



IGNORANTIA NOCET

Entyvio[®] (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Analiza kliniczna
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

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

Warszawa, 5 czerwca 2017 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W dniu 5 czerwca 2017 r. analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji OT.4351.10.2017.PW.3. Pierwotnie analiza została zakończona 1 grudnia 2016 r.

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

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE].

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	11
Streszczenie	14
1. Cel analizy.....	29
2. Metodyka.....	29
3. Przegląd systematyczny	31
3.1. Źródła danych	31
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	32
3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne	32
3.3.1. Strategia wyszukiwania	32
3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	33
3.3.3. Badania włączone	34
3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	37
3.4.1. Strategia wyszukiwania	37
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	38
3.4.3. Badania włączone	40
3.5. III etap przeglądu – badania pierwotne.....	44
3.5.1. Strategia wyszukiwania	44
3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	45
3.5.3. Badania włączone	46
3.6. Ocena jakości badań.....	48

3.7. Charakterystyka oraz wyniki włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych.....	48
3.8. Włączone badania pierwotne	74
3.8.1. Charakterystyka oraz ocena homogeniczności włączonych badań pierwotnych	74
3.8.2. Punkty końcowe	88
3.8.3. Ocena w skali GRADE	105
3.8.4. Ocena jakości informacji	106
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	112
3.10. Ekstrakcja danych	116
3.11. Ocena jakości życia u chorych w czasie leczenia wedolizumabem po niepowodzeniu leczenia standardowego w porównaniu z infliksymabem – indukcja + leczenie podtrzymujące.....	117
3.11.1. Ocena na podstawie kwestionariusza IBDQ	117
3.12. Ocena jakości życia w czasie leczenia wedolizumabem u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa w porównaniu z leczeniem standardowym – indukcja oraz indukcja + leczenie podtrzymujące .	120
3.12.1. Ocena na podstawie kwestionariusza IBDQ	120
3.12.2. Ocena na podstawie kwestionariusza SF-36	124
3.12.3. Ocena na podstawie kwestionariusza EQ-5D	128
3.13. Ocena skuteczności eksperymentalnej wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia standardowego w porównaniu z infliksymabem – indukcja.....	131
3.13.1. Odpowiedź kliniczna.....	132
3.13.2. Remisja kliniczna	138
3.13.3. Wygojenie błony śluzowej	145

3.14. Ocena skuteczności eksperymentalnej wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia standardowego w porównaniu z infliksymabem – indukcja + leczenie podtrzymujące.....	148
3.14.1. Remisja kliniczna	149
3.14.2. Trwała remisja kliniczna	152
3.14.3. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów.....	154
3.14.4. Trwała odpowiedź kliniczna.....	156
3.14.5. Wygojenie błony śluzowej	158
3.15. Ocena skuteczności eksperymentalnej wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa w porównaniu z leczeniem standardowym – indukcja.....	160
3.15.1. Odpowiedź kliniczna.....	160
3.15.2. Remisja kliniczna	163
3.15.3. Wygojenie błony śluzowej	165
3.16. Ocena skuteczności eksperymentalnej wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa w porównaniu z leczeniem standardowym – indukcja + leczenie podtrzymujące.....	167
3.16.1. Remisja kliniczna	167
3.16.2. Trwała remisja kliniczna	168
3.16.3. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów.....	168
3.16.4. Trwała odpowiedź kliniczna.....	170
3.16.5. Wygojenie błony śluzowej	170
3.17. Ocena skuteczności praktycznej wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia standardowego – indukcja oraz indukcja + leczenie podtrzymujące	171
3.17.1. Remisja kliniczna	171

3.17.2. Ocena skuteczności praktycznej wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia standardowego na podstawie abstraktów konferencyjnych.....	172
3.18. Ocena skuteczności praktycznej wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa – indukcja oraz indukcja + leczenie podtrzymujące	173
3.18.1. Jakość życia według kwestionariusza SIBDQ.....	174
3.18.2. Remisja kliniczna	174
3.18.3. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów.....	176
3.18.4. Odpowiedź kliniczna.....	177
3.18.5. Odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów.....	179
3.18.6. Wygojenie błony śluzowej	179
3.18.7. Poprawa wyniku w badaniu endoskopowym	180
3.18.8. Wyniki badania histologicznego	181
3.18.9. Wynik w skali Mayo	182
3.18.10. Stosowanie kortykosteroidów	184
3.18.11. Stężenie CRP	186
3.18.12. Odczyn Biernackiego	188
3.18.13. Stężenie kalprotektyny	189
3.18.14. Stężenie hemoglobiny.....	191
3.19. Ocena bezpieczeństwa wedolizumabu u chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem terapii inhibitorami TNF-alfa w porównaniu z infliksymabem – indukcja + leczenie podtrzymujące.....	193
3.19.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	194
3.19.2. Zdarzenia niepożądane.....	196

3.20. Ocena bezpieczeństwa wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa w porównaniu z infliksymabem – indukcja + leczenie podtrzymujące.....	216
3.20.1.Zgon.....	217
3.20.2.Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	219
3.20.3.Zdarzenia niepożądane.....	223
3.21. Ocena bezpieczeństwa wedolizumabu po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa w porównaniu z terapią standardową – indukcja oraz indukcja + leczenie podtrzymujące.....	249
3.21.1.Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	249
3.21.2.Zdarzenia niepożądane.....	250
3.22. Ocena bezpieczeństwa wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa w porównaniu z terapią standardową – indukcja oraz indukcja + leczenie podtrzymujące.....	254
3.22.1.Zgon.....	255
3.22.2.Ciężkie działania niepożądane.....	255
3.22.3.Działania niepożądane.....	256
3.22.4.Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	256
3.22.5.Zdarzenia niepożądane.....	258
3.23. Ocena bezpieczeństwa wedolizumabu po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa na podstawie badań jednoramiennych – indukcja oraz indukcja + leczenie podtrzymujące.....	262
3.23.1.Zgon.....	262
3.23.2.Zdarzenia niepożądane.....	262
3.24. Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa wedolizumabu u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa – indukcja.....	268

3.24.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane	268
3.24.2. Zdarzenia niepożądane	269
3.25. Długookresowa ocena bezpieczeństwa wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa	270
3.25.1. Zgon	271
3.25.2. Ciężkie działania niepożądane	272
3.25.3. Działania niepożądane	272
3.25.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane	272
3.25.5. Zdarzenia niepożądane	273
3.26. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	274
3.27. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	276
3.27.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC	276
3.27.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	277
3.27.3. Porównanie wedolizumabu i infliksymabu na podstawie charakterystyk produktów leczniczych	284
3.27.4. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA	288
3.27.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports	291
4. Ograniczenia	292
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	299
6. Dyskusja	311
7. Załączniki	317
7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	317

7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	322
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	323
7.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy.....	325
7.4.1. GEMINI I	325
7.4.2. ACT I.....	336
7.4.3. ACT II.....	338
7.4.4. Kobayashi 2016	340
7.4.5. Jiang 2015	343
7.4.6. Amiot 2016.....	345
7.4.7. Arijs 2016	348
7.4.8. Baumgart 2016.....	350
7.4.9. GEMINI LTS.....	352
7.4.10. Kopylov 2016	355
7.4.11. Stallmach 2016	357
7.4.12. Vivio 2016	360
7.5. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	363
7.6. Wykresy forest-plot	364
7.6.1. Odpowiedź kliniczna.....	364
7.6.2. Remisja kliniczna	366
7.6.3. Wygojenie błony śluzowej	368
7.6.4. Zgon.....	370
7.6.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	370

7.6.6. Ciężkie zakażenia	371
7.6.7. Zdarzenia niepożądane	372
7.6.8. Zakażenia	372
7.6.9. Zakażenia górnych dróg oddechowych	373
7.6.10. Zapalenie zatok	374
7.6.11. Niedokrwistość	374
7.6.12. Ból głowy	375
7.6.13. Zaostrzenie objawów wrzodziejącego zapalenia jelita grubego	376
7.6.14. Ból brzucha	376
7.6.15. Nudności	377
7.6.16. Ból stawów	378
7.6.17. Zmęczenie	378
7.6.18. Gorączka	379
7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	380
7.8. Skale oceny jakości badań	382
7.9. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	388
8. Spis tabel	390
9. Spis rysunków	397
10. Bibliografia	401

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADA	adalimumab
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> - europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – skala służąca do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
CAI	ang. <i>Clinical Activity Index</i> – skala aktywności klinicznej
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChLC	choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CRP	ang. <i>C-Reactive Protein</i> – białko C-reaktywne
CsA	cyklosporyna
ECCO	ang. <i>The European Crohn's and Colitis Organisation</i> – Europejska Organizacja Choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. <i>EuroQol-5 Dimension</i> – kwestionariusz ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GOL	golimumab
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
i.v.	ang. <i>intravenous</i> – dożylnie
IBD/FBD	ang. <i>Inflammatory Bowel Disease and Functional Bowel Disorders</i> – choroby zapalne jelit oraz zaburzenia czynności jelit
IBDQ	ang. <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i> – kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit
INF	infliksymab
IRR	ang. <i>infusion-related reaction</i> – reakcje związane z wlewem
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
kw	ang. <i>key word</i> – słowo kluczowe
LOCF	ang. <i>last observation carried forward</i> – ekstrapolacja ostatniej obserwacji
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich

Skrót	Rozwinięcie
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
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
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PML	ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i> – postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa
PRAC	ang. <i>The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa
pt	ang. <i>publication type</i> – rodzaj publikacji
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
SCCAI	ang. <i>Simple Clinical Colitis Activity Index</i> – prosty kliniczny indeks aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SF-36	ang. <i>36-Item Short Form Survey</i> – kwestionariusz ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNF-alfa	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – czynnik martwicy nowotworu alfa
tyg.	tydzień
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Skrót	Rozwinięcie
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
WED	wedolizumab
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ (Ministra Zdrowia) w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Entyvio® (wedolizumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów, w dwóch podgrupach:

- ⊗ z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub z przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną¹ lub
- ⊗ po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa (ang. *tumor necrosis factor alpha* – czynnik martwicy nowotworu alfa) definiowanym jako brak odpowiedzi, utrata odpowiedzi klinicznej lub wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia².

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony 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 MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

¹ dla większej przejrzystości populacja w dalszych częściach analizy określana będzie jako dorośli chorzy na czynne WZJG z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów z niepowodzeniem leczenia standardowego

² dla większej przejrzystości populacja w dalszych częściach analizy określana będzie jako dorośli chorzy na czynne WZJG z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów z niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa

POPULACJA DOCELOWA

Populację docelową dla wedolizumabu, określoną na podstawie wniosku refundacyjnego, stanowią dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10 K51), z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów, w dwóch podgrupach:

- ⊗ z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub z przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną lub
- ⊗ po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa (ang. *tumor necrosis factor alpha* – czynnik martwicy nowotworu alfa) definiowanym jako brak odpowiedzi, utrata odpowiedzi klinicznej lub wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia.

WYBÓR KOMPparatorów I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Jak opisano w *Analizie problemu decyzyjnego*, w Polsce jedynym refundowanym inhibitorem TNF-alfa jest infliksymab (INF), który stanowi alternatywną opcję refundowaną wobec wedolizumabu w indukcji oraz w leczeniu podtrzymującym u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego. Z kolei po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa leczenie ogranicza się do kontynuacji leczenia standardowego.

Zatem, spełniając wymogi zapisane w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*, analizę przeprowadzono w dwóch podgrupach:

- ⊗ wśród chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego, u których komparatorem dla wedolizumabu jest infliksymab;
- ⊗ wśród chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, u których komparatorem dla wedolizumabu leczenie standardowe.

W ramach I etapu przeglądu do analizy włączono 23 przeglądy systematyczne, w których w większości oceniano wedolizumab w populacji szerszej niż wnioskowana, tj. łącznie u chorych, u których odnotowano niepowodzenie leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa, w związku z czym przedstawione w nich wyniki należy interpretować z ostrożnością.

W II etapie przeglądu systematycznego poszukiwano badań pierwotnych dla ocenianej interwencji oraz komparatorów. Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących WED oraz infliksymab. Do analizy włączono 1 badanie randomizowane porównujące

wedolizumab w skojarzeniu z leczeniem standardowym z placebo (PLC) w skojarzeniu z leczeniem standardowym, tj.: badanie *GEMINI I* (publikacje *Feagan 2017, Feagan 2017a, Feagan 2013, Lam 2014, EMA³ 2014* oraz 5 nieopublikowanych dokumentów od Zamawiającego).

Ponadto włączono publikacje dotyczącą skuteczności praktycznej wedolizumabu (*Kopylov 2017, Amiot 2016, Arijs 2016, Baumgart 2016, Stallmach 2016* oraz *Vivio 2016*) oraz badanie *GEMINI LTS* stanowiące długoterminową ocenę bezpieczeństwa wedolizumabu.

W III etapie przeglądu włączono 4 badania randomizowane, dzięki którym możliwe było wykonanie porównania pośredniego z infliksymabem w fazie indukcji (wspólną referencję stanowiło leczenie standardowe), tj.:

- badanie *ACT I* (publikacje *Sandborn 2009, Feagan 2007, Rutgeerts 2005*);
- badanie *ACT II* (publikacje *Sandborn 2009, Rutgeerts 2005*);
- badanie *Kobayashi 2016*;
- badanie *Jiang 2015*.

