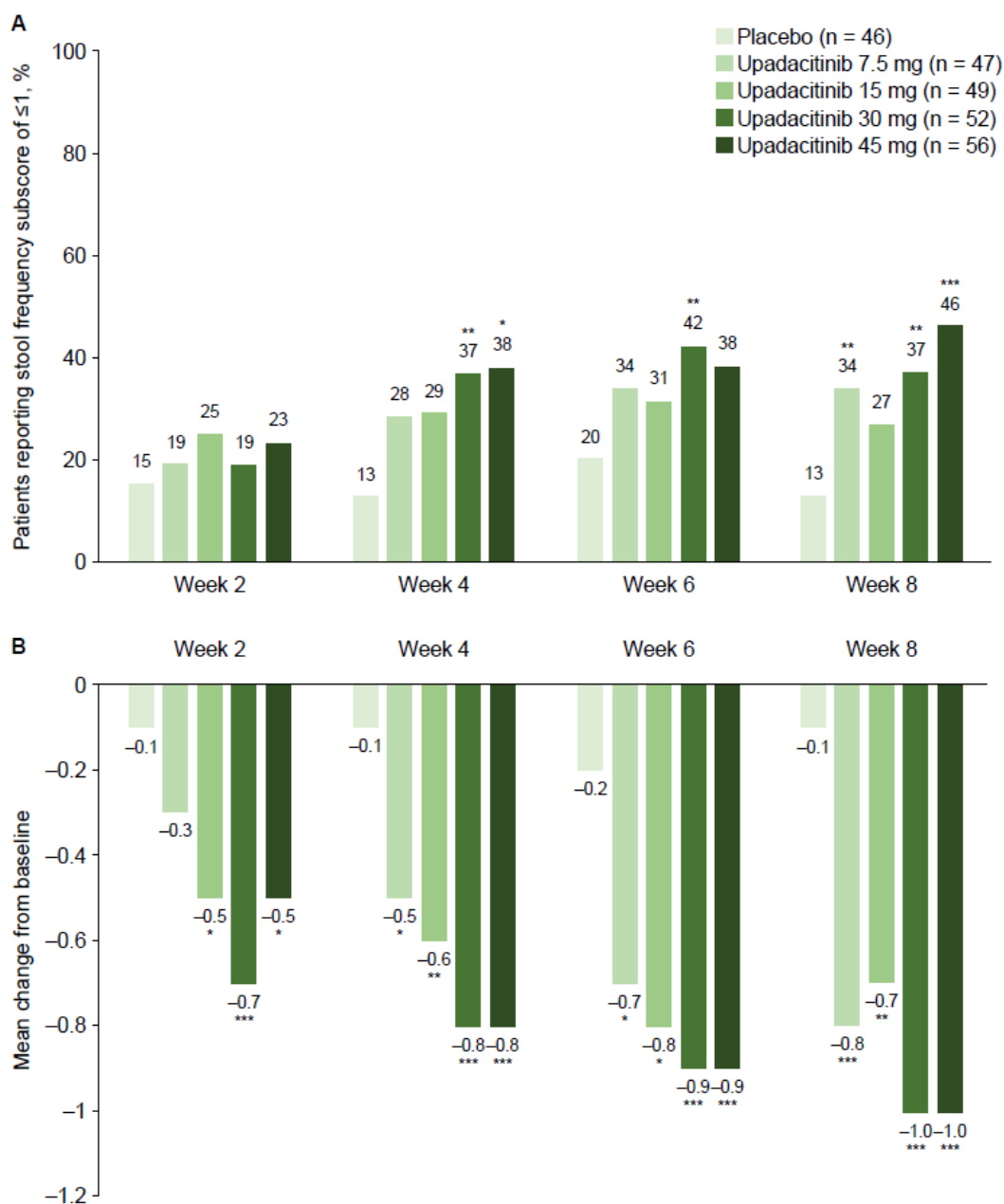
*p≤0,05 UPA w porównaniu z PLC

**p≤0,01 UPA w porównaniu z PLC

***p≤0,001 UPA w porównaniu z PLC

Rysunek 28.

A. Częstość występowania wyniku w podskali częstości wypróżnień Mayo ≤ 1 , ocena dla 2.-8. tyg.; B. Średnia zmiana wyniku w podskali częstości wypróżnień Mayo, ocena dla 2.-8. tyg.



Źródło: Ghosh 2021

Brakujące dane na wykresie A. były imputowane z wykorzystaniem metody NRI, dane na wykresie B. imputowano z wykorzystaniem metody LOCF – ostatnia dokonana obserwacja (ang. *last observation carried forward*)

* $p \leq 0,05$ UPA w porównaniu z PLC

** $p \leq 0,01$ UPA w porównaniu z PLC

*** $p \leq 0,001$ UPA w porównaniu z PLC

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 93.
Częstość występowania remisji klinicznej

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 45 mg		PLC		OR** (95% CI)	RD** (95% CI)	NNT** (95% CI)	IS***
		n* (%)	N	n* (%)	N				
Remisja kliniczna									
<i>U-ACHIEVE (Ghosh 2021)</i>	8 tyg.	11 (19,6)	56	0 (0,0)	46	7,55 (2,16; 26,38)	0,20 (0,09; 0,30)	5 (4; 12)	TAK (p=0,002)

*n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji

**obliczone samodzielnie

***p-wartość podana przez autorów publikacji

8.13.2. Poprawa endoskopowa

Poprawę endoskopową (zdefiniowaną jako wynik w podskali endoskopowej ≤ 1) w 8. tygodniu uzyskał większy odsetek chorych otrzymujących UPA 45 mg w porównaniu z chorymi otrzymującymi PLC (odpowiednio 35,7% vs 2,2%), wynik był istotny statystycznie na korzyść upadacytynibu.

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 94.
Częstość występowania poprawy endoskopowej

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 45 mg		PLC		OR** (95% CI)	RD** (95% CI)	NNT** (95% CI)	IS***
		n* (%)	N	n* (%)	N				
Poprawa endoskopowa									
<i>U-ACHIEVE (Ghosh 2021)</i>	8 tyg.	20 (35,7)	56	1 (2,2)	46	25,00 (3,20; 195,29)	0,34 (0,20; 0,47)	3 (3; 5)	TAK (p<0,001)

*n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji

**obliczone samodzielnie

***p-wartość podana przez autorów publikacji

8.13.3. Brak parcia na stolec

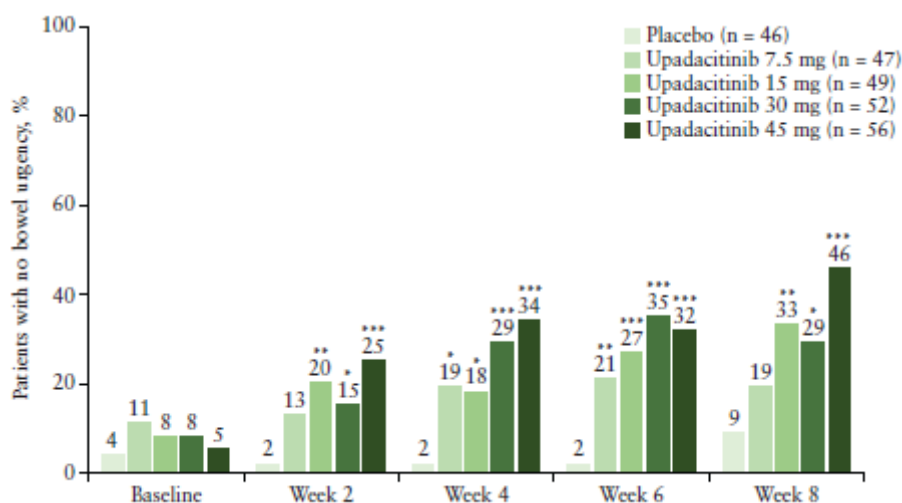
Parcie na wypróżnianie było zgłaszane przez chorych (tak lub nie), przy czym łączną liczbę dni odczuwania parcia na stolec mierzono w czasie 3 kolejnych dni przed każdą wizytą w ramach badania (wyniki zawierały się w zakresie 0-3). Chorzy zostali następnie podzieleni na dwie grupy: z jakimkolwiek parciem na stolec (trwającym 1, 2 lub 3 dni) oraz bez objawu parcia.

Jak wskazano przez autorów publikacji na początku badania nagłe parcie na stolec zgłaszało 83% chorych w czasie 3 dni (71% przez 3 dni, 8% przez 2 dni, 4% przez 1 dzień), a 7% chorych nie odczuwało parcia na wypróżnianie.

W 8 tyg. obserwacji w grupie otrzymującej UPA zaobserwowano 46,4%, natomiast w grupie PLC 8,7% chorych bez objawu parcia na stolec. Różnica między grupami była istotna statystycznie (na korzyść UPA 45 mg), a niska wartość parametru NNT wynosząca 3 świadczy o dużej sile badanej interwencji.

Rysunek 29.

Częstość występowania braku parcia na stolec, ocena dla początku badania oraz 2.-8. tyg.



Źródło: Ghosh 2021

Brakujące dane imputowano z wykorzystaniem metody NRI

*p<0,05 UPA w porównaniu z PLC

**p<0,01 UPA w porównaniu z PLC

***p<0,001 UPA w porównaniu z PLC

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 95.

Częstość braku występowania parcia na stolec

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 45 mg		PLC		OR** (95% CI)	RD** (95% CI)	NNT** (95% CI)	IS***
		n* (%)	N	n* (%)	N				
Brak parcia na stolec									
<i>U-ACHIEVE (Ghosh 2021)</i>	8 tyg.	26 (46,4)	56	4 (8,7)	46	9,10 (2,87; 28,80)	0,38 (0,22; 0,53)	3 (2; 5)	TAK (p<0,001)

*n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji

**obliczone samodzielnie

***p-wartość podana przez autorów publikacji, różnica: 37,7% (95% CI: 18,1; 54,0)

8.13.4. Brak bólu brzucha

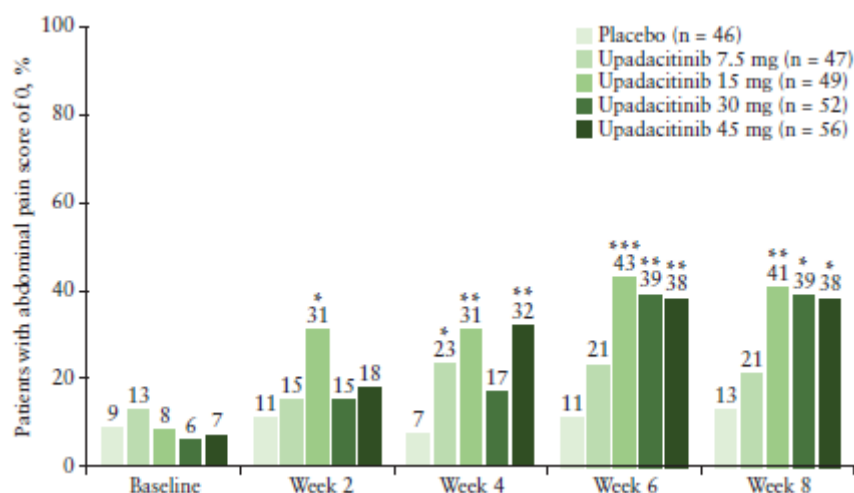
Ból brzucha oceniano na podstawie następujących punktów: 0 – brak bólu, 1 – łagodny ból, 2 – umiarkowany ból i 3 – silny ból, przy czym średnie nasilenie bólu brzucha obliczano w czasie 3 kolejnych dni przed każdą wizytą w ramach badania (wyniki mieściły się w zakresie 0 – 3).

Ból brzucha o jakimkolwiek nasileniu na początku badania odnotowano u 82% chorych (7% silny, 34% umiarkowany, 41% łagodny), natomiast u 8% chorych nie raportowano odczuwania bólu brzucha.

Jak przedstawiono na poniższym wykresie, częstość występowania braku bólu brzucha była wyższa w grupach UPA względem częstości raportowanej w grupie PLC.

Rysunek 30.

Częstość występowania braku bólu brzucha, ocena dla początku badania oraz 2.-8. tyg.



Źródło: Ghosh 2021

Brakujące dane imputowano z wykorzystaniem metody NRI

* $p \leq 0,05$ UPA w porównaniu z PLC

** $p \leq 0,01$ UPA w porównaniu z PLC

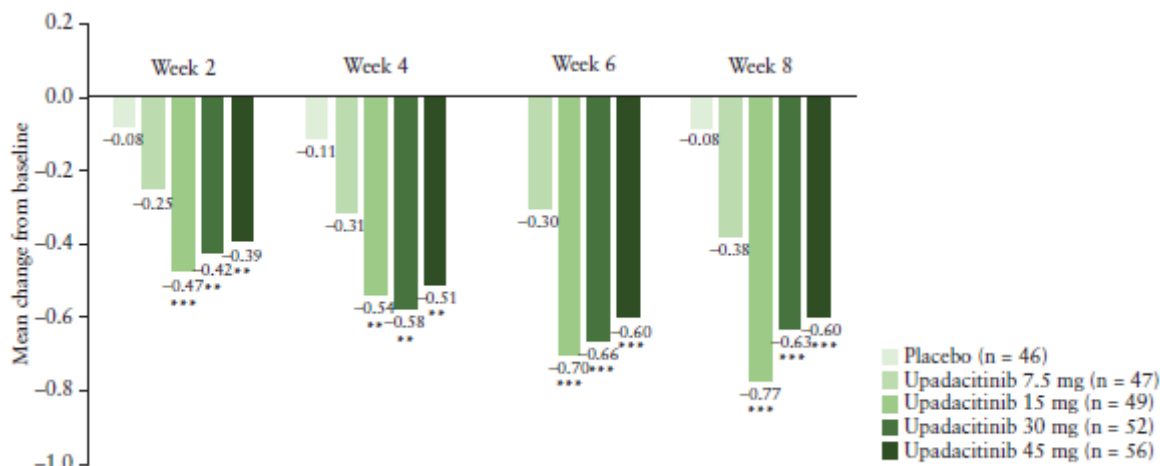
*** $p \leq 0,001$ UPA w porównaniu z PLC

Obserwowano wyższą średnią zmianę wyniku w odczuwaniu bólu w grupach otrzymujących UPA, zmiana ta zwiększała się wraz z czasem trwania obserwacji. różnice między grupami (UPA vs PLC) były istotne statystycznie (z wyjątkiem porównania UPA 7,5 mg vs PLC w 2., 4. oraz 8. tyg.).

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Rysunek 31.

Średnia zmiana odczuwania bólu brzucha, ocena dla 2.-8. tyg.



Źródło: Ghosh 2021

Brakujące dane imputowano z wykorzystaniem metody LOCF – ostatnia dokonana obserwacja (ang. *last observation carried forward*)

* $p \leq 0,05$ UPA w porównaniu z PLC

** $p \leq 0,01$ UPA w porównaniu z PLC

*** $p \leq 0,001$ UPA w porównaniu z PLC

W 8. tyg. obserwacji statystycznie znacząco częściej raportowano brak bólu brzucha w grupie UPA 45 mg względem grupy PLC (odpowiednio 37,5% vs 13,0% chorych).

Szczegółowe dane znajdują się w poniższych tabelach.

Tabela 96.

Częstość występowania braku bólu brzucha

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 45 mg		PLC		OR** (95% CI)	RD** (95% CI)	NNT** (95% CI)	IS***
		n* (%)	N	n* (%)	N				
Brak bólu brzucha									
U-ACHIEVE (Ghosh 2021)	8 tyg.	21 (37,5)	56	6 (13,0)	46	4,00 (1,45; 11,03)	0,24 (0,08; 0,40)	5 (3; 13)	TAK (p=0,015)

*n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji

**obliczone samodzielnie

***p-wartość podana przez autorów publikacji, różnica: 24,5% (95% CI: 4,0; 37,9)

Tabela 97.

Redukcja w występowaniu bólu brzucha względem wartości początkowej

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 45 mg		PLC		LSMD (95% CI)*	IS**
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana w występowaniu bólu brzucha							
<i>U-ACHIEVE</i> (Ghosh 2021)	8 tyg.	-0,60 (b/d)	56	-0,08 (b/d)	46	-0,52 (b/d)	TAK p≤0,001

*obliczone samodzielnie

**p-wartość podana przez autorów publikacji

8.13.5. Jakość życia

8.13.5.1. Wynik kwestionariusza IBDQ

Remisję na podstawie wyniku kwestionariusza IBDQ w 8. tyg. obserwacji raportowano u 69,6% chorych leczonych UPA 45 mg oraz u 30,4% chorych leczonych PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść UPA.

Odpowiedź na leczenie na podstawie kwestionariusza IBDQ w 8. tyg. obserwacji odnotowano u 76,8% chorych stosujących UPA 45 mg oraz u 34,7% chorych stosujących PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść UPA.

Szczegółowe dane znajdują się w poniższych tabelach.

Tabela 98.

Częstość występowania remisji na podstawie kwestionariusza IBDQ

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 45 mg		PLC		OR** (95% CI)	RD** (95% CI)	NNT** (95% CI)	IS***
		n* (%)	N	n* (%)	N				
Remisja na podstawie kwestionariusza IBDQ									
<i>U-ACHIEVE (Ghosh 2021)</i>	8 tyg.	39 (69,6)	56	14 (30,4)	46	5,24 (2,25; 12,24)	0,39 (0,21; 0,57)	3 (2; 5)	TAK (p≤0,001)

*n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji

**obliczone samodzielnie

***p-wartość podana przez autorów publikacji

Tabela 99.

Częstość występowania odpowiedzi na podstawie kwestionariusza IBDQ

Badanie (publikacja)	OBS	UPA 45 mg		PLC		OR** (95% CI)	RD** (95% CI)	NNT** (95% CI)	IS***
		n* (%)	N	n* (%)	N				
Odpowiedź na podstawie kwestionariusza IBDQ									
<i>U-ACHIEVE (Ghosh 2021)</i>	8 tyg.	43 (76,8)	56	16 (34,8)	46	6,20 (2,60; 14,77)	0,42 (0,24; 0,60)	3 (2; 5)	TAK (p≤0,001)