Homogeniczność badań *ACT I, ACT II* oraz *Kobayashi 2016*, na podstawie których wykonano metaanalizę, oceniono jako wysoką, natomiast w przypadku metaanalizy uwzględniającej badanie *Jiang 2015* przyznano ocenę średnią. W przypadku porównania pośredniego homogeniczność badań *GEMINI I* oraz badań *ACT I, ACT II* (z uwzględnieniem i bez uwzględnienia badania *Kobayashi 2016*) oceniono jako wysoką dla porównania skuteczności leczenia indukcyjnego oraz jako średnią dla porównania bezpieczeństwa w ramach całego okresu obserwacji (ze względu na różnice w populacji – z badania *GEMINI I* wykorzystano łączne dane dla chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa; dotyczy jedynie porównania z badaniami *ACT I* i *ACT II*), jak również porównania skuteczności w okresie indukcja + leczenie podtrzymujące (ze względu na odmienną konstrukcję badań *GEMINI I* i *ACT I*). W przypadku analizy wrażliwości z uwzględnionym badaniem *Jiang 2015* homogeniczność badań należy ocenić jako średnią.

Na podstawie wyżej wymienionych badań przeprowadzono porównanie pośrednie skuteczności wedolizumabu z infliksymabem w grupie chorych po niepowodzeniu leczenia

³ ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków

standardowego. W grupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa przeprowadzono porównanie bezpośrednie wedolizumabu z leczeniem standardowym.

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa wedolizumabu włączono 6 publikacji, tj. *Charakterystykę Produktu Leczniczego Entyvio®*, *PRAC⁴ 2015*, *PRAC 2016*, *PRAC 2016a*, *FDA⁵ 2014*, oraz dane z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*).

Od Zamawiającego otrzymano dodatkowo okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa, który także posłużył do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa.

Ocena jakości życia u chorych w czasie leczenia WED po niepowodzeniu leczenia standardowego w porównaniu z INF – indukcja + leczenie podtrzymujące

Skorygowana zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ⁶ w porównaniu z wartością początkową nie różniła się znamienne statystycznie między wedolizumabem a infliksymabem, mimo że zmiana wyniku w porównaniu z PLC była bardziej znaczna w grupie przyjmującej wedolizumab w badaniu *GEMINI I*. Należy również mieć na uwadze, że wyniki dla infliksymabu zostały odczytane z wykresu, a zmiana wyniku między grupą WED/WED oraz WED/PLC jest zaniżona w porównaniu z wynikiem INF/INF i PLC/PLC.

Ocena jakości życia u chorych w czasie leczenia WED po niepowodzeniu leczenia standardowego w porównaniu z leczeniem standardowym – indukcja oraz indukcja + leczenie podtrzymujące

W populacji ogólnej chorzy leczeni wedolizumabem zarówno w fazie indukcji, jak i indukcji połączonej z leczeniem podtrzymującym, wykazywali w porównaniu do grupy kontrolnej (w przypadku indukcji chorzy stosowali wyłącznie leczenie standardowe, a w przypadku indukcji + leczenia podtrzymującego WED w indukcji i placebo w leczeniu podtrzymującym). Wykazano istotną statystycznie i klinicznie różnicę w zakresie odsetka chorych z istotną klinicznie

⁴ ang. *The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* – Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

⁵ ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków.

⁶ ang. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* – kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit

poprawą jakości życia, ocenianą za pomocą kwestionariuszy IBDQ, SF-36⁷), EQ-5D⁸ (w tym wartości użyteczności uzyskanych z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D oraz EQ-VAS⁹).

W podgrupie chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa, u chorych z wynikiem w skali Mayo <9 oraz z wynikiem w skali Mayo ≥9 odnotowano znamiennej statystycznie różnicę na korzyść WED w porównaniu z grupą PLC w przypadku następujących punktów końcowych: skorygowana zmiana ogólnego wyniku kwestionariusza IBDQ po 52 tygodniach oraz fizyczny i psychiczny aspekt jakości życia oceniany według kwestionariusza SF-36 po 52 tygodniach. U chorych z wynikiem w skali Mayo <9 w przypadku zdrowia psychicznego różnica była dodatkowo znamiennej klinicznie. Wśród chorych z wynikiem w skali Mayo <9 oraz z wynikiem w skali Mayo ≥9 uzyskano istotną statystycznie różnicę w grupie przyjmującej WED w porównaniu z grupą PLC w zakresie skorygowanej zmiany wyniku EQ-VAS (LOCF¹⁰). Różnica między grupami była ponadto istotna klinicznie. Dla skorygowanej zmiany użyteczności dla EQ-5D (LOCF) różnica była istotna statystycznie u chorych z wynikiem w skali Mayo ≥9.

U chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa, obserwowano istotną statystycznie różnicę w grupie przyjmującej WED w porównaniu z grupą PLC w zakresie zarówno fizycznego, jak i psychicznego aspektu jakości życia ocenianego za pomocą kwestionariusza SF-36, a także w zakresie skorygowanej zmiany wyniku EQ-VAS oraz użyteczności dla EQ-5D. Co więcej, w odniesieniu do wyniku według kwestionariusza SF-36 dotyczącego aspektu psychicznego oraz użyteczności dla EQ-5D różnica między grupami była znamiennej klinicznie.

Wśród chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą leczoną WED a grupą przyjmującą PLC.

⁷ ang. *36-Item Short Form Survey* – kwestionariusz ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia

⁸ ang. *EuroQol-5 Dimension* – kwestionariusz ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia

⁹ ang. *Visual Analogue Scale* – wizualna skala analogowa

¹⁰ ang. *last observation carried forward* – ekstrapolacja ostatniej obserwacji

Ocena skuteczności eksperymentalnej wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia standardowego w porównaniu z infliksymabem – indukcja

W ramach porównania pośredniego wedolizumabu oraz infliksymabu w indukcji oceniono, że leki wykazują równoważną skuteczność w każdej z analizowanych podgrup, niezależnie od przyjętego okresu obserwacji dla WED (6 tyg. lub 10 tyg.) – odpowiedź kliniczną obserwowano u 52-65% chorych z grupy WED i 63-67% z grupy INF. Niemniej należy zauważyć, że odsetek chorych z odpowiedzią kliniczną na leczenie wedolizumabem był wyższy po 10. tygodniach leczenia niż po 6. tygodniach (w 6. tygodniu chorzy otrzymali zaledwie dwie z trzech dawek podawanych w indukcji, w związku z czym różnice w odsetku odpowiedzi między 6. i 10. tyg. były spodziewane). Dla odróżnienia infliksymab oceniano po 3 dawkach. Równoważną skuteczność odnotowano także w odsetku remisji klinicznej w 6. i 10. tyg. u chorych leczonych WED i chorych leczonych INF niemal we wszystkich analizowanych wariantach. Dodatkowo stwierdzono równoważną skuteczność w częstości występowania wygojenia błony śluzowej w grupie WED i grupie INF w każdym z analizowanych wariantów.

Ocena skuteczności eksperymentalnej wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia standardowego w porównaniu z infliksymabem – indukcja + leczenie podtrzymujące

Częstość występowania remisji klinicznej w czasie indukcji + leczenia podtrzymującego WED (44-46%) była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z infliksymabem (35%) w podgrupach chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem terapii inhibitorami TNF-alfa oraz nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa. Ponadto o wysokiej skuteczności terapii wedolizumabem w porównaniu z infliksymabem świadczą niskie wartości NNT¹¹ (maksymalna wartość NNT wynosiła 6) dla tego punktu końcowego.

Trwała remisja kliniczna oceniana po 52. tygodniach leczenia wystąpiła u zbliżonego odsetka chorych w grupie WED w porównaniu z INF (22% vs 20%). Należy mieć na uwadze, że trwała remisja kliniczna w badaniu *GEMINI I* definiowana była jako remisja w 6. i w 52. tygodniu. Punkt ten może nie być w pełni miarodajny, ponieważ w chwili oceny w 6. tygodniu chorzy otrzymali jedynie dwie dawki WED (z trzech dawek podawanych w ramach indukcji). W związku z tym ocena ta była najprawdopodobniej przedwczesna i nie uwzględniała chorych, u których remisję odnotowano dopiero po zastosowaniu trzech dawek WED.

¹¹ ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

Wśród chorych stosujących kortykosteroidy na początku badania remisja kliniczna z jednoczesnym zaprzestaniem przyjmowania kortykosteroidów wystąpiła u wyższego odsetka chorych w grupie WED niż u chorych otrzymujących INF (36% vs 26%). Mimo znacznej różnicy między grupami, różnicy znamiennej statystycznie nie odnotowano między WED a INF. Ze względu na niewielką liczbę chorych z badania *GEMINI I* (39 w grupie WED i 43 w grupie PLC) w analizowanych podgrupach, interpretacja wyniku powinna być ostrożna.

Częstość występowania trwałej odpowiedzi klinicznej na leczenie WED w porównaniu z INF była istotnie statystycznie wyższa (62-65% vs 39%), a o dużej sile interwencji świadczy niska wartość NNT (poniżej 4).

Wygojenie się błony śluzowej obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie WED w porównaniu z grupą INF u chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa. O dużej sile interwencji świadczą także niskie wartości NNT (nieprzekraczające 6). Również w przypadku chorych, u których odnotowano niepowodzenie terapii lekami immunosupresyjnymi, ale nie odnotowano niepowodzenia inhibitorami TNF-alfa lub odnotowano wyłącznie niepowodzenie leczenia kortykosteroidami zaobserwowano częstsze wygojenie się błony śluzowej w grupie leczonej wedolizumabem. Różnica między WED a INF nie była jednak istotna statystycznie. Wygojenie błony śluzowej u chorych przyjmujących WED obserwowano w 57-60% przypadków.

Ocena skuteczności eksperymentalnej wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa w porównaniu z leczeniem standardowym – indukcja

Odpowiedź kliniczną stwierdzano istotnie statystycznie częściej w grupie WED niż w grupie PLC (39-46% vs 21-27%) zarówno w 6., jak i w 10. tygodniu¹². Niskie wartości NNT (NNT=6) świadczą o dużej sile interwencji. W przypadku podgrup znamiennej statystycznie różnicę na korzyść WED odnotowano jedynie w subpopulacji chorych z utratą odpowiedzi na leczenie inhibitorem TNF-alfa, a niska wartość NNT (NNT=3) świadczy o dużej sile interwencji. Wśród chorych z niewystarczającą odpowiedzią oraz z brakiem tolerancji na leczenie inhibitorami TNF-alfa nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic.

¹² oprócz wyniku na podstawie danych jednostkowych, które umożliwiały ocenę odpowiedzi klinicznej w 10. tygodniu w pierwotnej populacji przydzielonej do grupy leczonej wedolizumabem lub placebo w ramach populacji ITT (ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem) (tj. uwzględniono dane dla chorych, którzy w 6. tygodniu ze względu na brak odpowiedzi zostali przydzieleni do leczenia niezaślepionego)

Remisję kliniczną obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie przyjmującej WED w 10. tygodniu leczenia (12% vs 3%). W pozostałych przypadkach (w tym także w podgrupach chorych w zależności od rodzaju niepowodzenia leczenia inhibitorami TNF-alfa) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między WED a PLC.

Częstość wygojenia błony śluzowej była znamienne statystycznie wyższa wyłącznie w podgrupie chorych z utratą odpowiedzi na leczenie inhibitorem TNF-alfa (34% vs 12%). Niska wartość NNT (NNT=5) wskazuje na dużą siłę interwencji. W pozostałych podgrupach, a także w całej analizowanej populacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między WED a PLC.

Niemniej jednak wszystkie wyniki w podgrupach należy interpretować z ostrożnością ze względu na niską liczebność chorych. Należy również mieć na uwadze, że wyniki w 6. tygodniu leczenia dotyczą jedynie dwóch zamiast trzech dawek wedolizumabu, a zatem nie są w pełni miarodajne i mogą być zaniżone.

Ocena skuteczności eksperymentalnej wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa w porównaniu z leczeniem standardowym – indukcja + leczenie podtrzymujące

Remisję kliniczną oraz trwałą odpowiedź kliniczną odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej wedolizumabem w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 37% vs 5% oraz 47% vs 16%), a niskie wartości NNT (NNT=4) wskazują na dużą siłę interwencji. Trwałą remisję kliniczną oraz remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów również odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej wedolizumabem niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 21% vs 3% oraz 23% vs 4%), a niskie wartości NNT (NNT=6) wskazują na dużą siłę interwencji. Częstość występowania wygojenia błony śluzowej również była istotnie statystycznie wyższa w grupie leczonej WED w porównaniu z grupą PLC (42% vs 8%). Niska wartość NNT (NNT=3) wskazuje dodatkowo na dużą siłę interwencji.

Ocena skuteczności praktycznej wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia standardowego – indukcja oraz indukcja + leczenie podtrzymujące

Odsetek chorych leczonych wedolizumabem z remisją kliniczną w czasie indukcji oraz pełnego okresu leczenia wyniósł odpowiednio 39,3% i 54,5%. Wyniki te przewyższają odsetki remisji klinicznej obserwowane w badaniu randomizowanym *GEMINI I* w 6. i 10. tygodniu leczenia wedolizumabem (odpowiednio 23,1% i 27,7%) oraz w 52. tygodniu leczenia (44%-46%). Liczebność grupy badanej była niewielka, a ponadto (w przypadku wyniku dla 14. tygodnia) ocenę wykonywano później niż w badaniu *GEMINI I*, dlatego otrzymany wynik należy interpretować z ostrożnością. Można jednak przypuszczać, że w praktyce klinicznej leczenie wedolizumabem przynosi więcej korzyści niż w czasie badań eksperymentalnych.

Ocena skuteczności praktycznej wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa – indukcja oraz indukcja + leczenie podtrzymujące

W ocenie według kwestionariusza SIBDQ znamiennej statystycznie zmianę w porównaniu z wartością początkową obserwowano w 6. i w 14. tygodniu leczenia wedolizumabem (zmiana była także istotna klinicznie w 14. tygodniu).

Remisję kliniczną w 6. i 14. tygodniu odnotowano odpowiednio u 11-32% oraz u 18-55% chorych. W 30. oraz 54. tygodniu remisja wystąpiła odpowiednio u 18% i maksymalnie u 85% chorych (w podgrupie, w której wystąpiła remisja w indukcji). Remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 6. i 14. tygodniu zgłoszono odpowiednio u 9-36% oraz u 14-24% chorych. W 30. i 54. tygodniu remisja wystąpiła odpowiednio u 15% i 22% chorych.