*n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji

**obliczone samodzielnie

***p-wartość podana przez autorów publikacji

8.14. Profil bezpieczeństwa w badaniu *U-ACHIEVE 1*

Tabela 100.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu *U-ACHIEVE 1*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 45 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>U-ACHIEVE 1</i> (Sandborn 2020)	8 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	35 (62,5)	56	33 (71,7)	46	0,66 (0,28; 1,52)	-0,09 (-0,27; 0,09)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1</i> (Sandborn 2020)	8 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	79 (64,2)	123	33 (71,7)	46	0,71 (0,34; 1,48)	-0,08 (-0,23; 0,08)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1</i> (Sandborn 2020)	8 tyg.	Pogorszenie WZJG	4 (7,1)	56	6 (13,0)	46	0,51 (0,14; 1,94)	-0,06 (-0,18; 0,06)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1</i> (Sandborn 2020)	8 tyg.	Pogorszenie WZJG	6 (4,9)	123	6 (13,0)	46	0,34 (0,10; 1,12)	-0,08 (-0,19; 0,02)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1</i> (Sandborn 2020)	8 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	3 (5,4)	56	5 (10,9)	46	0,46 (0,10; 2,06)	-0,06 (-0,16; 0,05)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1</i> (Sandborn 2020)	8 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	6 (4,9)	123	5 (10,9)	46	0,42 (0,12; 1,45)	-0,06 (-0,16; 0,04)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1</i> (Sandborn 2020)	8 tyg.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem	4 (7,1)	56	4 (8,7)	46	0,81 (0,19; 3,42)	-0,02 (-0,12; 0,09)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1</i> (Sandborn 2020)	8 tyg.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem	7 (5,7)	123	4 (8,7)	46	0,63 (0,18; 2,27)	-0,03 (-0,12; 0,06)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1</i> (Sandborn 2020)	8 tyg.	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	13 (23,2)	56	16 (34,8)	46	0,57 (0,24; 1,35)	-0,12 (-0,29; 0,06)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1</i> (Sandborn 2020)	8 tyg.	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	28 (22,8)	123	16 (34,8)	46	0,55 (0,26; 1,16)	-0,12 (-0,28; 0,04)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1</i> (Sandborn 2020)	8 tyg.	Ciężkie zakażenia	2 (3,6)	56	2 (4,3)	46	0,81 (0,11; 6,02)	-0,01 (-0,08; 0,07)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA 45 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.	Ciężkie zakażenia	2 (1,6)	123	2 (4,3)	46	0,36 (0,05; 2,66)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.	Zakażenie oportunistyczne	1 (1,8)	56	1 (2,2)	46	0,82 (0,05; 13,45)	-0,00 (-0,06; 0,05)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.	Zakażenie oportunistyczne	1 (0,8)	123	1 (2,2)	46	0,37 (0,02; 6,02)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.	Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i>	1 (1,8)	56	0 (0,0)	46	6,18 (0,12; 317,45)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.	Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i>	1 (0,8)	123	0 (0,0)	46	3,95 (0,05; 322,96)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.	Zaburzenia wątroby	6 (10,7)	56	1 (2,2)	46	5,40 (0,63; 46,59)	0,09 (-0,01; 0,18)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.	Zaburzenia wątroby	6 (4,9)	123	1 (2,2)	46	2,31 (0,27; 19,71)	0,03 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.	Niedokrwistość	0 (0,0)	56	3 (6,5)	46	0,10 (0,01; 1,04)	-0,07 (-0,14; 0,01)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.	Niedokrwistość	5 (4,1)	123	3 (6,5)	46	0,61 (0,14; 2,65)	-0,02 (-0,10; 0,05)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.	Wzrost stężenia fosfokinazy kreatynowej	5 (8,9)	56	0 (0,0)	46	6,66 (1,10; 40,21)	0,09 (0,01; 0,17)	11 (5; 100)	TAK
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.	Wzrost stężenia fosfokinazy kreatynowej	8 (6,5)	123	0 (0,0)	46	4,19 (0,86; 20,58)	0,07 (0,01; 0,12)	14 (8; 100)	TAK
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.	Zdarzenia sercowo-naczyniowe (orzeczone)	1 (1,8)	56	0 (0,0)	46	6,18 (0,12; 317,45)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.	Zdarzenia sercowo-naczyniowe (orzeczone)	1 (0,8)	123	0 (0,0)	46	3,95 (0,05; 322,96)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.	Hemoglobina stopień 3. (<80 g/l)	0 (0,0)	56	1 (2,2)	46	0,11 (0,002; 5,59)	-0,02 (-0,08; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy		UPA 45 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.	Hemoglobina stopień 3. (<80 g/l)		1 (0,8)	122	1 (2,2)	46	0,37 (0,02; 6,07)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.	Limfocyty	stopień 3. (0,5–0,2 x 10 ⁹ /l)	2 (3,6)	56	0 (0,0)	46	6,29 (0,38; 103,42)	0,04 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.			4 (3,3)	122	0 (0,0)	46	4,06 (0,44; 37,34)	0,03 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.		stopień 4. (<0,2 x 10 ⁹ /l)	0 (0,0)	56	0 (0,0)	46	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.			0 (0,0)	122	0 (0,0)	46	n/o	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.	Neutrofile	stopień 3. (0,5; <1,0 x 10 ⁹ /l)	2 (3,6)	56	0 (0,0)	46	6,29 (0,38; 103,42)	0,04 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.			4 (3,3)	122	0 (0,0)	46	4,06 (0,44; 37,34)	0,03 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.		stopień 4. (<0,5)	0 (0,0)	56	0 (0,0)	46	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.			0 (0,0)	122	0 (0,0)	46	n/o	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.	Aminotransferaza alaninowa	stopień 3. (5,0; <20,0*GGN)	0 (0,0)	56	0 (0,0)	46	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.			0 (0,0)	122	0 (0,0)	46	n/o	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.		stopień 4. (>20,0*GGN)	0 (0,0)	56	0 (0,0)	46	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.			0 (0,0)	122	0 (0,0)	46	n/o	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.	Aminotransferaza asparaginianowa	stopień 3. (5,0; <20,0*GGN)	1 (1,8)	56	0 (0,0)	46	6,18 (0,12; 317,45)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy		UPA 45 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.			1 (0,8)	122	0 (0,0)	46	3,96 (0,05; 321,32)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.		stopień 4 (>20,0*GGN)	0 (0,0)	56	0 (0,0)	46	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.			0 (0,0)	122	0 (0,0)	46	n/o	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.	Fosfokinaza kreatynowa	stopień 3 (>5,0; 10,0 x GGN)	2 (3,6)	56	0 (0,0)	46	6,29 (0,38; 103,42)	0,04 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.			4 (3,3)	121	0 (0,0)	46	4,08 (0,45; 37,31)	0,03 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.		stopień 4 (>10,0 x GGN)	2 (3,6)	56	0 (0,0)	46	6,29 (0,38; 103,42)	0,04 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.			3 (2,5)	121	0 (0,0)	46	4,04 (0,32; 51,70)	0,02 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.	Zgon		0 (0,0)	56	0 (0,0)	46	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.	Chłoniak		0 (0,0)	56	0 (0,0)	46	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.	Perforacja przewodu pokarmowego		0 (0,0)	56	0 (0,0)	46	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.	Czynna/utajona gruźlica		0 (0,0)	56	0 (0,0)	46	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
<i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i>	8 tyg.	Niewydolność nerek		0 (0,0)	56	0 (0,0)	46	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE

8.15. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 101.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – porównanie bezpośrednie

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Opracowania wtórne			
<i>Ananthakrishnan 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja będąca komentarzem dotyczącym leczenia WZJG za pomocą UPA.	Ananthakrishnan AN. Upadacitinib for ulcerative colitis. Lancet. 2022 Jun 4;399(10341):2077-2078.
<i>Davies 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	W publikacji brak wyników dla UPA w leczeniu WZJG.	Davies SC, Hussein IM, Nguyen TM, Parker CE, Khanna R, Jairath V. Oral Janus kinase inhibitors for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 1. Art. No.: CD012381.
<i>Ferrante 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Ferrante M, Sabino J. Efficacy of JAK inhibitors in Ulcerative Colitis. J Crohns Colitis. 2020 Aug 1;14 (Supplement_2):S737-S745.
<i>Lucaciu 2020</i>	Niewłaściwa populacja	W publikacji brak wyników dla UPA w leczeniu WZJG.	Lucaciu L.A., Seicean R., Seicean A.. Small molecule drugs in the treatment of inflammatory bowel diseases: which one, when and why? - a systematic review. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2020 Jun 32(6):669-677.
<i>Ma 2019a</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Ma C., Battat R., Dulai P.S., Parker C.E., Sandborn W.J., Feagan B.G., Jairath V. Innovations in Oral Therapies for Inflammatory Bowel Disease. Drugs. 2019 Aug; 79(12):1321-1335.
<i>Olivera 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	W publikacji wyniki przedstawione łącznie dla chorych na choroby zapalne jelit.	Olivera P.A., Lasa J.S., Bonovas S., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Safety of Janus Kinase Inhibitors in patients with Inflammatory Bowel Diseases or other Immune-mediated Diseases: A systematic review and meta-Analysis. Gastroenterology. 2020 May; 158(6):1554-1573.
<i>Parigi 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł redakcyjny na temat UPA w leczeniu WZJG oraz ChLC.	Parigi T.L., D'Amico F., Danese S. Upadacitinib for Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Treatment: Hitting the Selective JAKpot. Gastroenterology. 2021 Apr; 160(5):1472-1474.
<i>Roda 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Roda G., Dal Buono A., Argollo M., Danese S. JAK selectivity: more precision less troubles. Expert Rev

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Gastroenterol Hepatol. 2020 Sep; 14(9):789-796.
<i>Sedano 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Sedano R., Ma C., Jairath V., Feagan B.G. Janus Kinase Inhibitors for the Management of Patients with Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology and Hepatology 2022 18:1 (14-27).
<i>White 2018</i>	Niewłaściwa populacja	W publikacji brak wyników dla UPA w leczeniu WZJG.	White J.R., Phillips F., Monaghan T., Fateen W., Samuel S. i in. Review article: novel oral-targeted therapies in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2018 Jun;47(12):1610-1622.
<i>Hanzel 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Hanzel J., Hulshoff M.S., Grootjans J., D'Haens G. Emerging therapies for ulcerative colitis. Expert Rev Clin Immunol. 2022 May;18(5):513-524.
<i>Napolitano 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Napolitano M., D'Amico F., Ragaini E. i in. Evaluating Upadacitinib in the Treatment of Moderate-to-Severe Active Ulcerative Colitis: Design, Development, and Potential Position in Therapy. Drug Des Devel Ther. 2022 Jun 17;16:1897-1913.
<i>Misra 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Misra D.P., Pande G., Agarwal V. Cardiovascular risks associated with Janus kinase inhibitors: peering outside the black box. 16. Clin Rheumatol. 2023 Feb;42(2):621-632.
<i>Toboso 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Rodríguez Toboso G., Rivera Vaquerizo P.Á., Martínez López M.N. i in. Upadacitinib in refractory ulcerative colitis. Rev Esp Enferm Dig. 2022 Nov;114(11):686-688.
<i>Ernest-Suare 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Ernest-Suarez K., Panaccione R. Update on the role of upadacitinib in the treatment of adults with moderately to severely active ulcerative colitis. Therap Adv Gastroenterol. 2023 Mar 11;16:17562848231158235.
<i>Goetsch 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Goetsch A., D'Amico F., Allocca M. i in. Advances in pharmacotherapy for ulcerative colitis: a focus on JAK1 inhibitors. Opin Pharmacother. 2023 May;24(7):849-861.
<i>Núñez 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Núñez P., Quera R., Yarur A.J. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Inflammatory Bowel Diseases. Drugs. 2023 Mar;83(4):299-314.
<i>Law 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Law C.C.Y., Kayal M., Mehandru S., Colombel J.F. A critical review of upadacitinib for the treatment of adults with moderately to severely active ulcerative colitis. Expert Rev