Odpowiedź kliniczna w 6. i 14. tygodniu wystąpiła u 41-43% i 43-57% chorych. W 30. i 54. tygodniu odpowiedź odnotowano odpowiednio u 47% i 38% chorych. Odpowiedź kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 6. i 14. tygodniu zgłaszano u 26% chorych i 50% chorych.

W czasie leczenia WED wygojenie błony śluzowej w badaniu histologicznym u chorych z obecnym wygojeniem błony śluzowej w badaniu endoskopowym obserwowano u 50-67% chorych, w zależności od terminu przeprowadzania badania. U chorych, u których nie nastąpiło wygojenie błony śluzowej w badaniu endoskopowym, wygojenie błony śluzowej w badaniu histologicznym obserwowano maksymalnie u 10% chorych, co oznacza, że wyniki badania endoskopowego oraz histologicznego są dość spójne. Poprawę wyniku w badaniu endoskopowym w 22. tygodniu odnotowano u 76% chorych.

Brak zmian strukturalnych (stopień 0,0) w indeksie Geboesa obserwowano u 14% chorych w 52. tygodniu leczenia. Zmiany łagodne (w stopniu 0,1) – u 71,4% chorych, a zmiany łagodne do umiarkowanych (w stopniu 0,2) – u 14,3% chorych. Przez cały okres badania u żadnego chorego nie wystąpiły zmiany strukturalne w stopniu 0,3 (nasilenie ciężkie zmian). U 29% chorych odnotowano przewlekły naciek zapalny w (stopniu 1,0) w 52. tygodniu leczenia, a u 71% chorych stwierdzono łagodny, ale wyraźny wzrost nacieku zapalnego u chorych (stopień 1,1). Od 6. tygodnia badania nie zgłaszano zmian strukturalnych o większym nasileniu (w stopniu 1,2 i 1,3).

Wygojenie błony śluzowej wystąpiło u 69% chorych w 22. tygodniu.

Zmiana wyniku w skali Mayo w badaniach *Amiot 2016* i *Vivio 2016* była znamienna statystycznie w porównaniu z wartością początkową w 6. i w 14. tygodniu. W badaniu *Stallmach 2016* widoczne było obniżenie wyniku w skali Mayo, przy czym nie była możliwa ocena istotności statystycznej. Uzyskane wyniki wskazywały na obniżenie nasilenia WZJG w czasie leczenia do postaci łagodnej lub łagodnej-umiarkowanej. Mediana wyniku w skali Mayo była niższa po 6 i po 14 tygodniach leczenia w porównaniu z wartością początkową – obniżyła się odpowiednio o 2 i 3 punkty, sugerując, że w 14. tygodniu nasilenie choroby obniżono z umiarkowanego do łagodnego.

W badaniu *Baumgart 2016* w 6. i 14. tygodniu skuteczne zmniejszenie dawki kortykosteroidów nastąpiło u odpowiednio 31% i 18%. Różnice między wartością początkową a wynikami w 6. i 14. tygodniu były znamienne statystycznie. W badaniu *Vivio 2016* do 14. tygodnia skutecznie obniżono dawkę kortykosteroidów nawet u 73%, a różnica między wartością początkową a końcową była istotna statystycznie. W badaniu *Stallmach 2016* w 54. tygodniu odsetek chorych niestosujących kortykosteroidów był bardzo wysoki i wynosił już 83%, a różnica między wartością początkową a końcową była istotna statystycznie.

Prawidłowe stężenie CRP w 14. tygodniu leczenia wedolizumabem występowało u 41% chorych. Istotną statystycznie zmianę stężenia CRP obserwowano w przypadku wyniku w 54. tygodniu na podstawie publikacji *Stallmach 2016* u chorych z remisją w 54 tygodniu. Średnie stężenie CRP nie uległo znamiennej statystycznie poprawie w porównaniu z wartością początkową zarówno w 6., jak i w 14. tygodniu leczenia, przy czym w każdym z tych okresów obserwacji widoczne było obniżenie jego wartości, szczególnie w 14. tygodniu, w którym średnie stężenie mieściło się w granicach normy.

W czasie 14 tygodni odnotowano niższe wartości wyniku odczynu Biernackiego po 6 tyg. oraz po 14 tygodniach, względem wartości początkowej, przy czym nie stwierdzono istotności

statystycznej w zakresie obserwowanych zmian. Niemniej, wartości uzyskane po 14 tygodniach wykazują tendencję poprawy wyniku w kierunku wartości normalnych dla zdrowych chorych.

Istotną statystycznie zmianę stężenia kalprotektyny w porównaniu z wartością początkową obserwowano w 6. i w 14. tygodniu leczenia w badaniu *Baumgart 2016*. W badaniu *Stallmach 2016* zmianę stężenia kalprotektyny oceniano w podgrupach: u chorych, którzy uzyskali remisję w 54. tygodniu – zmiana w 14. tygodniu w porównaniu z wartością początkową była istotna statystycznie. W przypadku pozostałych punktów odcięcia (30. i 54. tydzień) ocena istotności statystycznej była niemożliwa. W większości przypadków stężenie kalprotektyny gwałtownie zmniejszyło się w kierunku prawidłowych wartości referencyjnych.

W badaniu *Stallmach 2016* zmianę stężenia hemoglobiny oceniano w podgrupach: u chorych, którzy uzyskali remisję w 54. tygodniu – stwierdzono istotną statystycznie zmianę stężenia hemoglobiny w 54. tygodniu w porównaniu z wartością początkową. W przypadku pozostałych punktów odcięcia (14. i 30. tydzień) ocena istotności statystycznej była niemożliwa. W większości przypadków stężenie hemoglobiny zwiększało się w kierunku prawidłowych wartości referencyjnych (12-15 g/dl u kobiet oraz 13-17 g/dl u mężczyzn).

Ocena bezpieczeństwa wedolizumabu u chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem terapii inhibitorami TNF-alfa w porównaniu z infliksymabem – indukcja + leczenie podtrzymujące

W ramach randomizowanych badań klinicznych nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między wedolizumabem a infliksymabem podawanymi w ramach indukcji + leczenia podtrzymującego w odniesieniu do występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Należy zauważyć, że odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie leczonej WED nie przekraczał 8%, a w grupie INF 18%. Nie obserwowano również znamienych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, które zgłaszano u ok. 73% w grupie WED oraz u 86% chorych w grupie INF. Zakażenia górnych dróg oddechowych występowały u niższego odsetka chorych leczonych WED niż u chorych leczonych INF (10% vs 16%), przy czym różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W przypadku zdarzeń niepożądanych, których zestawienie było możliwe w ramach porównania pośredniego (tj. niedokrwistość, ból głowy, zaostrzenie objawów wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, nudności, ból stawów, zmęczenie, gorączka) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami, a częstość ich występowania była zbliżona. Ból brzucha obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej wedolizumabem w porównaniu do grupy

leczonej infliksymabem. Należy przy tym zaznaczyć, że zdarzenie to występowało nie częściej niż u ok. 8% chorych leczonych WED.

Ocena bezpieczeństwa wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa w porównaniu z infliksymabem – indukcja + leczenie podtrzymujące

W czasie leczenia trwającego 52 tygodnie nie zgłaszano zgonów w żadnej z grup. Zbliżone wyniki uzyskano w przypadku 54-tygodniowej terapii infliksymabem, w związku z czym ryzyko wystąpienia zgonu podczas leczenia WED lub INF nie różniło się w sposób istotny statystycznie. Ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano z porównywalną częstością w obu grupach. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między wedolizumabem a infliksymabem w częstości występowania ciężkich zakażeń. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między WED a INF podawanymi w ramach indukcji + leczenia podtrzymującego w odniesieniu do występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Dla zdecydowanej większości zdarzeń niepożądanych, których zestawienie możliwe było w ramach porównania pośredniego wedolizumabu z infliksymabem (tj. zakażenia dróg oddechowych, zapalenie zatok, niedokrwistość, ból głowy, zaostrzenie objawów wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, ból brzucha, nudności, bóle stawów, reakcje związane z wlewem, zmęczenie, gorączka), nie wykazano znamienych statystycznie różnic w częstości występowania. Niemniej, wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść wedolizumabu w odniesieniu do częstości występowania zakażeń.

Ocena bezpieczeństwa wedolizumabu po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa w porównaniu z terapią standardową – indukcja oraz indukcja + leczenie podtrzymujące

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Podczas całego okresu leczenia najczęściej występującymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi było zaostrzenie objawów WZJG. Częstość występowania tego zdarzenia w grupie WED nie przekroczyła 3% i nie różniła się znamienne statystycznie w porównaniu z grupą PLC. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem u chorych leczonych WED nie różniła się istotnie statystycznie w porównaniu z chorymi otrzymującymi PLC w czasie indukcji, natomiast w czasie całego okresu leczenia zdarzenia te występowały znamienne statystycznie częściej w grupie badanej. W czasie 52 tygodni zdarzenia niepożądane zgłaszano u ok. 98% w grupie WED oraz u 84% w grupie PLC. W przypadku poszczególnych zdarzeń nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami zarówno w czasie indukcji, jak i indukcji połączonej z leczeniem podtrzymującym.

Podczas pełnego okresu leczenia do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w grupie WED zaliczono zapalenie nosogardzieli (26%), zapalenie oskrzeli (16%), zaostrzenie objawów WZJG (16%), zakażenie górnych dróg oddechowych (14%) oraz ból głowy (12%). Pozostałe zdarzenia niepożądane obserwowano u mniej niż 10% chorych.

Ocena bezpieczeństwa wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa w porównaniu z terapią standardową – indukcja oraz indukcja + leczenie podtrzymujące

U chorych otrzymujących wedolizumab w ramach indukcji + leczenia podtrzymującego nie zgłaszano zgonów. Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic między WED a leczeniem standardowym w częstości występowania ciężkich działań niepożądanych (w tym działań niezwiązanych z zaburzeniami żołądka i jelit), które zgłaszano u niskiego odsetka chorych leczonych wedolizumabem (poniżej 3% chorych). Ponadto nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między WED a leczeniem standardowym w częstości występowania działań niepożądanych (w tym działań z wykluczeniem zaburzeń żołądka i jelit), które zgłaszano u ok. 30% chorych leczonych WED. W czasie indukcji ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie leczonej WED, natomiast podczas całego okresu leczenia nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym zdarzeń z wykluczeniem zaburzeń żołądka i jelit) oraz ciężkich zakażeń między grupą WED a grupą PLC. Różnic nie obserwowano także w przypadku zdarzeń niepożądanych w czasie indukcji oraz indukcji + leczenia podtrzymującego, poza występowaniem bólu brzucha oraz bólu jamy ustnej i gardła, które w czasie całego okresu leczenia zgłaszano istotnie statystycznie częściej u chorych w grupie WED. Natomiast w czasie całego okresu leczenia częstość występowania zaostrzenia objawów WZJG była istotnie statystycznie wyższa w grupie PLC.

Ocena bezpieczeństwa wedolizumabu po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa na podstawie badań jednoramiennych – indukcja oraz indukcja + leczenie podtrzymujące

Nie zgłaszano zgonów w czasie 54 tygodni leczenia. Zdarzenia niepożądane ogółem występowały u 7-29% w czasie indukcji (do 14 tygodnia) oraz u 62% w czasie pełnego okresu leczenia (do 54 tygodni). W czasie pełnego okresu leczenia do najczęściej występujących zdarzeń zaliczono zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem (22%), w tym zapalenie nosogardzieli (17%), a także zmęczenie (15%), ostrą uogólnioną wysypkę krostkową (13%), ból mięśni/ból stawów (10%). Pozostałe zdarzenia nie występowały częściej niż u 10% chorych.

Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa wedolizumabu u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa – indukcja

Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłaszano u ok. 3-4% chorych w podgrupie chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa, w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. U chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz u chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa ciężkie zakażenia występowały nie częściej niż u 1% chorych. Zdarzenia niepożądane ogółem w czasie indukcji obserwowano odpowiednio u 38% i 54% chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami w grupie po niepowodzeniu leczenia standardowego był ból głowy (7%), z kolei w grupie po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa ból głowy (9%) i zapalenie nosogardzieli (6%). Pozostałe zdarzenia w obu grupach występowały rzadziej niż u 5% chorych.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa:

Do obecnie rozpoznanych zagrożeń należą reakcje związane z wlewem, w tym reakcje nadwrażliwości; zakażenia górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie oskrzeli, grypa, zapalenie nosogardzieli oraz zapalenie zatok. Do potencjalnych zagrożeń należą zakażenia, zakażenia żołądka i jelit oraz zakażenia układowe (ciężkie i inne niż ciężkie), inne ciężkie zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne, takie jak postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa, stosowanie pozarejestrycyjne (łagodna postać WZJG lub chorobę Leśniowskiego-Crohna, dzieci i młodzież, jednoczesne stosowanie z inhibitorami TNF-alfa) oraz nowotwory.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa:

Do obecnie rozpoznanych zagrożeń należą:

- ⊗ reakcje związane z wlewem, w tym reakcje nadwrażliwości;
- ⊗ zakażenia górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie oskrzeli, grypa, zapalenie nosogardzieli, zapalenie zatok.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Entyvio® oceniono jako pozytywny.

Wnioski

U chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego analiza skuteczności wedolizumabu w porównaniu z infliksymabem w indukcji wykazała porównywalną skuteczność obu leków oraz wyższą skuteczność wedolizumabu w czasie całego okresu leczenia (indukcja + leczenie podtrzymujące). Natomiast u chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa wedolizumab zarówno w czasie indukcji, jak i w czasie indukcji połączonej z leczeniem podtrzymującym jest istotnie statystycznie bardziej skuteczny niż leczenie standardowe. Profil bezpieczeństwa wedolizumabu w porównaniu z infliksymabem jest porównywalny, natomiast w porównaniu z leczeniem standardowym jest korzystniejszy. Dodatkowo profil bezpieczeństwa leku jest zbliżony, niezależnie od wcześniej stosowanego leczenia (jedynie leczenie standardowe lub leczenie standardowe i inhibitory TNF-alfa). Co ważne, w czasie długookresowej oceny bezpieczeństwa nie odnotowano żadnego przypadku PML (ryzyko powstania tego zdarzenia jest natomiast związane z leczeniem infliksymabem).

Na podstawie uzyskanych wyników wnioskuje się, iż zasadnym jest stosowanie wedolizumabu w praktyce klinicznej. Należy go uznać za skuteczną metodę dostępną obecnie w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Lek ten stanowi równoważny wybór dla obecnie stosowanego infliksymabu oraz spełnia niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [27] celem analizy klinicznej dla leku Entyvio® (wedolizumab) stosowanego w leczeniu chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów, w dwóch podgrupach:

- ⊗ z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub z przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną¹³ lub
- ⊗ po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa (ang. *tumor necrosis factor alpha* – czynnik martwicy nowotworu alfa) jako brak odpowiedzi, utrata odpowiedzi klinicznej lub wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia¹⁴,

jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, 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 MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊗ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;

¹³ dla większej przejrzystości populacja w dalszych częściach analizy określana będzie jako dorośli chorzy na czynne WZJG z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów z niepowodzeniem leczenia standardowego

¹⁴ dla większej przejrzystości populacja w dalszych częściach analizy określana będzie jako dorośli chorzy na czynne WZJG z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów z niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa

- ⊗ 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.

Przeгляд systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z 2016 roku, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

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

- ⊗ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊗ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊗ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊗ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊗ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - ⊗ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - ⊗ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - ⊗ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - ⊗ charakterystyki grupy osób badanych;
 - ⊗ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - ⊗ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;

- ⊛ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- ⊛ wskazania źródeł finansowania badania;
- ⊛ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊛ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹⁵ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego* [15], stanowiącym swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

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

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

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews*

¹⁵ 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

and Dissemination (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia). Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa wedolizumabu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, ADRReports, FDA oraz URPLW MiPB.

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

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, 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 3.3.2, 3.4.2 i 3.5.2.

3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

3.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz interwencji badanej (wedolizumab). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładek dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL¹⁶). W bazie Embase zastosowano deskrytory: ab (ang. *abstract* – streszczenie), ti (ang. *title* – tytuł), ot (ang. *original title* –

¹⁶ ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

oryginalny tytuł), kw (ang. *key word* – słowo kluczowe). W odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn (ang. *trade name* – nazwa handlowa), a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt (ang. *publication type* – rodzaj publikacji). W bazach Medline oraz The Cochrane Library zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*, które nie ograniczają zakresu wyszukiwania. We wszystkich bazach zastosowano identyczną strategię.

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 bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej oraz handlowej interwencji badanej, aby zapewnić jego czułość.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla wedolizumabu w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3.

3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne¹⁷ z metaanalizami lub bez metaanaliz) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [27]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

¹⁷ przeglądy spełniające kryteria Cook [9]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączenia i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

Tabela
Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I

1.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego, z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub z przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną lub ⊗ po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa definiowanym jako brak odpowiedzi, utrata odpowiedzi klinicznej lub wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia. 	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego uprzednio nieleczeni.
Interwencja	Wedolizumab 300 mg podawany we wlewie i.v. (ang. <i>intravenous</i> – dożylnie) w tygodniu 0., tygodniu 2. i tygodniu 6. (indukcja), a następnie co 8 tygodni (leczenie podtrzymujące). W razie braku widocznej korzyści terapeutycznej u w ciągu 10 tygodni należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia. Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.	Inna niż wymieniona.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 685 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 7 publikacji.

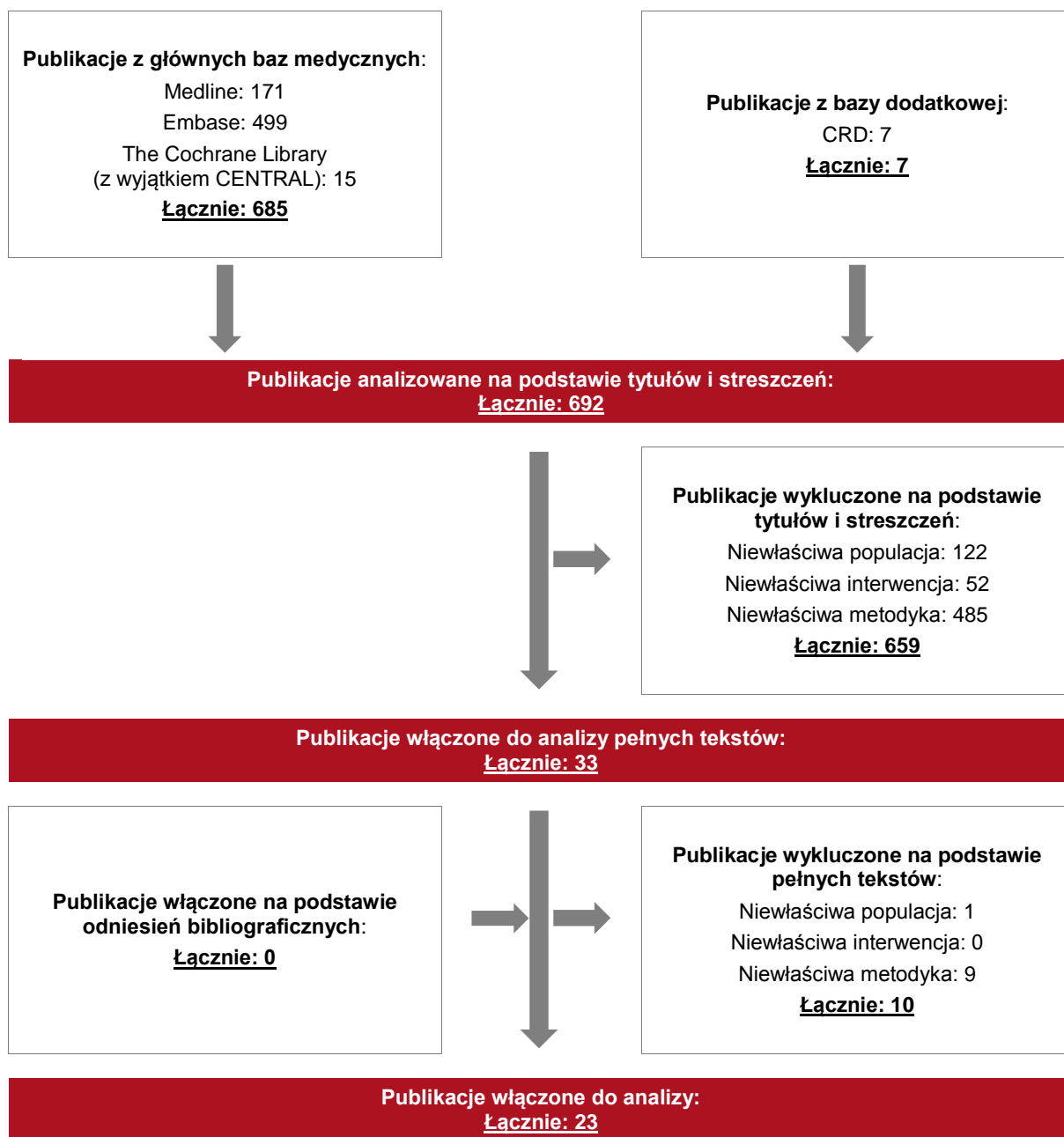
W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 23 przeglądy systematyczne (*Moćko 2017* [48], *Bonovas 2016* [35], *Moćko 2016* [47], *Shah 2016* [51], *Shahidi 2016* [53], *Shahidi 2016a* [52], *Vickers 2016* [55], *Bressler 2015* [36], *Bryant 2015* [37], *Burger 2015* [38], *Cote-Daigneault 2015* [40], *Jin 2015* [42], *LeBlanc 2015* [44], *Lin 2015* [45], *Luthra 2015* [46], *Mosli 2015* [49], *Bickston 2014* [34], *Cohen 2014* [39], *Danese 2014* [41], *Kawalec 2014* [43], *Nanau 2014* [50], *Smith 2014* [54] i *Wang 2014* [56]) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Wyniki oraz charakterystyka odnalezionych przeglądów systematycznych zostały przedstawione w rozdziale 3.6. Zdecydowana większość przeglądów dotyczyła populacji

szerszej niż populacja docelowa, dlatego zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (ang. *Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz) (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 7.7.

Rysunek
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I

1.



3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

3.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 3.4.2). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 3.3.1.

Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL dotyczącej badań pierwotnych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB zastosowano czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwy substancji czynnej oraz handlowej interwencji badanej.

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

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z komparatorami, badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie ocenianej interwencji z komparatorami, dla których nie odnaleziono badań do porównań bezpośrednich, a także badań jednoramiennych dla interwencji badanej.

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3.

3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Poniższe kryteria zostały podzielone na dwie części: część dotycząca przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatorów) oraz część dotycząca przeszukania baz dodatkowych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa).

Tabela
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II

2.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli chorzy na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego, z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub z przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną lub ⊗ po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa definiowanym jako brak odpowiedzi, utrata odpowiedzi klinicznej lub wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia. <p>Komentarz: włączano publikacje, w których przedstawione wyniki dotyczyły grupy chorych, z których co najmniej 70%¹⁸ stanowiła populacja docelowa.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego uprzednio nieleczeni.
Interwencja	<p>Wedolizumab 300 mg podawany we wlewie dożylnym w tygodniu 0., tygodniu 2. i tygodniu 6. (indukcja), a następnie co 8 tygodni (leczenie podtrzymujące).</p> <p>W razie braku widocznej korzyści terapeutycznej u w ciągu 10 tygodni należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia.</p> <p>Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.</p>	Inna niż wymieniona.

¹⁸ uznano, że taki odsetek chorych w badaniu stanowi minimum, by zapewnić możliwość wiarygodnego wnioskowania

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory	<p><u>Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Infliksymab: 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylniej w tygodniu 0., tygodniu 2. i tygodniu 6., a następnie co 8 tygodni. <p>Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u chorych, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w czasie 14 tyg. od rozpoczęcia leczenia.</p> <p>Komentarz: Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.</p>	Niezgodne z założeniami.
	<p><u>Chorzy po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa:</u></p> <p>Leczenie standardowe (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.</p>	
	<p>Dowolny w przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparatory.</p>	
	<p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.</p>	
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jakość życia; ⊗ odpowiedź kliniczna; ⊗ remisja kliniczna; ⊗ wygojenie błony śluzowej; ⊗ wyniki badań endoskopowych i histologicznych; ⊗ wynik w skali Mayo; ⊗ stosowanie kortykosteroidów; ⊗ parametry laboratoryjne; ⊗ profil bezpieczeństwa. <p>Komentarz: w przypadku braku możliwości oceny jakości życia lub profilu bezpieczeństwa w populacji docelowej, dopuszczono możliwość oceny w populacji szerszej (np. niezależnie od wcześniej stosowanego leczenia).</p> <p>Ocena indukcji i leczenia podtrzymującego zostanie przeprowadzona dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.</p>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założeniami.
Metodyka	<p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).</p>	Przeglądy, opisy przypadków, opracowania poglądowe, abstrakty konferencyjne, badania w których udział wzięło mniej niż 10 chorych.
	<p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).</p>	
	<p>Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji¹⁹).</p>	
	<p>Publikacje w językach: polskim i angielskim.</p>	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.
Bazy dodatkowe – uzupełniająca ocena bezpieczeństwa		
Populacja	Jak w bazach głównych.	
Interwencja	Jak w bazach głównych.	
Komparator	n/d*	

¹⁹ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 726 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 24 publikacje;
- ⊗ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 278 publikacji;
- ⊗ stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- ⊗ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 publikacje.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 17 publikacji.

Włączono randomizowane badanie kliniczne *GEMINI I* (publikacje *Feagan 2017* [61], *Feagan 2017a* [63], *Lam 2014* [65], *Feagan 2013* [62]) porównujące wedolizumab z placebo. W obu grupach stosowano leczenie towarzyszące, na które składały się leki stosowane w ramach leczenia standardowego. W rzeczywistości porównanie w badaniu *GEMINI I* należy określić jako wedolizumab + leczenie standardowe w grupie badanej oraz wyłącznie leczenie standardowe w grupie kontrolnej (przez cały okres leczenia lub po indukcji wedolizumabem). Na podstawie referencji odnaleziono dodatkową publikację do tego badania – *EMA 2014* [60]. Ponadto Zamawiający dostarczył uzupełniające dane do badania *GEMINI I* (opracowania wyników przygotowane m.in. na podstawie danych konferencyjnych lub danych jednostkowych, zwane dalej *Takeda 2016* [69], *Takeda 2014* [71], *Takeda 2014a* [68] oraz *Clinical Study Report C13006* z 2012 roku, dalej zwany *CSR 2012* [67] a także model

wykorzystany w czasie procesu refundacyjnego w innych krajach, dalej nazywany jako *Model 2014* [72]). Łącznie do badania *GEMINI I* włączono 10 publikacji.