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Gastroenterol Hepatol. 2023 Feb;17(2):109-117.
<i>Irani 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Irani M., Fan C., Glassner K., Abraham B.P. Clinical Evaluation of Upadacitinib in the Treatment of Adults with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (UC): Patient Selection and Reported Outcomes. Clin Exp Gastroenterol. 2023 Mar 7;16:21-28.
<i>Herrera-deGuise 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Herrera-deGuise C., Serra-Ruiz X., Lastiri E., Borrue N. JAK inhibitors: A new dawn for oral therapies in inflammatory bowel diseases. Front Med (Lausanne). 2023 Mar 2;10:1089099.
Publikacje pierwotne			
<i>ab. konf. Colombel 2022a</i>	Niewłaściwa metodyka	Wpływ leczenia upadacytynibem na objawy pozajelitowe (EIM) u chorych z WZJG.	Colombel J.F., Cao Q., Ghosh S., Reinisch W., Zhou W. i in. Effect of upadacitinib (UPA) treatment on extraintestinal manifestations (EIMs) in patients with moderate-to-severe Ulcerative Colitis (UC): Results from the UPA Phase 3 programme. Journal of Crohn's and Colitis 2022; 16 (Supplement 1):i036-i037.
<i>ab. konf. Colombel 2022b</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki bezpieczeństwa w badaniu przedłużonym <i>U-ACHIEVE</i> w pacjentolatach, zestawienie z profilem bezpieczeństwa z innych badań dla UPA (reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, umiarkowane do ciężkiego atopowe zapalenie skóry)	Colombel J.F., Panaccione R., Nakase H., Burmester G., Cohen S.B. i in. The safety profile of upadacitinib maintenance therapy in ulcerative colitis in the Phase 3 U-ACHIEVE study is consistent with that in approved indications. Journal of Crohn's and Colitis 2022; 16 (Supplement 1):i514.
<i>ab. konf. Danese 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Danese S., Louis E., Loftus E.V., Cataldi F., Guay H. i in. Abdominal pain and its relationship with clinical outcomes, biomarker levels, and health-related quality of life in patients with moderate to severe ulcerative colitis: Data from U-ACHIEVE, a Phase 2b study of upadacitinib. Journal of Crohn's and Colitis 2019; 13 (Supplement 1):S226.
<i>ab. konf. Danese 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki z abstraktu konferencyjnego przedstawione w publikacji pełnotekstowej <i>Danese 2022</i> .	Danese S., Vermeire S., Zhou W., Pangan A., Siffledeen J. i in. Efficacy and safety of upadacitinib induction therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Results from the phase 3 u-achieve study. American Journal of Gastroenterology 2021; 116 (SUPPL):S312-S313.
<i>ab. konf. Danese 2022b</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Danese S., Tran J., D'Haens G., Rubin D.T., Aoyama N. i in. The effects of maintenance therapy with upadacitinib

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			on abdominal pain, bowel urgency, and fatigue in patients with moderately to severely active Ulcerative Colitis: Phase 3 U-ACHIEVE maintenance results. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2022; 16 (Supplement 1):i008-i009.
ab. konf. D'Haens 2019a	Niewłaściwa metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	D'Haens G.R., Lindsay J.O., Loftus E.V., Zhou W., Cataldi F. i in. Efficacy of upadacitinib as an induction therapy in severe and refractory ulcerative colitis: Sub-group analysis of the phase 2b study U-ACHIEVE. <i>American Journal of Gastroenterology</i> 2019; 114 (Supplement):S399.
ab. konf. D'Haens 2019b	Niewłaściwa metodyka	Wyniki leczenia UPA obejmujące okres leczenia wynoszący 15 dni.	D'Haens G.R., Loftus E.V., Higgins P.D., Panes J., Panaccione R. i in. Rapidity of symptomatic and inflammatory biomarker improvements following upadacitinib induction treatment: data from the u-achieve study. <i>Gastroenterology</i> 2019; 156:6 (S1):S-1101.
ab. konf. D'Haens 2020	Niewłaściwa metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	D'Haens G.R., Hebuterne X., Higgins P.D., Loftus E.V., Zhou W. i in. Upadacitinib was not associated with anaemia in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: results from the u-achieve study. <i>Gastroenterology</i> 2020; 158:6 (Supplement 1):s-1205-s-1206.
ab. konf. Ghosh 2019a	Niewłaściwa metodyka	Wyniki kwestionariusza UC-SQ (ang. <i>Ulcerative Colitis Symptoms Questionnaire</i>) dla niewielkiej populacji chorych (UPA 45 mg N=19)	Ghosh S., Abera F., Cross R., Zhou W., Chen N. i in. Effect of upadacitinib on patient-reported symptoms by the new ulcerative colitis symptoms questionnaire (UC-SQ) in patients with moderate to severe ulcerative colitis: Data from the Phase 2b study U-ACHIEVE. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2019; 13 (Supplement 1):S247-S248.
ab. konf. Ghosh 2019b	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny obejmujący analizę <i>post hoc</i> dotyczącą jakości życia chorych z badania <i>ACHIEVE 1</i> będącego jedynie uzupełnieniem badań głównych.	Ghosh S., Colombel J.-F., Vermeire S., Lee S., Lee W.J. i in. Improved patient-reported outcomes with upadacitinib as an induction therapy for patients with ulcerative colitis: Data from u-achieve. <i>United European Gastroenterology Journal</i> 2018; 6:8 (Supplement):A240-A241.
ab. konf. Ghosh 2019c	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny obejmujący analizę <i>post hoc</i> dotyczącą jakości życia chorych z badania <i>ACHIEVE 1</i> będącego jedynie uzupełnieniem badań głównych.	Ghosh S., Louis E., Loftus E.V., Reinisch W., Cataldi F. i in. Bowel urgency in patients with moderate to severe ulcerative colitis: Prevalence and correlation with clinical outcomes, biomarker levels, and health-related quality of life from U-ACHIEVE, a Phase 2b study of upadacitinib. <i>Journal of</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Crohn's and Colitis 2019; 13 (Supplement 1):S240-S241.
<i>ab. konf. Ghosh 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki z abstraktu konferencyjnego przedstawione w publikacji pełnotekstowej <i>Ghosh 2021</i> .	Ghosh S., Louis E., Lee S., Cataldi F., Huang B. i in. Induction therapy of upadacitinib is associated with improved symptoms in bowel urgency and abdominal pain for patients with ulcerative colitis: Data from u-achieve. United European Gastroenterology Journal 2018; 6:8 (Supplement):A246.
<i>ab. konf. Higgins 2019a</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Higgins P., Hebuterne X., Siffledeen J., Zhou W., Cataldi F. i in. Efficacy and safety of upadacitinib as an induction therapy for patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis: Combined results from 382 subjects in the phase 2b study uachieve. American Journal of Gastroenterology 2019; 114 (Supplement):S131.
<i>ab. konf. Higgins 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Ocena wpływu wyjściowej charakterystyki WZJG na wyniki kliniczne po terapii UPA, analizy post hoc, UPA 45 dla 8 tyg. i UPA 15 i 30 dla 52 tyg.	Higgins P., Colombel J.F., Reguiero M., Parkes G., Ilo D. i in. Effect of baseline disease characteristics on clinical outcomes in moderate-to-severe Ulcerative Colitis treated with upadacitinib: Results from a Phase 3 trials programme. Journal of Crohn's and Colitis 2022; 16 (Supplement 1):i088-i089.
<i>ab. konf. Loftus 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki leczenia UPA obejmujące okres leczenia wynoszący 14 dni.	Loftus E.V., Takeuchi K., Gao X., Panaccione R., Danese S. i in. Rapidity of symptom control with upadacitinib induction therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Results from two randomized phase 3 studies. American Journal of Gastroenterology 2021;116 (SUPPL):S359.
<i>ab. konf. Minocha 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Minocha M., Engelhardt B., Stodtmann S., Zhou W., Othman A.A. Exposure-response analyses of upadacitinib (ABT-494) efficacy in subjects with moderately to severely active ulcerative colitis-analyses of a phase 2 dose ranging induction study. United European Gastroenterology Journal 2018; 6:8 (Supplement):A245-A246.
<i>ab. konf. Panaccione 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Panaccione R., D'Haens G.R., Sandborn W.J., Ghosh S., Schreiber S. i in. Efficacy of upadacitinib as an induction therapy for patients with moderately to severely active ulcerative colitis, with or without previous treatment failure of biologic therapy: Data from the dose-ranging phase 2b study u-achieve. United European Gastroenterology Journal 2019; 7:8 (Supplement):90-91.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>ab. konf. Panaccione 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Niewłaściwa metodologia: Wyniki z abstraktu konferencyjnego przedstawione w publikacji pełnotekstowej <i>Danese 2022</i> .	Panaccione R., Danese S., Zhou W., Pangan A.L., Hebuterne X. i in. Efficacy and safety of upadacitinib maintenance therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Results from a randomized phase 3 study. <i>United European Gastroenterology Journal</i> 2021; 9(10):1207-1209.
<i>ab. konf. Panes 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający dodatkowe informacje do jakości życia chorych na WZJG, które nie zostały <i>a priori</i> wskazane jako klinicznie istotne punkty końcowe	Panés J., Loftus E.V.J., Higgins P., Lindsay J.O., Zhou W. i in. Maintenance of health-related quality of life improvements with upadacitinib treatment among patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Results from 52-week phase, 3 study U ACHIEVE maintenance. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2022; 16 (Supplement 1):i373-i374.
<i>ab. konf. Parkes 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny którego wyniki przedstawiają związek między GS (<i>Geboes Score</i>) a wynikami klinicznymi zgłaszanymi przez chorych z aktywnym WZJG leczonych upadacynibem.	Parkes G., Ungaro R., Danese S., Abreu M., Arenson E. i in. Correlation of histological assessment of mucosal healing with long-term clinical and patient-reported outcomes in patients with moderately to severely active ulcerative colitis treated with upadacitinib: Results from the Phase 3 U-ACHIEVE maintenance trial. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2022; 16 (Supplement 1):i476.
<i>ab. konf. Peyrin-Biroulet 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Peyrin-Biroulet L., Siegel C., Tanida S., Bossuyt P., Torres E. i in. Upadacitinib promotes histologic and endoscopic mucosal healing: Results from the upadacitinib ulcerative colitis phase 3 program. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2022; 16 (Supplement 1):i477.
<i>ab. konf. Raine 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Wpływ stosowania kortykosteroidów na wyniki UPA	Raine T., Ishiguro Y., Rubin D., Finney-Hayward T., Dapo I. i in. Impact of corticosteroid usage on efficacy and safety outcomes in patients receiving upadacitinib for Ulcerative Colitis. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2022; 16 (Supplement 1):i089-i090.
<i>ab. konf. Rubin 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Wpływ stosowania kortykosteroidów na wyniki UPA	Rubin D.T., Raine T., Finney-Hayward T., Loftus E.V., Targownik L. i in. Upadacitinib is effective at inducing clinical remission and response in ulcerative colitis patients regardless of baseline corticosteroid use: Results from two phase 3 studies. <i>American Journal of Gastroenterology</i> 2021; 116: (SUPPL):S398.
<i>ab. konf. Sandborn 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki z abstraktu konferencyjnego przedstawione w publikacji pełnotekstowej <i>Sandborn 2020</i> .	Sandborn W.J., Ghosh S., Panés J., Schreiber S., D'Haens G. i in. Efficacy and safety of upadacitinib as an induction therapy for patients with moderately-to-severely active ulcerative