Dodatkowo włączono jednoramienne badanie eksperymentalne *GEMINI LTS (Loftus 2016)* [66], do którego przyjmowano chorych biorących udział w badaniu *GEMINI I* (faza przedłużona badania *GEMINI I*). Do badania włączono też chorych, którzy nie byli uprzednio leczeni wedolizumabem. Wszystkim chorym w badaniu *GEMINI LTS* podawano dawkę wedolizumabu co 4 tygodnie, a więc niezgodną z wnioskowaną, przy czym w czasie badania *GEMINI I* część chorych leczona była dawką co 8 tygodni. Profil bezpieczeństwa w badaniu *GEMINI LTS* oceniano u chorych, którzy byli leczeni WED w ramach badania *GEMINI I* w dawce co 4 lub co 8 tyg., lub PLC, a dodatkowo u chorych, którzy zostali zakwalifikowani wyłącznie do badania *GEMINI LTS* i stosowali wyłącznie dawkę WED co 4 tyg. Najbardziej liczną grupę stanowili zatem chorzy, którzy stosowali dawkę WED co 4 tyg. – ze względu na fakt, że jest to dawkowanie częstsze niż określone we wniosku refundacyjnym, wyniki bezpieczeństwa mogą zostać zaburzone na niekorzyść wedolizumabu. Wyniki te stanowią jednak dodatkowe informacje na temat długoterminowego bezpieczeństwa stosowania wedolizumabu, dlatego zostały przedstawione w analizie. Podejście to należy uznać za konserwatywne.

W przypadku oceny skuteczności wyniki dla chorych leczonych dawką podawaną częściej mogą być zawyżone i niemiernodajne, w związku z czym nie zostały uwzględnione w analizie. Dodatkowo w badaniu *GEMINI LTS* przedstawiono punkty końcowe dotyczące skuteczności pochodzące z badania *GEMINI I*. Ocena tych punktów była niemożliwa z następujących przyczyn:

- wyniki zostały przedstawione łącznie dla dawki co 4 tyg. i co 8 tyg. i/lub
- wyniki zostały przedstawione w podziale na chorych, którzy ukończyli badanie *GEMINI I* oraz dla chorych, którzy zakończyli badanie *GEMINI I* przedwcześnie (wyniki niemożliwe do zsumowania) i/lub
- wyniki zostały przedstawione łącznie dla chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego i po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa i/lub
- punkty końcowe powtarzały się z punktami uprzednio opracowanymi na podstawie pierwotnej analizy badania *GEMINI I*.

Ponadto włączono jednoramienne badania prospektywne *Kopylov 2017* [64], *Amiot 2016* [57], *Baumgart 2016* [59], *Stallmach 2016* [70] oraz *Vivio 2016* [73], w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo wedolizumabu u chorych na WZJG oraz ChLC (chorobę Leśniowskiego-Crohna) oraz jedno badanie z grupą kontrolną (wedolizumab vs infliksymab), w którym

analizowano wyniki *post-hoc* dla chorych z badania *GEMINI I* oraz *GEMINI LTS* w populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa – *Arijs 2016* [58].

Prezentacja danych we włączonych badaniach pozwalała na wyekstrahowanie wyników w populacji odpowiadającej analizowanemu wskazaniu lub w populacji, w których większość ($\geq 70\%$) stanowili chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego lub po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Ponadto odnaleziono dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ⊗ 4 publikacje EMA, tj. *Charakterystykę Produktu Leczniczego Entyvio®* [74] oraz dwa dokumenty wydane przez PRAC (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii), tj. *PRAC 2016*, *PRAC 2016a* oraz *PRAC 2015* [78, 80, 79];
- ⊗ 1 publikację FDA [75];
- ⊗ 1 wpis w bazie ADRReports [74].

Od Zamawiającego otrzymano dodatkowo okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa (PSUR, ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report*) [76], który także posłużył do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa.

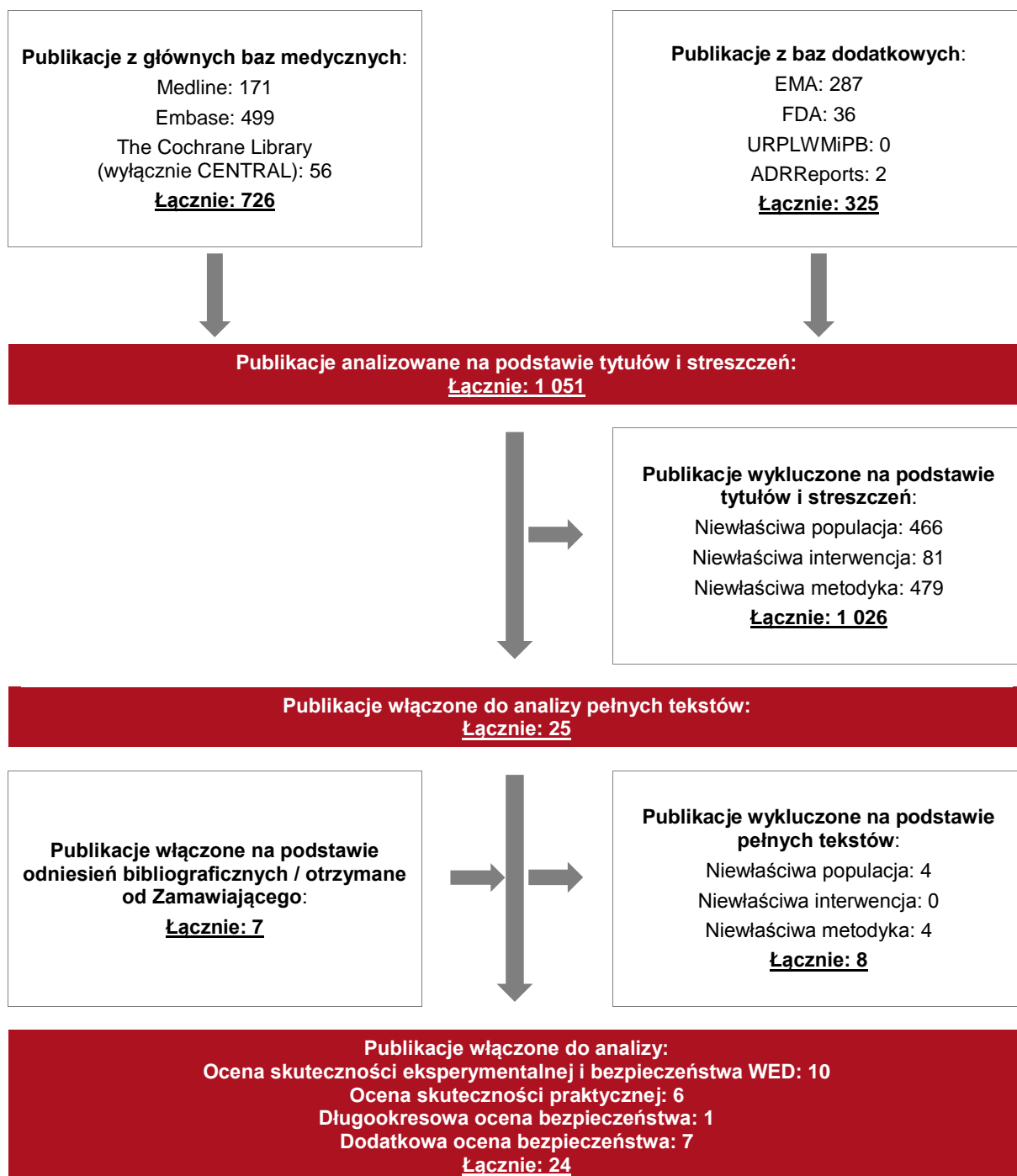
Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestru *National Institutes of Health* odnaleziono 9 publikacji opisujących badania kliniczne, w tym 3 badania planowane, znajdujące się w fazie przed rozpoczęciem rekrutacji chorych oraz 6 badań trwających (nieopublikowanych), z których 2 znajdują się w fazie po zakończonej rekrutacji chorych. W rejestrze *EU Clinical Trials Register* nie odnaleziono innych badań niż te odnalezione w rejestrze *National Institutes of Health*. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

Nie odnaleziono badań porównujących wedolizumab z infliksymabem w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego, w związku z tym przeprowadzono kolejny etap wyszukiwania w celu odnalezienia badań do porównania pośredniego.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności *kappa* pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych

tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.4.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II



3.5. III etap przeglądu – badania pierwotne

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego w etapie II (szczegółowy opis etapu II zamieszczono w Rozdziale 3.4) w populacji docelowej (po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa) zidentyfikowano jedno badanie randomizowane porównujące wedolizumab z leczeniem standardowym, umożliwiające wykonanie porównania pośredniego.

Ze względu na fakt, że nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących WED z INF, wykonano kolejny etap przeglądu, którego celem było odnalezienie badań randomizowanych oceniających infliksymab w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego. Wspólną referencją powinna być grupa PLC (+ leczenie standardowe), które może stanowić podstawę do wykonania porównania pośredniego.

3.5.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz interwencji badanej (infliksymab²⁰). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje pokategoryzowane pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatora. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiało wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych MeSH i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych. bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL – dotyczącej badań pierwotnych.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti, ot, ab, kw (w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt). W bazach Medline oraz The

²⁰ nie zastosowano terminów odnoszących się do leczenia standardowego, aby zapewnić czułość wyszukiwania strategii

Cochrane Library zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*, które nie ograniczają zakresu wyszukiwania. Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć wyłącznie badania randomizowane.

Nie przeszukiwano baz dodatkowych w celu wykonania uzupełniającej analizy bezpieczeństwa ani rejestrów badań klinicznych, gdyż szczegółowa ocena infliksymabu nie była celem niniejszej analizy.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3

3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Poniższe kryteria dotyczą przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatorów).

Tabela
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III

3.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego, z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów, z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub z przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego z wynikiem w skali Mayo ≤ 6 punktów.
Interwencja	<p><u>Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego:</u></p> <p>⊗ Infliksymab: 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylniej w tygodniu 0., tygodniu 2. i tygodniu 6., a następnie co 8 tygodni, jeśli obserwuje się korzyść kliniczną.</p> <p>Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u chorych, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w czasie 14 tyg. od rozpoczęcia leczenia.</p> <p>Komentarz: Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.</p> <p>Komentarz: dopuszczalne było włączanie badań oceniających jedynie fazę indukcji.</p>	Inna niż wymieniona.
Komparator	<u>Indukcja + leczenie podtrzymujące:</u>	Niezgodny z założonym.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Leczenie standardowe przez cały okres leczenia (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.	
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe odpowiadające punktom końcowym z badania <i>GEMINI I</i> włączonego w II etapie przeglądu. Ocenę indukcji i leczenia podtrzymującego zostanie przeprowadzona dla okresu obserwacji zgodnego z badaniem <i>GEMINI I</i> .	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.
Metodyka	Metodyka badań odpowiadająca metodyce badania <i>GEMINI I</i> włączonego w II etapie przeglądu.	Badanie nierandomizowane. Badania, w których uczestniczyło mniej niż 10 chorych w badaniu. Przeglądy systematyczne i niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.
	Publikacje pełnotekstowe.	Abstrakty konferencyjne
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.5.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 063 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 5 publikacji.

Włączono następujące randomizowane badania kliniczne porównujące infliksymab z placebo (leczeniem standardowym):

- ⊕ badanie *ACT I* i *ACT II* (publikacje *Rutgeerts 2005* [84], *Feagan 2007* [81] i *Sandborn 2009* [85]);
- ⊕ *Kobayashi 2016* [83];
- ⊕ *Jiang 2015* [82].

W ramach badań wskazanych powyżej stosowano infliksymab (oraz leczenie towarzyszące, na które składało się leczenie standardowe) lub tylko leczenie standardowe (placebo) przez cały okres badania.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik

zgodności *kappa* pomiędzy analitykami wynosił 0,96, natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.7.

Rysunek
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III

3.



3.6. Ocena jakości badań

Opracowania wtórne kwalifikowano do analizy na podstawie kryteriów Cook [9], a dodatkowo jakość włączonych do analizy opracowań oceniono na podstawie skali służącej do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz (AMSTAR, ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis*). W załączniku 0 przedstawiono opis kryteriów (Tabela 119) oraz wzór skali AMSTAR (Tabela 120).

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [13]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*) [32] a badania jednoramienne w skali NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*) [25]. W załączniku 7.8 przedstawiono wzory skali (Tabela 121, Tabela 122, Tabela 123).

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [12]. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.8 (Tabela 124).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [11] (wzór skali w załączniku 7.8, Tabela 125).

3.7. Charakterystyka oraz wyniki włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

Odnaleziono 23 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia do analizy: populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Włączone do analizy przeglądy systematyczne to: *Moćko 2017, Bonovas 2016, Moćko 2016, Shah 2016, Shahidi 2016, Shahidi 2016a, Vickers 2016, Bressler 2015, Bryant 2015, Burger 2015, Cote-Daigneault 2015, Jin 2015, LeBlanc 2015, Lin 2015, Luthra 2015, Mosli 2015, Bickston 2014, Cohen 2014, Danese 2014, Kawalec 2014, Nanau 2014, Smith 2014 i Wang 2014*. Zdecydowana większość przeglądów dotyczyła populacji szerszej niż populacja docelowa. Trzydzieści z nich oceniono na 5 z 5 możliwych do uzyskania kryteriów systematyczności Cook (*Moćko 2017, Bonovas 2016, Moćko 2016, Shah 2016, Vickers 2016, Jin 2015, LeBlanc 2015, Lin 2015, Luthra 2015, Mosli 2015, Bickston 2014, Danese 2014, Kawalec 2014 i Wang 2014*). Pozostałe przeglądy oceniono na 4 na 5

możliwych kryteriów. Przeglądy *Moćko 2017*, *Bonovas 2016*, *Moćko 2016*, *Shah 2016*, *Vickers 2016*, *Bryant 2015*, *LeBlanc 2015*, *Jin 2015*, *Lin 2015*, *Luthra 2015*, *Mosli 2015*, *Bickston 2014*, *Danese 2014*, *Kawalec 2014* i *Wang 2014* zostały zakwalifikowane do kategorii IA wg klasyfikacji doniesień naukowych. Pozostałe przeglądy oceniono jako kategorię IB.

Według skali AMSTAR przyjmuje się następującą ocenę:

- ⊗ < 5 punktów – przegląd o niskiej jakości,
- ⊗ ≥ 5 punktów – przegląd o umiarkowanej jakości,
- ⊗ co najmniej 9 punktów – przegląd o wysokiej jakości.