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			colitis: Data from the phase 2b study u-achieve. United European Gastroenterology Journal 2018 (6):8 (Supplement):A74-A75.
<i>ab. konf. Sandborn 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Sandborn W.J., Schreiber S., Lee S.D., Lindsay J.O., Hebuterne X. i in. Improved endoscopic outcomes and mucosal healing of upadacitinib as an induction therapy in adults with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from the U-ACHIEVE study. Journal of Crohn's and Colitis 2019; 13 (Supplement 1):S009.
<i>ab. konf. Vermeire 2021a</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki z abstraktu konferencyjnego przedstawione w publikacji pełnotekstowej <i>Danese 2022</i> .	Vermeire S., Danese S., Zhou W., Pangan A., Greenbloom S. i in. Efficacy and safety of upadacitinib as induction therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Results from phase 3 u-accomplish study Efficacy and safety of upadacitinib as induction therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Results from phase 3 u-accomplish study. American Journal of Gastroenterology 2021;116: (SUPPL):S357.
<i>ab. konf. Vermeire 2021b</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Vermeire S., Tanida S., Hu R., Panaccione R., Hébuterne X. i in. Efficacy of upadacitinib induction therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis by biologic inadequate responder status: Results from two randomized phase 3 studies. American Journal of Gastroenterology 2021;116: (SUPPL):S399-S400.
<i>ab. konf. Vermeire 2022a</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki leczenia UPA obejmujące okres leczenia wynoszący 14 dni.	Vermeire S., Colombel J.F., Takeuchi K., Gao X., Panaccione R. i in. Upadacitinib Therapy Reduces Ulcerative Colitis Symptoms as Early as Day 1. Journal of Crohn's and Colitis 2022; 16 (Supplement 1):i087-i088.
<i>ab. konf. Vermeire 2022b</i>	Niewłaściwa metodyka	Chorzy na WZJG u których okres leczenia indukcyjnego wynosił 16 tygodni w dawce 45 mg UPA.	Vermeire S., Danese S., Zhou W., Klaff J., Ilo D. i in. Efficacy and safety of extended induction treatment with upadacitinib 45 mg once daily followed by maintenance upadacitinib 15 or 30 mg once daily in patients with moderately to severely active Ulcerative Colitis. Journal of Crohn's and Colitis 2022; 16 (Supplement 1):i090-i091.
<i>Loftus 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki dla krótkiego okresu obserwacji (14 dni), dostępne wyniki dla dłuższego okresu obserwacji.	Loftus E.V., Colombel J.F., Takeuchi K. i in. Upadacitinib Therapy Reduces Ulcerative Colitis Symptoms as Early as Day 1 of Induction Treatment. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Dec 1:S1542-3565(22)01109-0.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Friedberg 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie prospektywne obejmujące niewielką populację chorych na WZJG (44 chorych) oraz chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna (40 chorych).	Friedberg S., Choi D., Hunold T. i in. Upadacitinib Is Effective and Safe in Both Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: Prospective Real-World Experience. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023 Mar 8:S1542-3565(23)00173-8.
<i>Danese 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Analizy post hoc badań U-ACHIEVE i U-ACCOMPLISH obejmujące dodatkowe punkty końcowe w fazie podtrzymania leczenia	Danese S., Tran J., D'Haens G. i in. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy Improves Abdominal Pain, Bowel Urgency, and Fatigue in Patients With Ulcerative Colitis: A Post Hoc Analysis of Phase 3 Data. Inflamm Bowel Dis. 2023 Feb 15:izad016.
<i>Panes 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Analizy post hoc badań U-ACHIEVE i U-ACCOMPLISH dodatkowe punkty końcowe	Panés J., Loftus E.V., Higgins P.D.R., i in. Induction and Maintenance Treatment With Upadacitinib Improves Health-Related Quality of Life in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Phase 3 Study Results. Inflamm Bowel Dis. 2023 Jan 16:izac260.
<i>Boneschansker 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja przedstawiająca retrospektywnie pośrednie porównanie UPA vs TOF.	Boneschansker L., Ananthkrishnan A.N. Comparative Effectiveness of Upadacitinib and Tofacitinib in Inducing Remission in Ulcerative Colitis: Real-World Data. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023 Apr 7:S1542-3565(23)00248-3.

Tabela 102.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – porównanie pośrednie, aktualizacja przeglądu

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>ab. konf. Abreu 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki post hoc badania OCTAVE.	Abreu M.T., Rowbotham D.S., Danese S., Sandborn W.J., Miao Y. i in. Efficacy of ustekinumab for ulcerative colitis in patients through 3 years: seavuen. American Journal of Gastroenterology 2021; 116: (SUPPL):S315.
<i>ab. konf. Ghosh 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak nowych informacji względem głównej publikacji do badania UNIFI.	Ghosh S., Louis E., Lee S., Cataldi F., Huang B. i in. Induction therapy of upadacitinib is associated with improved symptoms in bowel urgency and abdominal pain for patients with ulcerative colitis: Data from u-achieve. United European Gastroenterology Journal 2018; 6:8 (Supplement):A246.
<i>ab. konf. Higgins 2019b</i>	Niewłaściwa populacja	Wyniki przedstawione łącznie dla różnych grup chorych w tym WZJG, ŁZS czy ChLC.	Higgins P., Hebuterne X., Siffledeen J., Zhou W., Cataldi F. i in. Efficacy and safety of upadacitinib as an induction therapy for patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis: Combined results from 382 subjects in the phase 2b study uachieve. American Journal of Gastroenterology 2019; 114 (Supplement):S131.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>ab. konf. Jørgensen 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak nowych informacji względem głównej publikacji do badania <i>UNIFI</i> .	Jørgensen K.K., Syversen S.W., Goll G.L., Bjørlykke K.H., Sandanger i in. Therapeutic Drug Monitoring is superior to standard treatment during maintenance therapy with infliximab; results from a 52-week multicentre randomised trial of 450 patients; the NOR-DRUM B study. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2022; 16 (Supplement 1):i010.
<i>ab. konf. Leong 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne.	Leong R., Sands B., Peyrin-Biroulet L., Marano C., Miao Y. i in. Long-term outcomes after histologic-endoscopic mucosal healing: Results from the <i>UNIFI</i> study in Ulcerative Colitis. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2022; 16 (Supplement 1):i102-i103.
<i>ab. konf. Panaccione 2019b</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki post hoc badania <i>UNIFI</i> .	Panaccione R., D'Haens G.R., Sandborn W.J., Ghosh S., Schreiber S. i in. Efficacy of upadacitinib as an induction therapy for patients with moderately to severely active ulcerative colitis, with or without previous treatment failure of biologic therapy: data from the dose-ranging phase 2b study u-achieve. <i>Gastroenterology</i> 2019; 156:6 (Supplement 1):S-170-S-171.
<i>ab. konf. Panaccione 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki z abstraktu konferencyjnego przedstawione w publikacji pełnotekstowej.	Panaccione R., Danese S., Zhou W., Pangan A.L., Hebuterne X. i in. Efficacy and safety of upadacitinib maintenance therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Results from a randomized phase 3 study. <i>United European Gastroenterology Journal</i> 2021; 9(10): 1207-1209.
<i>Abreu 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawione łącznie dla różnych grup chorych w tym WZJG, ŁZS czy ChLC.	Abreu M.T., Rowbotham D.S., Danese S., Sandborn W.J., Miao Y. i in. Efficacy and Safety of Maintenance Ustekinumab for Ulcerative Colitis Through 3 Years: <i>UNIFI</i> Long-term Extension. <i>J Crohns Colitis</i> . 2022 Mar 3;jjac030.
<i>Bouhuys 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki post hoc badania <i>OCTAVE</i> .	Bouhuys M., Lexmond W.S., Dijkstra G., Lobatón T., Louis E. i in. Efficacy of anti-TNF dosing interval lengthening in adolescents and young adults with inflammatory bowel disease in sustained remission (<i>FREE</i> -study): protocol for a partially randomised patient preference trial. <i>BMJ Open</i> . 2021 Nov 3;11(11):e054154.
<i>Chen 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Chorzy na WZJG w wieku 12-25 lat.	Chen J., Hunter S., Kisfalvi K., Lirio R.A. A hybrid approach of handling missing data under different missing data mechanisms: <i>VISIBLE 1</i> and <i>VARSITY</i> trials for ulcerative colitis. <i>Contemp Clin Trials</i> . 2021 Jan; (100):106226.
<i>Cichoż-Lach 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki post hoc badania <i>VARSITY</i> .	Cichoż-Lach H., Michalak A., Kopertowska-Majchrzak M., Eder P., Stawczyk-Eder K. i in. Characteristics of patients with moderate-to-severe ulcerative colitis treated with vedolizumab: results from a Polish multicenter, prospective, observational real-

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			life study (the POLONEZ study). Therap Adv Gastroenterol. 2021; Aug 30 (14): 17562848211036456.
<i>Danese 2022b</i>	Niewłaściwa populacja	Chory z rozpoznaniem przewlekłej ciężkiej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi.	Danese S., Sands B.E., Abreu M.T., O'Brien C.D., Bravatà I. i in. Early Symptomatic Improvement After Ustekinumab Therapy in Patients With Ulcerative Colitis: 16-Week Data From the UNIFI Trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Mar 8:S1542-3565(22)00207-5.
<i>Feagan 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki z abstraktu konferencyjnego przedstawione w publikacji pełnotekstowej <i>Ghosh 2021</i> .	Feagan B.G., Khanna R., Sandborn W.J., Vermeire S., Reinisch W. i in. Agreement between local and central reading of endoscopic disease activity in ulcerative colitis: results from the tofacitinib OCTAVE trials. Aliment Pharmacol Ther. 2021 Dec; 54(11-12):1442-1453.
<i>Fløisand 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki post hoc badania <i>UNIFI</i> .	Fløisand Y., Schroeder M.A., Chevallier P., Selleslag D., Devine S. i in. A phase 2a randomized clinical trial of intravenous vedolizumab for the treatment of steroid-refractory intestinal acute graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplant. 2021 Oct; 56(10):2477-2488.
<i>Kobayashi 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki post hoc badania <i>VISIBLE 1</i>	Kobayashi T., Ito H., Ashida T., Yokoyama T., Nagahori M. i in. Efficacy and safety of a new vedolizumab subcutaneous formulation in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis. Intest Res. 2021 Oct;19(4):448-460.
<i>Lees 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Opis podejścia do imputacji danych z badań <i>VISIBLE 1</i> i 2	Lees C.W., Deuring J.J., Chiorean M., Daperno M., Bonfanti G. i in. Prediction of early clinical response in patients receiving tofacitinib in the OCTAVE Induction 1 and 2 studies. Therapeutic Advances in Gastroenterology 2021; Nov. 29(14):17562848211054710.
<i>Mukherjee 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki post hoc badania <i>OCTAVE</i> .	Mukherjee A., Tsuchiwata S., Nicholas T., Cook J.A., Modesto I. i in. Exposure-response Characterization of Tofacitinib Efficacy in Moderate to Severe Ulcerative Colitis: results from Phase 2 and Phase 3 Induction and Maintenance Studies. Clinical pharmacology and therapeutics 2022 Jul;112(1):90-100.
<i>Panaccione 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki post hoc badania <i>OCTAVE</i> .	Panaccione R., Abreu M.T., Lazariciu I., Mundayat R., Lawendy N. i in. Persistence of treatment in patients with ulcerative colitis who responded to tofacitinib therapy: data from the open-label, long-term extension study, OCTAVE open. Alimentary pharmacology & therapeutics 2022 Jun;55(12):1534-1544.
<i>Panés 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki post hoc badania <i>OCTAVE</i> .	Panés J., Vermeire S., Dubinsky M.C., Loftus E.V., Lawendy N. i in. Efficacy and Safety of Tofacitinib Re-treatment for Ulcerative Colitis After Treatment Interruption: Results from the

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			OCTAVE Clinical Trials. J Crohns Colitis. 2021 Nov 8;15(11):1852-1863.
<i>Syversen 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej <i>Danese 2022</i> .	Syversen S.W., Jørgensen K.K., Goll G.L., Brun M.K., Sandanger Ø. i in. Effect of Therapeutic Drug Monitoring vs Standard Therapy During Maintenance Infliximab Therapy on Disease Control in Patients With Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 Dec 21;326(23):2375-2384.
<i>Vavricka 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki post hoc badania <i>OCTAVE</i> .	Vavricka S.R., Greuter T., Cohen B.L., Reinisch W., Steinwurz F. i in. Corticosteroid-free efficacy and safety outcomes in patients receiving tofacitinib in the OCTAVE Sustain maintenance study. Therap Adv Gastroenterol. 2022 May 10;15:17562848221090834.

8.16. Skale oceny jakości badań

Tabela 103.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 104.
Skala AMSTAR 2

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

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

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

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

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

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

Tabela 105.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punkcja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 106.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Inne rodzaje błędów (ang. other bias)		
Inne źródła błędów	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen. Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne

Tabela 107.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przeгляд systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przeгляд systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)

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

Tabela 110.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, rozdział 3 i 4
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, 8.9
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 4.13, 4.14, 4.17, 4.18
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdziały 3.6 i 4.6
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdziały 8.7 i 8.8
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdziały 3.6, 4.6
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 4.6.1 i 8.11
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 4.6.1 i 8.11
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 4.6.1 i 8.11
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 4.6.1 i 8.11
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 4.6.1 i 8.11
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdziały 3.6.3 i 4.7

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 4.6.1 i 8.11
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 4.6.1 i 8.11
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 4.11, 4.12, 4.13, 4.14, 4.15, 4.16 4.17, 4.18
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 4.20

9. Spis tabel

Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.....	28
Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy.....	40
Tabela 4. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	43
Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>U-ACHIEVE 1 (Sandborn 2020)</i> oraz <i>U-ACHIEVE 1, 3, U-ACCOMPLISH (Danese 2022)</i> wg zaleceń Cochrane	56
Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – porównanie pośrednie.....	63
Tabela 7. Charakterystyka populacji chorych – indukcja	70
Tabela 8. Charakterystyka populacji chorych - leczenie podtrzymujące	73
Tabela 9. Charakterystyka badań włączonych do analizy cz.1.....	75
Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do analizy cz.2.....	80
Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do analizy cz. 3.....	85
Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do analizy cz. 4.....	89
Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do analizy cz. 5.....	93
Tabela 13. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań włączonych do NMA	100
Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do NMA wg zaleceń Cochrane.....	110
Tabela 15. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	112
Tabela 16. Częstość występowania remisji klinicznej.....	124

Tabela 17. Częstość występowania poprawy endoskopowej.....	125
Tabela 18. Częstość występowania remisji endoskopowej.....	126
Tabela 19. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej.....	128
Tabela 20. Częstość występowania poprawy histologiczno-endoskopowej śluzówki	129
Tabela 21. Częstość występowania braku parcia na stolec	130
Tabela 22. Częstość występowania braku bólu brzucha	131
Tabela 23. Częstość występowania poprawy histologicznej.....	132
Tabela 24. Częstość występowania wygojenia błony śluzowej	133
Tabela 25. Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu FACIT-F względem wartości początkowych w czasie do 8. tygodnia obserwacji.....	134
Tabela 26. Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu IBDQ względem wartości początkowych w czasie do 8. tygodnia obserwacji.....	135
Tabela 27. Częstość występowania remisji klinicznej.....	137
Tabela 28. Częstość występowania poprawy endoskopowej.....	138
Tabela 29. Częstość utrzymania remisji klinicznej	139
Tabela 30. Częstość występowania remisji klinicznej bez kortykosteroidów	141
Tabela 31. Częstość utrzymania poprawy endoskopowej	142
Tabela 32. Częstość występowania remisji endoskopowej.....	143
Tabela 33. Częstość występowania utrzymania odpowiedzi klinicznej	144
Tabela 34. Częstość występowania poprawy histologiczno-endoskopowej śluzówki	145
Tabela 35. Częstość występowania wygojenia błony śluzowej	146
Tabela 36. Częstość występowania braku parcia na stolec	147

Tabela 37. Częstość występowania braku bólu brzucha	147
Tabela 38. Średnia zmiana wyniku w punktacji FACIT-F względem wartości początkowych w czasie do 52. tygodnia obserwacji.....	148
Tabela 39. Średnia zmiana wyniku w punktacji IBDQ względem wartości początkowych w czasie do 52. tygodnia obserwacji.....	149
Tabela 40. Wyniki NMA dla remisji klinicznej w postaci mediany OR (95% CrI) – leczenie indukcyjne (6-10 tygodni).....	152
Tabela 41. Wyniki NMA dla odpowiedzi klinicznej w postaci mediany OR (95% CrI) – leczenie indukcyjne (6-10 tygodni).....	153
Tabela 42. Wyniki NMA dla poprawy endoskopowej w postaci mediany OR (95% CrI) – leczenie indukcyjne (6-10 tygodni).....	154
Tabela 43. Wyniki NMA dla remisji klinicznej w postaci mediany OR (95% CrI) – leczenie podtrzymujące (40-54 tygodnie).....	157
Tabela 44. Wyniki NMA dla odpowiedzi klinicznej w postaci mediany OR (95% CrI) – leczenie podtrzymujące (40-54 tygodnie).....	158
Tabela 45. Wyniki NMA dla poprawy endoskopowej w postaci mediany OR (95% CrI) – leczenie podtrzymujące (40-54 tygodnie).....	160
Tabela 46. Profil bezpieczeństwa ogółem na podstawie badań <i>U-ACHIEVE 2</i> i <i>U-ACCOMPLISH</i>.....	162
Tabela 47. Częstość występowania zgonów.....	163
Tabela 48. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania%	165
Tabela 49. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych przez ≥5% chorych	170
Tabela 50. Profil bezpieczeństwa ogółem na podstawie badania <i>U-ACHIEVE 3</i> (15 mg UPA vs PLC)	173

Tabela 51. Profil bezpieczeństwa ogółem na podstawie badania <i>U-ACHIEVE</i> 3 (30 mg UPA vs PLC)	174
Tabela 52. Częstość występowania zgonów (15 mg UPA vs PLC)	175
Tabela 53. Częstość występowania zgonów (30 mg UPA vs PLC)	175
Tabela 54. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (15 mg UPA vs PLC)^	176
Tabela 55. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (30 mg UPA vs PLC)%	177
Tabela 56. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych przez ≥5% chorych (15 mg UPA vs PLC).....	180
Tabela 57. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych przez ≥5% chorych (30 mg UPA vs PLC).....	182
Tabela 58. Wyniki NMA dla ciężkich zdarzeń niepożądanych w postaci mediany OR (95% CrI) – leczenie indukcyjne	184
Tabela 59. Wyniki NMA dla ciężkich zakażeń w postaci mediany OR (95% CrI) – leczenie indukcyjne	185
Tabela 60. Wyniki NMA dla zdarzeń niepożądanych w postaci mediany OR (95% CrI) – leczenie indukcyjne	185
Tabela 61. Wyniki NMA dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w postaci mediany OR (95% CrI) – leczenie indukcyjne	186
Tabela 62. Wyniki NMA dla ciężkich zdarzeń niepożądanych w postaci mediany OR (95% CrI) – leczenie podtrzymujące (40-56 tygodni)	187
Tabela 63. Wyniki NMA dla ciężkich zakażeń w postaci mediany OR (95% CrI) – leczenie podtrzymujące (40-56 tygodni)	188
Tabela 64. Wyniki NMA dla zdarzeń niepożądanych w postaci mediany OR (95% CrI) – leczenie podtrzymujące (40-56 tygodni)	190

Tabela 65. Wyniki NMA dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w postaci mediany OR (95% CrI) – leczenie podtrzymujące (40-56 tygodni)	190
Tabela 66. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Rinvoq™	200
Tabela 67. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych upadacytynibem.....	209
Tabela 68. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych upadacytynibem.....	210
Tabela 69. Dane wejściowe dla skuteczności, populacja <i>bio-naïve</i> – indukcja	233
Tabela 70. Dane wejściowe dla skuteczności, populacja <i>bio-exposed</i> – indukcja	234
Tabela 71. Dane wejściowe dla skuteczności, populacja <i>bio-naïve</i> – leczenie podtrzymujące	236
Tabela 72. Dane wejściowe dla skuteczności, populacja <i>bio-exposed</i> – leczenie podtrzymujące	237
Tabela 73. Dane wejściowe dla bezpieczeństwa – indukcja	238
Tabela 74. Dane wejściowe dla bezpieczeństwa – leczenie podtrzymujące.....	240
Tabela 75. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla upadacytynibu w populacji docelowej.....	243
Tabela 76. Strategia wyszukiwania w bazach Medline, Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – przegląd dla interwencji.....	245
Tabela 77. Aktualizacja strategii wyszukiwania w bazach Medline, Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – przegląd dla interwencji	245