Ocenę wysoką przyznano przeglądom *Bonovas 2016*, *Vickers 2016*, *LeBlanc 2015*, *Luthra 2015* i *Bickston 2014*. Umiarkowaną ocenę przyznano przeglądom *Moćko 2017*, *Moćko 2016*, *Shah 2016*, *Bryant 2015*, *Jin 2015*, *Lin 2015*, *Mosli 2015*, *Danese 2014*, *Kawalec 2014* i *Wang 2014*. Pozostałym przeglądom przyznano ocenę niską.

Cel odnalezionych przeglądów był zbliżony i dotyczył przede wszystkim oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii (w tym WED) stosowanych w leczeniu chorych na WZJG lub zapalne choroby jelit ogółem.

Spośród badań włączonych do wyżej wymienionych przeglądów systematycznych, jedynym, które spełniało kryteria włączenia do niniejszej analizy było badanie *GEMINI I*. Tam, gdzie było to możliwe, analitycy przedstawiali wnioski autorów tylko dla tego badania, przy czym niektóre wnioski mogą dotyczyć metaanalizy wyników nie tylko z badania *GEMINI I*, ale także z badań dla dawek wedolizumabu innych niż zalecane przez ChPL (Charakterystykę Produktu Leczniczego). W większości przeglądów oceniano wedolizumab w populacji ogólnej, tj. łącznie u chorych, u których odnotowano niepowodzenie leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa. Jeśli było to możliwe, przedstawiano wnioski autorów przeglądów dla populacji docelowej, jeśli nie, przedstawiano wnioski dla najbardziej zbliżonej populacji.

Na podstawie przeglądów można wnioskować o wysokiej skuteczności wedolizumabu u chorych na WZJG w indukcji i leczeniu podtrzymującym zarówno po niepowodzeniu leczenia standardowego, jak i po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa. W ramach jednej metaanalizy sieciowej przeprowadzono porównanie wedolizumabu z innymi lekami biologicznymi w populacji chorych nieleczonych uprzednio tymi lekami, zgodnie z którym nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w przypadku indukcji odpowiedzi klinicznej oraz remisji klinicznej między wedolizumabem a infliksymabem, golimumabem (GOL) i adalimumabem (ADA) [41]. Z kolei w innej metaanalizie sieciowej w przypadku porównania

z inhibitorami TNF-alfa (INF, GOL, ADA) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w przypadku odpowiedzi klinicznej, remisji klinicznej ani wygojenia błony śluzowej w fazie indukcji, jednak w przypadku leczenia podtrzymującego odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść WED w porównaniu z INF w odniesieniu do trwałej odpowiedzi klinicznej oraz remisji klinicznej. Istotne statystycznie różnice w czasie leczenia podtrzymującego na korzyść WED odnotowano także w porównaniu z GOL w odniesieniu do trwałej odpowiedzi klinicznej, a także w porównaniu z ADA w odniesieniu do trwałej odpowiedzi klinicznej oraz wygojenia błony śluzowej. Wśród chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa przeprowadzono metaanalizę sieciową porównującą WED z ADA. Istotne statystycznie różnice na korzyść WED odnotowano w przypadku wygojenia błony śluzowej w czasie całego okresu leczenia (indukcja + leczenie podtrzymujące) [55]. W innym z przeglądów wskazano, że w indukcji wedolizumabem dłużej trzeba czekać na efekt terapeutyczny niż w przypadku infliksymabu, jednak w porównaniu pośrednim wykazano wyższą długoterminową skuteczność wedolizumabu u chorych wykazujących steroidozależność, u których choroba jest dobrze kontrolowana. Nie wykonano metaanalizy na potrzebę oceny skuteczności indukcji i leczenia podtrzymującego ze względu na zróżnicowaną metodykę badań. Ponadto wykazano, że najprawdopodobniej wedolizumab jest najbezpieczniejszą opcją leczenia biologicznego w indukcji w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych i zakażeń oraz przez cały okres leczenia (indukcja + leczenie podtrzymujące) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych, nudności i zapalenia zatok [38].

Szczegółową charakterystykę wszystkich włączonych przeglądów systematycznych i wnioski autorów oraz ocenę ich jakości według skali AMSTAR przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 4, Tabela 5, Tabela 6).

Tabela **4.**
Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących stosowania wedolizumabu u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
<i>Moćko 2017</i>	Cook: 5/5 AMSTAR: 7 AOTMiT: IA	PubMed, Embase i Cochrane Central Register of Controlled Trials (22 sierpnia 2016)	Porównanie profilu bezpieczeństwa leków biologicznych u chorych na choroby zapalne jelit.	Włączono 16 badań RCT, w tym badanie <i>GEMINI 1</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	<p>Wyniki w przeglądzie zostały przedstawione w populacji ogólnej, w związku z czym należy je interpretować z ostrożnością. Wyniki dla WED dla całego okresu obserwacji przedstawiono łącznie dla dawki co 4 i co 8 tyg. stosowanej w czasie leczenia podtrzymującego.</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>Zgodnie z wynikiem metaanalizy sieciowej nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie bezpieczeństwa między INF, GOL, ADA i WED. Leczenie WED prawdopodobnie wiązało się z najniższym ryzykiem rozwoju gorączki lub kaszlu. Najprawdopodobniej w ramach indukcji wedolizumab miał najbezpieczniejszy profil bezpieczeństwa.</p>
<i>Bonovas 2016</i>	Cook: 5/5 AMSTAR: 9 AOTMiT: IA	PubMed, Embase i Scopus (10 marca 2016) oraz specjalistyczny rejestr badań Cochrane dot. IBD (ang. the Cochrane IBD Group Specialized Trials Register), międzynarodowa platforma WHO rejestrująca badania kliniczne (ang. WHO International	Ocena wpływu leków biologicznych na ryzyko zakażeń i nowotworów złośliwych u dorosłych chorych na choroby zapalne jelit.	Włączono 49 badań RCT, w tym badanie <i>GEMINI 1</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	<p>Wyniki w przeglądzie zostały przedstawione w populacji ogólnej, w związku z czym należy je interpretować z ostrożnością. Wyniki dla WED dla całego okresu obserwacji przedstawiono łącznie dla dawki co 4 i co 8 tyg. stosowanej w czasie leczenia podtrzymującego.</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>Ciężkie zakażenia występowały w czasie indukcji oraz w całym okresie trwania badania w grupie PLC odpowiednio u 2% i 3%, a w grupie WED odpowiednio 0,4% i 2%. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Zakażenia występowały u zbliżonego odsetka chorych w 6. tyg. (ok. 14-15%) i 52 tyg. (ok. 71-72%) w grupach WED i PLC. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Nowotwory złośliwe odnotowano u 1 chorego (0,4%) w grupie WED oraz u 2 chorych (2%) w grupie PLC (różnica między grupami nieistotna statystycznie).</p>

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
		<p>Clinical Trials Registry Platform), strona clinicalTrials.gov, materiały konferencyjne (European Crohn's and Colitis Organisation, 2011-2015; Digestive Disease Week, 2010-2015; the United European Gastroenterology Week, 2010-2015)</p>			<p>Zgodnie z wynikiem metaanalizy sieciowej nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między WED a innymi lekami biologicznymi (adalimumab, certolizumab, golimumab, infliksymab, natalizumab) w częstości ciężkich zakażeń, zakażeń oportunistycznych, gruźlicy, zakażeń ogółem oraz nowotworów złośliwych.</p>
<p>Moćko 2016</p>	<p>Cook: 5/5 AMSTAR: 8 AOTMiT: IA</p>	<p>Medline, Embase i Cochrane Central Register of Controlled Trials (9 lutego 2016)</p>	<p>Porównanie profilu bezpieczeństwa leków biologicznych u chorych na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p>	<p>Włączono 7 badań RCT, w tym badanie <i>GEMINI 1</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.</p>	<p>Wyniki w przeglądzie zostały przedstawione w populacji ogólnej, w związku z czym należy je interpretować z ostrożnością. Wyniki dla WED dla całego okresu obserwacji przedstawiono łącznie dla dawki co 4 i co 8 tyg. stosowanej w czasie leczenia podtrzymującego.</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>Zgodnie z wynikiem metaanalizy sieciowej nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa między WED i PLC. W porównaniu z INF, GOL i ADA, WED jest najprawdopodobniej najbezpieczniejszą opcją leczenia w indukcji. Prawdopodobieństwo najbezpieczniejszego profilu bezpieczeństwa w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zakażeń wynosiło dla wedolizumabu odpowiednio 71%, 54% i 46%. Jedynie w przypadku reakcji w miejscu podania najbezpieczniejszą opcją było PLC. W przypadku leczenia podtrzymującego wedolizumab był najbezpieczniejszą opcją pod względem częstości</p>

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
					występowania zdarzeń niepożądanych (34%), nudności (48%) oraz zapalenia zatok (58%).
<i>Shah 2016</i>	Cook: 5/5 AMSTAR: 5 AOTMiT: IA	Bazy: Pubmed (data przeszukania: 5 maja 2015) oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials i Cochrane Database of Systematic Reviews.	Ocena skuteczności oraz ryzyka związanego ze stosowaniem leczenia biologicznego oraz immunomodulującego u chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym i ciężkim.	Włączono 15 badań RCT, w tym badanie <i>GEMINI 1</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	Wyniki w przeglądzie zostały przedstawione w populacji ogólnej, w związku z czym należy je interpretować z ostrożnością. Profil bezpieczeństwa: Stosowanie leków immunomodulujących oraz biologicznych w ramach indukcji remisji było dobrze tolerowane, nie zaobserwowano znaczącej utraty chorych z badania na skutek występowania nadmiernej liczby działań niepożądanych, dla WED vs PLC RR ²¹ =0,1 (95% CI ²² : 0,004; 1,4). W ramach indukcji i leczenia podtrzymującego parametr RR wynosił 0,4 (95% CI: 0,2; 0,9). Sumarycznie zarówno w fazie indukcji, jak i indukcji i leczeniu podtrzymującym większą tolerancją przez chorych charakteryzowało się leczenie biologiczne (RR=0,6).
<i>Shahidi 2016</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy). AMSTAR: 2	Bazy: Medline (data przeszukania: 21 czerwca 2015), referencje odnalezionych przeglądów systematycznych i włączonych badań.	Ocena roli WED w leczeniu chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym i ciężkim.	Włączono 3 badania RCT, w tym badanie <i>GEMINI 1</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	Część wyników w przeglądzie została przedstawiona w populacji ogólnej, w związku z czym należy je interpretować z ostrożnością. Skuteczność: W badaniu <i>GEMINI 1</i> w populacji ogólnej wykazano istotną statystycznie przewagę WED w porównaniu z PLC w odniesieniu do odpowiedzi klinicznej, remisji klinicznej oraz wygojenia się błony śluzowej w fazie indukcji. Istotną statystycznie przewagę WED wykazano także w całym okresie trwania badania w przypadku remisji klinicznej, trwałej remisji klinicznej, trwałej

²¹ ang. *relative risk* – ryzyko względne

²² ang. *confidence interval* – przedział ufności

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
	AOTMiT: IB				<p>odpowiedzi klinicznej, wygojenia błony śluzowej i remisji klinicznej bez stosowania kortykosteroidów.</p> <p><u>Chorzy po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa</u></p> <p>W fazie indukcji raportowano odpowiedź kliniczną istotnie statystycznie częściej w grupie WED niż w grupie PLC(39,0% vs 20,6%). W czasie leczenia podtrzymującego remisję kliniczną odnotowano u 37,2% chorych leczonych WED oraz u 5,3% leczonych PLC, a różnica między grupami była istotna statystycznie.</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>Przeprowadzone badania potwierdzają porównywalny profil bezpieczeństwa WED i PLC mierzony liczbą zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zakażeń. Nie zarejestrowano żadnego przypadku wystąpienia PML (ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i> – postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa) w badaniu <i>GEMINI I</i> oraz w badaniu <i>GEMINI LTS</i> (do 2 lat okresu obserwacji)</p>
Shahidi 2016a	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań klinicznych włączonych do analizy) AMSTAR: 2 AOTMiT: IB	Bazy: Medline (data przeszukania: 21 czerwca 2015), referencje odnalezionych przeglądów systematycznych, wytycznych klinicznych i włączonych badań.	Ocena roli WED w leczeniu chorych na WZJG.	Włączono 3 badania RCT, w tym badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	<p>Wyniki w przeglądzie zostały przedstawione w populacji ogólnej, w związku z czym należy je interpretować z ostrożnością.</p> <p>Skuteczność:</p> <p>W badaniu <i>GEMINI I</i> wykazano istotną statystycznie przewagę WED w porównaniu z PLC w odniesieniu do remisji klinicznej, odpowiedzi klinicznej oraz wygojenia się błony śluzowej w fazie indukcji. Istotną statystycznie przewagę WED wykazano także w całym okresie trwania badania w przypadku remisji klinicznej, trwałej remisji klinicznej, trwałej odpowiedzi klinicznej, wygojenia błony śluzowej i remisji klinicznej bez stosowania kortykosteroidów.</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p>