Tabela 78. Strategia wyszukiwania w bazach Medline Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – aktualizacja przeglądu wykonanego w dokumencie <i>NMA 2022</i>	246
Tabela 78. Aktualizacja strategii wyszukiwania w bazach Medline Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – aktualizacja przeglądu wykonanego w dokumencie <i>NMA 2022</i>	247
Tabela 78. Aktualizacja strategii wyszukiwania w bazach Medline Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – aktualizacja przeglądu wykonanego w dokumencie <i>NMA 2022</i>	248
Tabela 79. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	249
Tabela 79. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych – aktualizacja	249
Tabela 80. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	251
Tabela 81. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 część 1 .	260
Tabela 82. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 część 2 – aktualizacja przeglądu	262
Tabela 82. Częstość występowania remisji klinicznej (całkowity i częściowy wynik w skali Mayo) – okres leczenia indukcyjnego oraz okres leczenia podtrzymującego	280
Tabela 83. Zmiana wyniku hs-CRP – okres leczenia indukcyjnego oraz okres leczenia podtrzymującego.....	281
Tabela 84. Częstość uzyskiwania wyniku kalprotektyny w kale <150 mg/kg – okres leczenia indukcyjnego oraz okres leczenia podtrzymującego	282
Tabela 85. Zmiana zawartości kalprotektyny w kale względem wartości początkowej – okres leczenia indukcyjnego oraz okres leczenia podtrzymującego..	282

Tabela 86. Częstość występowania wyników SFS=0, RBS=0 oraz w podskali endoskopowej ≤ 1 – okres leczenia indukcyjnego oraz okres leczenia podtrzymującego	283
Tabela 87. Zmiana wyniku w całkowitej skali Mayo względem wartości początkowej – okres leczenia indukcyjnego oraz okres leczenia podtrzymującego..	284
Tabela 88. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej (częściowy wynik w skali Mayo) – okres leczenia indukcyjnego	285
Tabela 89. Częstość występowania remisji klinicznej.....	289
Tabela 90. Częstość występowania poprawy endoskopowej.....	289
Tabela 91. Częstość braku występowania parcia na stolec.....	290
Tabela 92. Częstość występowania braku bólu brzucha	292
Tabela 93. Redukcja w występowaniu bólu brzucha względem wartości początkowej	293
Tabela 94. Częstość występowania remisji na podstawie kwestionariusza IBDQ.....	294
Tabela 95. Częstość występowania odpowiedzi na podstawie kwestionariusza IBDQ	294
Tabela 96. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu <i>U-ACHIEVE</i> 1	295
Tabela 97. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – porównanie bezpośrednie	299
Tabela 98. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – porównanie pośrednie, aktualizacja przeglądu	306
Tabela 99. Kryteria Cook	310
Tabela 100. Skala AMSTAR 2.....	310
Tabela 101. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	312

Tabela 102. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	312
Tabela 103. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹.....	313
Tabela 104. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	314
Tabela 105. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	314
Tabela 106. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>.....	315

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (data wyszukiwania: 08.06.2022 r.).....	32
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – aktualizacja przeglądu (data wyszukiwania: 04.05.2023 r.).....	33
Rysunek 2. Schemat badania <i>U-ACHIEVE 1</i>	37
Rysunek 3. Schemat badania <i>U-ACHIEVE 2</i> i <i>U-ACCOMPLISH</i>	38
Rysunek 4. Konstrukcja badania <i>U-ACHIEVE</i> i <i>U-ACCOMPLISH</i>	38
Rysunek 6. Różnica częstości występowania remisji klinicznej w badaniach dotyczących okresu indukcji w 8. tygodniu obserwacji (w populacji ITT, NRI-C) pomiędzy grupami UPA i PLC (A. wyniki badania <i>ACHIEVE 1</i> , B. wyniki badania <i>ACHIEVE 2</i> oraz <i>U-ACCOMPLISH</i>).....	123
Rysunek 7. Różnica częstości występowania poprawy endoskopowej w badaniach dotyczących okresu indukcji w 8. tygodniu obserwacji (w populacji ITT, NRI-C) pomiędzy grupami UPA i PLC (A. wyniki badania <i>ACHIEVE 1</i> , B. wyniki badania <i>ACHIEVE 2</i> oraz <i>U-ACCOMPLISH</i>).....	125
Rysunek 8. Różnica częstości występowania odpowiedzi klinicznej wg 3-składnikowej skali Mayo w badaniach dotyczących okresu indukcji w 8. tygodniu obserwacji (w populacji ITT, NRI-C) pomiędzy grupami UPA i PLC (A. wyniki badania <i>ACHIEVE 1</i> , B. wyniki badania <i>ACHIEVE 2</i> oraz <i>U-ACCOMPLISH</i>).....	127
Rysunek 9. Skorygowana różnica częstości występowania poprawy histologiczno-endoskopowej śluzówki w badaniach dotyczących okresu indukcji (w populacji ITT, NRI-C) pomiędzy grupami UPA i PLC w 8. tygodniu obserwacji.....	129
Rysunek 10. Skorygowana różnica częstości występowania poprawy histologicznej w badaniach dotyczących okresu indukcji (w populacji ITT, NRI-C)	

 pomiędzy grupami UPA i PLC (A. wyniki badania <i>ACHIEVE 1</i> , B. wyniki badania <i>ACHIEVE 2</i> oraz <i>U-ACCOMPLISH</i>).....	132
Rysunek 11. Różnica częstości występowania remisji klinicznej w 52. tygodniu obserwacji pomiędzy grupami UPA i PLC.....	137
Rysunek 12. Różnica częstości utrzymania remisji klinicznej w 52. tygodniu obserwacji pomiędzy grupami UPA i PLC.....	139
Rysunek 13. Różnica częstości występowania remisji klinicznej bez kortykosteroidów w 52. tygodniu obserwacji pomiędzy grupami UPA i PLC.....	140
Rysunek 14. Różnica częstości utrzymania poprawy endoskopowej w 52. tygodniu obserwacji pomiędzy grupami UPA i PLC.....	142
Rysunek 15. Różnica częstości utrzymania poprawy endoskopowej w 52. tygodniu obserwacji pomiędzy grupami UPA i PLC.....	145
Rysunek 16. Skumulowane wyniki odpowiedzi i remisji klinicznej obejmujące okres leczenia podtrzymującego skorygowane względem odpowiedzi klinicznej uzyskanej w okresie leczenia indukcyjnego w populacji ITT w podgrupie chorych nieleczonych uprzednio lekami biologicznymi (wykres po lewej stronie) oraz chorzy leczeni uprzednio lekami biologicznymi (wykres po prawej stronie).....	220
Rysunek 17. Skumulowane wyniki odpowiedzi i poprawy endoskopowej obejmujące okres leczenia podtrzymującego skorygowane względem odpowiedzi klinicznej uzyskanej w okresie leczenia indukcyjnego w populacji ITT w podgrupie chorych nieleczonych uprzednio lekami biologicznymi (wykres po lewej stronie) oraz chorzy leczeni uprzednio lekami biologicznymi (wykres po prawej stronie).....	221
Rysunek 18. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie pośrednie (NMA) – przegląd systematyczny przedstawiony w dokumencie NMA 2022	229

Rysunek 19. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie pośrednie (NMA) – aktualizacja przeglądu systematycznego przedstawionego w dokumencie <i>NMA 2022</i> (data wyszukiwania: 06.07.2022 r.).....	230
Rysunek 5. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie pośrednie (NMA) – aktualizacja przeglądu systematycznego przedstawionego w dokumencie <i>NMA 2022</i> – druga aktualizacja przeglądu (data wyszukiwania: 08.05.2023 r.).....	231
Rysunek 5. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie pośrednie (NMA) – aktualizacja przeglądu systematycznego przedstawionego w dokumencie <i>NMA 2022</i> – aktualizacja przeglądu dla dodatkowych komparatorów (OZA i FIL) (data wyszukiwania: 08.06.2022 r.).....	232
Rysunek 19. Wyniki skuteczności obejmujące okres leczenia podtrzymującego skorygowane względem odpowiedzi klinicznej uzyskanej w okresie leczenia indukcyjnego w populacji ITT.....	242
Rysunek 20. Częstość występowania remisji klinicznej w badaniach leczenia indukcyjnego w 8. tygodniu obserwacji pomiędzy grupami UPA i PLC z wyszczególnieniem wyników na podgrupy chorych – publikacja <i>Danese 2022</i>.....	276
Rysunek 21. Częstość występowania remisji klinicznej w badaniach leczenia indukcyjnego w 8. tygodniu obserwacji pomiędzy grupami UPA i PLC z wyszczególnieniem wyników na podgrupy chorych – publikacja <i>Danese 2022</i>.....	277
Rysunek 22. Częstość występowania remisji klinicznej w badaniach leczenia podtrzymującego w 52. tygodniu obserwacji pomiędzy grupami UPA 15 mg i PLC z wyszczególnieniem wyników na podgrupy chorych – publikacja <i>Danese 2022</i>.....	278
Rysunek 23. Częstość występowania remisji klinicznej w badaniach leczenia podtrzymującego w 52. tygodniu obserwacji pomiędzy grupami UPA	

30 mg i PLC z wyszczególnieniem wyników na podgrupy chorych – publikacja Danese 2022	279
Rysunek 24. A. Częstość występowania wyniku w podskali krwawienia z odbytu Mayo=0, ocena dla 2.-8. tyg.; B. Średnia zmiana wyniku w podskali krwawienia z odbytu Mayo, ocena dla 2.-8. tyg.	287
Rysunek 25. A. Częstość występowania wyniku w podskali częstości wypróżnień Mayo ≤1, ocena dla 2.-8. tyg.; B. Średnia zmiana wyniku w podskali częstości wypróżnień Mayo, ocena dla 2.-8. tyg.	288
Rysunek 26. Częstość występowania braku parcia na stolec, ocena dla początku badania oraz 2.-8. tyg.	290
Rysunek 27. Częstość występowania braku bólu brzucha, ocena dla początku badania oraz 2.-8. tyg.	291
Rysunek 28. Średnia zmiana odczuwania bólu brzucha, ocena dla 2.-8. tyg.	292

11. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
APD Rinvoq®	Analiza problemu decyzyjnego, Rinvoq® (upadacytyrib) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2022
Armuzzi 2021	Armuzzi A, Liguori G., <i>Quality of life in patients with moderate to severe ulcerative colitis and the impact of treatment: A narrative review</i> , Dig Liver Dis. 2021, 53(7):803-808
Barreiro-de Acosta 2016	Barreiro-de Acosta M., Vallejo N., de la Iglesia D., i in., <i>Evaluation of the Risk of Relapse in Ulcerative Colitis According to the Degree of Mucosal Healing (Mayo 0 vs 1): A Longitudinal Cohort Study</i> , Journal of Crohn's and Colitis, 13–19, 2016
Bartnik 2013	Bartnik W., <i>Farmakoterapia colitis ulcerosa w fazie zaostrzenia i remisji — drugi konsensus europejski (2012)</i> , Gastroenterologia Kliniczna 2013, tom 5, nr 1, 1–4
CADTH 2020	CADTH, <i>Canadian Drug Expert Committee final recommendation Vedolizumab (Entyvio – Takeda Canada Inc.), Indication: For the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn disease</i> , https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0647%20Entyvio%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20January%2022%2C%202021_for%20postin%20g.pdf (data dostępu: 04.03.2022 r.)
Chong 2006	Chong C., Tomlinson G., Chodirker L. i in., <i>An adjusted NNT was a moderately good predictor of health benefit</i> , Journal of Clinical Epidemiology 2006, 59: 224-233
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., <i>Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions</i> , Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
EMA 2018	European Medicines Agency, <i>CHMP/EWP/18463/2006 Rev.1, Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis</i> , 2018
Fine 2019	Fine S., Papamichael K., Cheifetz A.S., <i>Etiology and Management of Lack or Loss of Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease</i> , Gastroenterology & Hepatology 15(12): 656-665
Higgins 2022	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated 2022)</i> . Cochrane, 2022. www.training.cochrane.org/handbook (data dostępu: 14.06.2022 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., <i>Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?</i> , Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
Jani 2004	Jani A.B., Sokoloff M., Shalhav A., Stadler W., <i>Androgen ablation adjuvant to postprostatectomy radiotherapy: complication-adjusted number needed to treat analysis</i> , Urology 2004, 64 (5)
Jani 2005	Jani A.B., Kao J., Heimann R., Hellman S., <i>Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: a utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis</i> , Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2005, vol. 61, no. 3, pp. 687–694
Lewis 2008	Lewis J., Chuai S., Nessel L., i in., <i>Use of the Non-invasive Components of the Mayo Score to Assess Clinical Response in Ulcerative Colitis</i> , Inflammatory Bowel Diseases 2008, 14(12):1660-1666
Marcinkowska 2010	Marcinkowska E., <i>Jakość Życia pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit w zależności od przebiegu, aktywności i sposobu leczenia</i> , Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Wydział Nauk o Zdrowiu 2010

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Mayo Clinic 2021	Mayo Clinic, <i>Ulcerative colitis</i> , 2021 https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/ulcerative-colitis/diagnosis-treatment/drc-20353331 (data dostępu: 05.04.2022r.)
Medexpress 2020	Medexpress, Współwystępowanie chorób zapalnych stawów, jelit i skóry – nowe możliwości skutecznego leczenia, 2020 https://www.medexpress.pl/wspolwystepowanie-chorob-zapalnych-stawow-jelit-i-skory-nowe-mozliwosci-skutecznego-leczenia/79280 (data dostępu: 05.04.2022r.)
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rydzewska 2019	Rydzewska G., <i>Przestrzeganie zaleceń w chorobach przewlekłych na przykładzie leczenia mesalazyną w nieswoistych zapalnych chorobach jelit</i> , Zakażenia XXI wieku 2019, 2(1): 1-5
Sharara 2021	Sharara A.I., Malaeb M., Lenfant M., Ferrante M., <i>Assessment of Endoscopic Disease Activity in Ulcerative Colitis: Is Simplicity the Ultimate Sophistication?</i> , Inflamm Intest Dis 2022, 7:7-12
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, BMJ 2017;358:j4008
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med. 2009; 151: 264–269
Uździcki 2021	Uździcki A.W., Wawrzynowicz-Syczewska M., <i>Characteristic features of ulcerative colitis with concomitant primary sclerosing cholangitis</i> , Prz Gastroenterol 2021, 16(3): 184-187
Van Assche 2016	Van Assche G., Peyrin-Biroulet L., Sturm A. i in., <i>Burden of disease and patient-reported outcomes in patients with moderate to severe ulcerative colitis in the last 12 months - Multicenter European cohort study</i> , Dig Liver Dis 2016, 48(6): 592-600
Badania włączone do analizy – porównanie bezpośrednie	
Sandborn 2020	Sandborn W.J., Ghosh S., Panes J. i in., <i>Efficacy of Upadacitinib in a Randomized Trial of Patients With Active Ulcerative Colitis [published correction appears in Gastroenterology, Gastroenterology 2020, 158(8): 2139-2149.e14</i>
Danese 2022	Danese S., Vermeire S., Zhou W. i in., <i>Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials</i> , Lancet 2022, 399(10341): 2113-2128
Badania pierwotne włączone do analizy – metaanaliza sieciowa	
ACT I i II (Rutgeerts 2005)	Rutgeerts P., Sandborn W.J., Feagan B.G. i in., <i>Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis</i> , N Engl J Med. 2005, 353(23): 2462-76
GEMINI I (Feagan 2013)	Feagan B.G., Rutgeerts P., Sands B.E. i in., <i>Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis</i> , N Engl J Med. 2013, 369(8): 699-710
GEMINI I (Feagan 2017)	Feagan B.G., Rubin D.T., Danese S., i in., <i>Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists</i> , Clinical Gastroenterology & Hepatology. 2017;15(2):229-39.e5
Jiang 2015	Jiang X.L., Cui H.F., Gao J., Fan H., <i>Low-dose Infliximab for Induction and Maintenance Treatment in Chinese Patients With Moderate to Severe Active Ulcerative Colitis</i> , J Clin Gastroenterol. 2015, 49(7): 582-8

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Japic CTI-060298	Kobayashi T., Suzuki Y., Motoya S. i in., <i>First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis-results from a multicenter prospective randomized controlled trial and its post hoc analysis</i> , J Gastroenterol. 2016, 51(3): 241-51
NCT01551290 (Motoya 2019)	Motoya S., Watanabe K., Ogata H., i in., <i>Vedolizumab in Japanese patients with ulcerative colitis: A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study</i> , PLoS One. 2019, 14(2): e0212989
OCTAVE I, OCTAVE II, OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)	Sandborn W.J., Su C., Sands B.E. i in., <i>Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis</i> , N Engl J Med. 2017, 376(18):1723-1736
OCTAVE I + II (Dubinsky 2017)_ab	Dubinsky, M.C., Peyrin-Biroulet L., Melmed G.Y., i in., <i>Efficacy of Tofacitinib in Patients With Ulcerative Colitis by Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment Status: Results From OCTAVE Induction and Maintenance Studies</i> , The American Journal of GASTROENTEROLOGY, 2017
UNIFI (Sands 2019)	Sands B.E., Sandborn W.J., Panaccione R. i in., <i>Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis</i> , N Engl J Med. 2019, 381(13):1201-1214
ab. konf. Panaccione 2022	Panaccione R., Collins, E.B., Melmed G.Y., i in. <i>OP34 Efficacy and safety of advanced induction and maintenance therapies in patients with moderately to severely active Ulcerative Colitis: An indirect treatment comparison using Bayesian network meta-analysis</i> . Journal of Crohn's and Colitis 2022 Jan 16 (Supplement_1):i037–i041. (data dostępu: 02.08.2022 https://ecco-ibd.eu/publications/congress-abstracts/item/op34-efficacy-and-safety-of-advanced-induction-and-maintenance-therapies-in-patients-with-moderately-to-severely-active-ulcerative-colitis-an-indirect-treatment-comparison-using-bayesian-network-meta-analysis.html)
TRUE NORTH (Sandborn 2021)	Sandborn W.J., Feagan B.G., D'Haens G. i in., <i>Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis</i> , N Engl J Med. 2020, 385(14): 1280-1291
SANDBORN	Feagan BG., Danese S., Loftus EV Jr. I in. <i>Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial</i> , Lancet. 2021 Jun 19;397(10292):2372-2384
Badania wtórne włączone do analizy	
Kerschbaumer 2020	Kerschbaumer A., Smolen J.S., Nash P. i in., <i>Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a systematic literature research</i> , RMD Open. 2020, 6(3): e001374
Lasa 2021	Lasa J.S., Olivera P.A., Danese S., Peyrin-Biroulet L., <i>Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis</i> , Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022, 7(2): 161-170
Ma 2019b	Ma C., Lee J.K., Mitra A.R. i in., <i>Systematic review with meta-analysis: efficacy and safety of oral Janus kinase inhibitors for inflammatory bowel disease</i> , Aliment Pharmacol Ther. 2019, 50(1): 5-23
Burr 2021	Burr N.E., Gracie D.J., Black C.J., Ford A.C., <i>Efficacy of biological therapies and small molecules in moderate to severe ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis</i> , Gut. 2021, gutjnl-2021-326390
Din 2022	Din S., Selinger C.P., Black C.J., Ford A.C., <i>Systematic review with network meta-analysis: Risk of Herpes zoster with biological therapies and small molecules in inflammatory bowel disease</i> , Aliment Pharmacol Ther. 2023, 57(6): 666-675
Gialouri 2023	Gialouri C.G., Moustafa S., Thomas K. i in., <i>Herpes zoster in patients with inflammatory arthritides or ulcerative colitis treated with tofacitinib, baricitinib or upadacitinib: a systematic review of clinical trials and real-world studies</i> , Rheumatol Int. 2023, 43(3): 421-435

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Panaccione 2023	Panaccione R., Collins E.B., Melmed G.Y. i in., <i>Efficacy and Safety of Advanced Therapies for Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis at Induction and Maintenance: An Indirect Treatment Comparison Using Bayesian Network Meta-analysis</i> , <i>Crohns Colitis</i> 360 2023, 5(2): otad009
Attauabi 2023	Attauabi M., Dahl E.K., Burisch J. i in., <i>Comparative onset of effect of biologics and small molecules in moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis</i> , <i>EClinicalMedicine</i> 2023, 16(57): 101866
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports 2023	European database of suspected adverse drug reaction reports, Rinvoq™, http://www.adrreports.eu/ (data dostępu: 18.05.2023 r.)
ChPL Rinvoq™	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq™, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220727156529/anx_156529_pl.pdf (data dostępu: 05.05.2023)
FDA 2022	Food and Drug Administration, <i>These highlights do not include all the information needed to use Rinvoq™ safely and effectively</i> , 2021
WHO UMC 2023	World Health Organization Uppsala Monitoring Centre, Rinvoq™, 2023, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 18.06.2023 r.)