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
					Przeprowadzone badania potwierdzają porównywalny profil bezpieczeństwa WED i PLC włączając w to analizę występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zakażeń. Nie zarejestrowano żadnego przypadku wystąpienia PML w badaniu <i>GEMINI I</i> oraz w badaniu <i>GEMINI LTS</i> (do 2 lat okresu obserwacji)
<i>Vickers 2016</i>	Cook: 5/5 AMSTAR: 9 AOTMiT: IA	Bazy: Medline, Embase oraz Cochrane library (data przeszukania: 11 lutego 2014), oraz międzynarodowa platforma WHO rejestrująca badania kliniczne (ang. <i>WHO International Clinical Trials Registry Platform</i>), strona clinicalTrials.gov, materiały konferencyjne (European Crohn's and Colitis Organisation, 2009-2013; Digestive Disease Week,	Porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa zarejestrowanych terapii biologicznych (WED, ADA, INF, GOL) w indukcji oraz leczeniu podtrzymującym u chorych na aktywną postać WZJG o nasileniu umiarkowanym i ciężkim z uwzględnieniem poprzedniej ekspozycji na inhibitory TNF-alfa na podstawie metaanalizy.	Włączono 7 badań RCT (21 publikacji), w tym badanie <i>GEMINI I</i> , spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	<p>Wyniki w przeglądzie zostały przedstawione w podziale na populacje w zależności od wcześniej stosowanego leczenia.</p> <p>Skuteczność: <u>Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego</u></p> <p>W badaniu <i>GEMINI I</i> wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność WED w porównaniu z PLC w przypadku odpowiedzi klinicznej (parametr OR²³=3,17 [95% CI: 1,72; 6,16]), remisji klinicznej (parametr OR=4,42 [95% CI: 1,72; 14,00]) oraz wygojenia błony śluzowej (parametr OR=2,97 [95% CI: 1,59; 5,37]) w fazie indukcji, a także w ocenie remisji klinicznej (parametr OR=3,63 [95% CI: 1,75; 7,72]), trwałej odpowiedzi klinicznej (parametr OR=5,27 [95% CI: 2,68; 11,00]) oraz wygojenia się błony śluzowej (parametr OR=4,79 [95% CI: 2,33; 9,93]) w fazie leczenia podtrzymującego.</p> <p>W przypadku porównania z inhibitorami TNF-alfa (INF, GOL, ADA) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w przypadku odpowiedzi klinicznej, remisji klinicznej ani wygojenia błony śluzowej w fazie indukcji. Z kolei w przypadku leczenia podtrzymującego odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść WED w porównaniu z INF w odniesieniu do trwałej odpowiedzi klinicznej (parametr OR=3,18 [95% CI: 1,14; 9,20]) oraz remisji klinicznej (parametr OR=2,93 [95% CI: 1,03; 8,28]).</p>

²³ ang. *odds ratio* – iloraz szans

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
		2009-2013, referencje odnalezionych przeglądów systematycznych i metaanalizy.			<p>Różnic nie odnotowano w przypadku wygojenia błony śluzowej (parametr OR=2,43 [95% CI: 0,87; 6,66]). Istotnie statystycznie różnice w czasie leczenia podtrzymującego na korzyść WED odnotowano także w porównaniu z GOL w odniesieniu do trwałej odpowiedzi klinicznej (parametr OR=2,33 [95% CI: 1,04; 5,41]), a także w porównaniu z ADA w odniesieniu do trwałej odpowiedzi klinicznej (parametr OR=3,96 [95% CI: 1,67; 9,84]) oraz wygojenia błony śluzowej (parametr OR=3,21 [95% CI: 1,33; 7,35]).</p> <p><u>Chorzy po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa</u></p> <p>W badaniu <i>GEMINI 1</i> wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność WED w porównaniu z PLC w przypadku odpowiedzi klinicznej (parametr OR=2,51 [95% CI: 1,18; 5,48]) w fazie indukcji, a także w leczeniu podtrzymującym w przypadku remisji klinicznej (parametr OR=12,14 [95% CI: 3,14; 78,38]), trwałej remisji klinicznej (parametr OR=4,89 [95% CI: 1,74; 15,89]) oraz wygojenia się błony śluzowej (parametr OR=9,09 [95% CI: 2,74; 40,06]). W porównaniu z ADA istotne statystycznie różnice na korzyść WED odnotowano jedynie w przypadku wygojenia błony śluzowej w czasie leczenia podtrzymującego (parametr: OR=6,72 [95% CI: 1,36; 41,0]).</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p><u>Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego</u></p> <p>Utrata chorych z powodu zdarzeń niepożądanych była wyższa w grupie PLC niż w grupie WED (indukcja remisji: 0% vs 4%, leczenie podtrzymujące remisję: 4% vs 10%). W porównaniu z ADA utrata chorych z powodu zdarzeń niepożądanych w fazie indukcji w grupie WED również była niższa. W czasie leczenia podtrzymującego różnica w utracie chorych z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie WED w porównaniu z ADA i GOL była istotna statystycznie (parametr OR wyniósł odpowiednio: OR=0,14 [95% CI: 0,02; 0,67] oraz OR=0,21 [95% CI: 0,03; 0,99] na korzyść WED.</p>

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
Bressler 2015	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy). AMSTAR: 4 AOTMiT: IB	Bazy: Medline, Embase oraz Central (data przeszukania: luty 2014, dodatkowe przeszukanie ww. baz: czerwiec 2014).	Opracowanie na podstawie wiarygodnych doniesień naukowych wytycznych klinicznych dotyczących sposobów leczenia chorych na WZJG, którzy nie wymagają hospitalizacji.	Sposób opisu przeglądu nie umożliwia identyfikacji liczby włączonych publikacji, niemniej jednak w przeglądzie uwzględniono m.in. badania RCT, kohortowe oraz kliniczno-kontrolne, w tym badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	<p>Wyniki skuteczności leczenia w indukcji remisji przedstawione zostały w przeglądzie w podziale na populacje w zależności od wcześniej stosowanego leczenia. Natomiast wyniki dotyczące skuteczności terapii podtrzymującej oraz oceny profilu bezpieczeństwa przedstawiono w populacji ogólnej, w związku z czym należy je interpretować z ostrożnością.</p> <p>Skuteczność: <u>Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego</u></p> <p>W badaniu <i>GEMINI I</i> wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność WED w porównaniu z PLC w przypadku remisji klinicznej u chorych uprzednio nieskutecznie leczonych kortykosteroidami (21,4% vs 0%) lub lekami immunosupresyjnymi (21,9% vs 10,9%) U chorych po niepowodzeniu terapii steroidami leczonych WED obserwowano w porównaniu z PLC znaczną różnicę w odniesieniu do odpowiedzi klinicznej na leczenie (59,5% vs 20,0%) oraz wygojenia błony śluzowej (59,5% vs 24,0%). W przypadku chorych uprzednio nieskutecznie leczonych kortykosteroidami odnotowano istotną statystycznie różnicę w przypadku wygojenia błony śluzowej, które obserwowano u 68,4% i 26,9% chorych, odpowiednio w grupie WED i PLC.</p> <p><u>Chorzy po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa</u></p> <p>W badaniu <i>GEMINI I</i> wyższy odsetek chorych w grupie WED w porównaniu z PLC uzyskało remisję kliniczną u chorych uprzednio nieskutecznie leczonych inhibitorami TNF-alfa (9,8% vs 3,2%). Istotnie statystycznie częściej w grupie WED raportowano odpowiedź kliniczną (39,0% vs 20,6%).</p> <p>W czasie całego okresu trwania badania w populacji ogółem (niezależnie od wcześniej stosowanego leczenia) remisja kliniczna wystąpiła w grupie WED oraz PLC odpowiednio u 41,8% i 15,9%. Różnica między grupą WED a grupą PLC była istotna statystycznie.</p>

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
					<p>Profil bezpieczeństwa: W populacji ogółem (niezależnie od wcześniej stosowanego leczenia) w fazie indukcji zaobserwowano podobny odsetek występowania zdarzeń niepożądanych u chorych w grupach WED i PLC (40% vs 46%), natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie PLC niż w grupie WED (7% vs 2%). Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: ból głowy, zaostrzenie objawów choroby oraz zakażenia. W badaniu nie odnotowano różnic między grupami WED a PLC w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zakażeń.</p>
Bryant 2015	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy). AMSTAR: 5 AOTMiT: IA	Bazy: Medline, Embase, PubMed oraz Cochrane Library (data przeszukania: 10 grudnia 2014).	Przegląd dotyczący bezpieczeństwa oraz skuteczności WED, którego celem było pozycjonowanie WED w ramach praktyki klinicznej oraz identyfikacja grup chorych, u których zastosowanie WED przyniesie największe korzyści terapeutyczne.	Włączono 8 badań RCT, w tym badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, 1 przegląd (<i>Bickston 2014</i>) i 2 metaanalizy sieciowe	<p>Część wyników w przeglądzie została przedstawiona w populacji ogólnej oraz łącznie u chorych na WZJG oraz ChLC w związku z czym należy je interpretować z ostrożnością.</p> <p>Skuteczność: <u>Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego</u> WED jest skuteczny w indukcji oraz w całym okresie trwania badania u leczonych ambulatoryjnie chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym i ciężkim, u których leczenie standardowe zakończyło się niepowodzeniem. W badaniu <i>GEMINI I</i> wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność leczenia WED w porównaniu z PLC w indukcji remisji u chorych, których dotyczyło niepowodzenie terapii kortykosteroidami (59,5% vs 20,0%) lub lekami immunosupresyjnymi (49% vs 34,5%). <u>Chorzy po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa</u> W fazie indukcji istotnie statystycznie częściej w grupie WED raportowano odpowiedź kliniczną (39,0% vs 20,6%).</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p>

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
					<p>W populacji ogólnej WED jest dobrze tolerowany. Liczba zdarzeń niepożądanych w grupie WED i PLC jest porównywalna. Potwierdzają to dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa stosowania. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane u chorych na ChLC i WZJG biorących udział w długoterminowym badaniu bezpieczeństwa <i>GEMINI LTS</i> to: ból głowy (6%), zapalenie nosogardzieli (4%), nudności (4%), ból stawów (4%), zakażenia górnych dróg oddechowych (3%) oraz zmęczenie (3%). Nie zarejestrowano żadnego przypadku wystąpienia PML.</p>
<p><i>Burger 2015</i></p>	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy). AMSTAR: 1 AOTMiT: IB</p>	<p>Bazy: PubMed (data przeszukania: brak, przeszukiwanie objęło lata 2008-2015).</p>	<p>Przegląd obejmuje sposoby leczenia WZJG o różnym stopniu nasilenia, szczególnie podkreślając wyzwania związane z leczeniem chorych, u których występuje steroidooporność.</p>	<p>Włączono sumarycznie 36 badań RCT, w tym badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy oraz 18 przeglądów i 8 metaanaliz.</p>	<p>Wyniki w przeglądzie zostały przedstawione w populacji ogólnej, w związku z czym należy je interpretować z ostrożnością.</p> <p>Skuteczność:</p> <p>W dwóch badaniach RCT wykazano niemal dwukrotną przewagę skuteczności leczenia WED w porównaniu z PLC w odniesieniu do odpowiedzi klinicznej (47% vs 26%). Po roku u ponad 40% chorych kontynuujących terapię WED utrzymywał się stan remisji, w porównaniu z 16% chorych, którzy po uzyskaniu remisji w wyniku leczenia WED, w leczeniu podtrzymującym stosowali PLC. Znamienne większa była też liczba chorych, którzy utrzymywali stan remisji bez dodatkowego stosowania steroidów. W badaniu <i>GEMINI I</i> udowodniono skuteczność WED w leczeniu chorych na WZJG, którzy nie byli leczeni wcześniej inhibitorami TNF-alfa. W pośrednim porównaniu z INF w indukcji remisji WED działał wolniej, jednak wykazano jego wyższą długoterminową skuteczność u chorych wykazujących steroidozależność, których choroba jest dobrze kontrolowana.</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (szczególnie zakażeń oraz reakcji w miejscu podania) była podobna między grupami WED oraz PLC. WED jest dobrze tolerowany nawet</p>

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
					przez chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich zakażeń.
<i>Cohen 2014</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy). AMSTAR: 3 AOTMiT: IB	Bazy: PubMed (data przeszukania: brak, przeszukanie objęło lata 2010-2013), dodatkowo: Google Scholar.	Przegląd na podstawie RCT, badań otwartych oraz praktyki klinicznej, stanowiący dyskusję dotyczącą farmakokinetyki oraz skuteczności 7 leków biologicznych, w tym WED, stosowanych w leczeniu chorób zapalnych jelit.	Włączono 43 badania: 32 badania RCT (w tym badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy) oraz 21 badań otwartych.	Wyniki w przeglądzie zostały przedstawione w populacji ogólnej, w związku z czym należy je interpretować z ostrożnością. Skuteczność: Na podstawie danych pochodzących z badań RCT stwierdzono większą skuteczność leczenia WED w porównaniu z PLC u chorych na umiarkowaną i ciężką postać WZJG po uprzednim niepowodzeniu leczenia m.in. kortykosteroidami oraz lekami immunosupresyjnymi. W badaniu <i>GEMINI I</i> w grupie WED w porównaniu z grupą PLC uzyskano w 6 tyg. odpowiedź kliniczną u odpowiednio u 47% vs 25%, wygojenie błony śluzowej u 41% vs 25%, remisję kliniczną u 17% vs 5% oraz w 52. tyg.: remisję kliniczną u 42% vs 16%. W każdym z przypadków różnica między grupami była istotna statystycznie.
<i>Cote-Daigneault 2015</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy). AMSTAR: 1 AOTMiT: IB	Bazy: PubMed (data przeszukania: wrzesień 2014)	Analiza wyników badań randomizowanych oceniających skuteczność leków biologicznych w leczeniu chorób zapalnych jelit o nasileniu umiarkowanym i ciężkim.	Sposób opisu przeglądu nie umożliwia identyfikacji liczby włączonych publikacji, niemniej jednak w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT, w tym badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	Wyniki w przeglądzie zostały przedstawione w populacji ogólnej, w związku z czym należy je interpretować z ostrożnością. Skuteczność: Na podstawie wyników otrzymanych w badaniu <i>GEMINI I</i> u chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wykazano większą skuteczność WED w porównaniu z PLC w odniesieniu do uzyskanych po 6 tyg. odpowiedzi klinicznej (47,1% vs 25,5%) oraz remisji klinicznej (16,9% vs 5,4%), a także remisji klinicznej po 52 tyg., tj. 41,8% vs 15,9%. Różnica między grupami dla wyżej wskazanych punktów końcowych była znamienna statystycznie. Istotne statystycznie różnice zaobserwowano także dla trwałej remisji klinicznej, którą stwierdzono u 56,6% leczonych WED w porównaniu z 23,8% dla

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
					PLC oraz dla wygojenia się błony śluzowej po 52 tyg., tj. 51,6% vs 19,8%.
<i>Jin 2015</i>	Cook: 5/5 AMSTAR: 8 AOTMiT: IA	Bazy: Medline, Embase, Cochrane oraz Google Scholar (data przeszukania: 31 lipca 2013).	Ocena efektywności oraz bezpieczeństwa WED w leczeniu WZJG.	Włączono 3 badania RCT, w tym badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	<p>Wyniki w przeglądzie zostały przedstawione w populacji ogólnej, w związku z czym należy je interpretować z ostrożnością.</p> <p>Skuteczność: W porównaniu z PLC leczenie WED było skuteczniejsze w odniesieniu do uzyskania odpowiedzi klinicznej na leczenie oraz remisji klinicznej. W badaniu <i>GEMINI I</i> parametr OR dla remisji klinicznej w porównaniu WED vs PLC wyniósł 2,60 (95% CI: 1,75; 3,86). Dla remisji klinicznej parametr OR wyniósł 3,56 (95% CI: 1,71; 7,44). Różnica między WED a PLC dla powyższych punktów końcowych była istotna statystycznie na korzyść WED.</p> <p>Profil bezpieczeństwa: Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie WED była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z PLC, parametr OR dla tego punktu końcowego wynosił 0,33 (95%CI: 0,21; 0,52). W analizie wrażliwości nie odnotowano jednak istotnej statystycznie różnicy między grupami w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych.</p>
<i>LeBlanc 2015</i>	Cook: 5/5 AMSTAR: 9 AOTMiT: IA	Bazy: PubMed, Medline, Embase oraz CENTRAL (Cochrane Library), dodatkowo przeszukano abstrakty konferencyjne i referencje (data	Ocena wpływu terapii lekami biologicznymi na jakość życia u dorosłych chorych na WZJG.	Włączono 9 badań RCT (30 publikacji), w tym badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	<p>Wyniki w przeglądzie zostały przedstawione w populacji ogólnej, w związku z czym należy je interpretować z ostrożnością.</p> <p>Skuteczność: Wśród chorych na aktywne WZJG o nasileniu umiarkowanym i ciężkim istotnie kliniczna poprawa jakości życia występowała znamiennie statystycznie częściej w grupie WED niż w grupie PLC w 6. i 52. tyg. Stwierdzono istotną statystycznie poprawę</p>

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
		przeszukania: 9 września 2015).			jakości życia opisaną wskaźnikiem IBDQ ²⁴ (o co najmniej 16 pkt w porównaniu z wartością początkową) zarówno po 6 tyg. leczenia (37% vs 23% odpowiednio w grupie WED i PLC), jak i 52 tyg. leczenia (64% vs 38% odpowiednio w grupie WED i PLC). Odnotowano również istotnie statystycznie wyższe wyniki uzyskane w kwestionariuszu SF-36 (ang. <i>36-Item Short Form Survey</i> – kwestionariusz ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia) przez chorych otrzymujących WED w czasie całego okresu trwania badania. Ze względu na niewystarczającą liczbę chorych uwzględnionych w ocenie tego parametru lub ze względu na bazowanie na zmiennych rzadkich, jakość dowodów dla wskazanych punktów końcowych określono jako średnią.
Lin 2015	Cook: 5/5 AMSTAR: 8 AOTMiT: IA	Bazy: Medline, Embase, Excerpta Medica dataBASE, CENTRAL (Cochrane Library) oraz Google Scholar (data przeszukania: 31 października 2013).	Ocena i porównanie bezpieczeństwa oraz skuteczności leków biologicznych tzw. antagonistów integryny α4β7 w leczeniu chorób zapalnych jelit.	Ogólnie włączono 10 badań RCT (4 dotyczyły WZJG, 6 dotyczyło ChLC), w tym badanie <i>GEMINI 1</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	<p>Wyniki w przeglądzie zostały przedstawione w populacji ogólnej, w związku z czym należy je interpretować z ostrożnością.</p> <p>Skuteczność: W badaniu <i>GEMINI 1</i> wykazano istotną statystycznie przewagę terapii WED w porównaniu z PLC w odniesieniu do uzyskania stanu remisji klinicznej (OR=3,56; 95% CI: 1,62; 7,86) oraz odpowiedzi klinicznej na leczenie (OR=2,60, 95% CI 1,66; 4,09).</p> <p>Profil bezpieczeństwa: W badaniu <i>GEMINI 1</i> nie stwierdzono istotnej różnicy w występowaniu ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych w grupie WED w porównaniu z grupą PLC. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane obejmowały: zaostrzenie objawów WZJG oraz ból głowy. Brak przypadków rozwoju PML jest niewątpliwą zaletą WED w porównaniu z ryzykiem jakie niesie</p>

²⁴ ang. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* – kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
					stosowanie np. natalizumabu. WED był dobrze tolerowany przez chorych na WZJG.
Luthra 2015	Cook: 5/5 AMSTAR: 9 AOTMiT: IA	Bazy: Medline, Embase, Embase Classic, CENTRAL (Cochrane Library) oraz Cochrane IBD Group Specialised Trials Register (data przeszukania: grudzień 2014).	Ocena częstości występowania zakażeń oportunistycznych oraz nowotworów złośliwych u dorosłych z zapalnymi chorobami jelit podczas leczenia przeciwciałami skierowanymi przeciwko integrynie w badaniach kontrolowanych PLC.	Włączono 12 badań RCT, z czego 5 we wskazaniu WZJG, w tym badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	Wyniki w przeglądzie zostały przedstawione w populacji ogólnej, w związku z czym należy je interpretować z ostrożnością. Profil bezpieczeństwa: Leczenie zapalnych chorób jelit przeciwciałami skierowanymi przeciwko integrynom, których działanie jest ograniczone wyłącznie do jelita (WED) powodowało nieznaczne zwiększenie względnego ryzyka wystąpienia zakażeń oportunistycznych, w szczególności, jeśli leczenie trwało długo (≥52 tyg.). Nie stwierdzono natomiast zwiększenia względnego ryzyka w odniesieniu do zachorowań na nowotwory złośliwe. W badaniu <i>GEMINI I</i> nie odnotowano zakażeń oportunistycznych w grupach WED i PLC. Nowotwór złośliwy rozpoznano u 1 chorego (0,4%) z grupy WED oraz 2 chorych z grupy PLC (1,6%).
Mosli 2015	Cook: 5/5 AMSTAR: 8 AOTMiT: IA	Bazy: Pubmed, Medline, Embase, CENTRAL (Cochrane Library) oraz Cochrane IBD/FBD ²⁵ Group Specialised Trials Register, abstrakty konferencyjne i inne przeglądy	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa WED w indukcji oraz leczeniu podtrzymującym remisję u dorosłych chorych na WZJG.	Włączono 4 badania RCT, w tym badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	Wyniki w przeglądzie zostały przedstawione w populacji ogólnej, w związku z czym należy je interpretować z ostrożnością. Skuteczność: Stwierdzono istotnie statystycznie wyższą skuteczność WED w porównaniu z PLC zarówno w indukcji, jak i w ramach indukcji i leczenia podtrzymującego. Efekt obserwowany był także w podgrupie chorych po niepowodzeniu terapii standardowych. Terapia WED skutkowała znamiennej statystycznie poprawą jakości życia chorych. W badaniu <i>GEMINI I</i> po 6 tyg. leczenia nie

²⁵ ang. *Inflammatory Bowel Disease and Functional Bowel Disorders* – choroby zapalne jelit oraz zaburzenia czynności jelit

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
		(data przeszukania: 15 czerwca 2014).			<p>obserwowano odpowiedzi klinicznej u 53% chorych w grupie WED i 75% chorych w grupie PLC, natomiast remisji po 6 tyg. nie osiągnęło 83% chorych w grupie WED oraz 95% w grupie PLC. Różnice między grupami były istotne statystycznie. Po 52 tyg. w stanie remisji pozostawało 43% chorych kontynuujących terapię podtrzymującą WED oraz 16% chorych, którym podawano PLC (różnica między grupami była istotna statystycznie). Ponadto 54% chorych w grupie WED oraz 20% chorych w grupie PLC pozostawało w remisji endoskopowej, co wskazywało na istotną statystycznie przewagę WED. W porównaniu z PLC odnotowano istotną statystycznie korzyść ze stosowania WED dotyczącą jakości życia chorych. Wyższy wynik w skali IBDQ odnotowano w 6. oraz 52. tyg. u statystycznie większej liczby chorych otrzymujących WED.</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>Profil bezpieczeństwa leczenia WED był porównywalny z podawaniem PLC. Wśród uczestników badania <i>GEMINI 1</i> najczęściej występujące działania niepożądane obejmowały m.in. zaostrzenie objawów WZJG, ból głowy, zapalenie nosogardzieli, ból stawów, zakażenie górnych dróg oddechowych. Brak przypadków wystąpienia PML pozwala przypuszczać, że ryzyko wystąpienia tego zdarzenia jest znikome.</p>
<i>Bickston 2014</i>	Cook: 5/5 AMSTAR: 9 AOTMiT: IA	Bazy: PubMed, Medline, Embase oraz Central Cochrane Library (data przeszukania: 15 czerwca 2014), dodatkowo przeszukane referencje, abstrakty konferencyjne	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania WED w ramach indukcji oraz leczenia podtrzymującego u chorych na WZJG (zestawienie RCT porównujących WED	Włączono 4 badania RCT, w tym badanie <i>GEMINI 1</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	<p>Wyniki w przeglądzie zostały przedstawione w populacji ogólnej, w związku z czym należy je interpretować z ostrożnością.</p> <p>Skuteczność:</p> <p>Wykazano istotną statystycznie przewagę WED nad PLC u dorosłych chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w przypadku indukcji remisji i odpowiedzi klinicznej oraz remisji w ocenie endoskopowej. Po 52 tyg. odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść WED w zapobieganiu nawrotom klinicznym choroby oraz nawrotom w ocenie endoskopowej. Po</p>

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
		<p>(American Gastroenterological Association, British Society of Gastroenterology, American College of Gastroenterology), kontakt z autorami trwających badań oraz ekspertami.</p>	<p>vs PLC lub WED vs inna terapia).</p>		<p>6 tyg. nie odnotowano odpowiedzi klinicznej u 48% chorych w grupie WED oraz u 72% chorych w grupie PLC. W badaniu <i>GEMINI 1</i> po 52 tyg. nawrót objawów choroby nastąpił u 57% chorych w grupie WED i 84% chorych w grupie PLC. Nawrót w ocenie endoskopowej po 52 tyg. odnotowano u 46% w grupie WED i 80% w grupie PLC.</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między WED a PLC w częstości występowania zdarzeń niepożądanych lub ciężkich zdarzeń niepożądanych. Utrata chorych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych była niemal dwukrotnie wyższa w grupie PLC, co związane zapewne było z częściej występującym pogorszeniem się stanu zdrowia niż w grupie WED. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: zaostrzenie objawów choroby, ból głowy, zapalenie nosogardzieli, ból stawów, zakażenia górnych dróg oddechowych, nudności, kaszel, niedokrwistość, ból brzucha, zmęczenie i grypa.</p>
<p><i>Danese 2014</i></p>	<p>Cook: 5/5 AMSTAR: 8 AOTMiT: IA</p>	<p>Bazy: Medline, Embase oraz Cochrane Library (data przeszukania: 31 grudnia 2013), a także strony EMA, FDA oraz ClinicalTrials.gov.</p>	<p>Porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa leków biologicznych stosowanych w ramach indukcji oraz leczenia podtrzymującego u dorosłych chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie stosowali wcześniej</p>	<p>Włączono 8 badań RCT, w tym badanie <i>GEMINI 1</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.</p>	<p>Część wyników w przeglądzie została przedstawiona w populacji ogólnej oraz łącznie u chorych na WZJG oraz ChLC w związku z czym należy je interpretować z ostrożnością.</p> <p>Skuteczność:</p> <p><u>Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego</u></p> <p>W ramach przeglądu podsumowano istotną statystyczną przewagę stosowania leków biologicznych w porównaniu z PLC. Obliczony iloraz szans dla odpowiedzi klinicznej wśród chorych poddanych terapii WED w ramach indukcji remisji wyniósł 3,23 (95% CI: 1,42; 7,42) dla odpowiedzi klinicznej na leczenie, 4,51 (95% CI: 1,13; 20,76) dla remisji klinicznej oraz 3,31 (95% CI: 2,07; 5,32) dla wygojenia błony śluzowej. W czasie pełnego okresu trwania badania w grupie WED OR dla odpowiedzi</p>

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
			leczenia biologicznego.		<p>klinicznej wyniósł 5,19 (95% CI: 2,59; 10,42), a dla remisji klinicznej 3,61 (95% CI: 1,74; 7,48).</p> <p>W ramach metaanalizy sieciowej przeprowadzono porównanie wedolizumabu z innymi lekami biologicznymi. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w przypadku indukcji odpowiedzi klinicznej oraz remisji klinicznej między WED a INF, GOL i ADA. Nie wykonano metaanalizy do oceny skuteczności leczenia podtrzymującego ze względu na zróżnicowaną metodykę badań.</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>Porównywalne bezpieczeństwo stosowania leków biologicznych wśród chorych na WZJG (łącznie z chorymi przyjmującymi wcześniej leki biologiczne) zostało potwierdzone podobną liczbą zdarzeń niepożądanych w porównaniu z PLC. Przykładowo mediana dla ciężkich zdarzeń niepożądanych przyjęła wartość 107 przypadków na 1000 chorych dla leków biologicznych oraz 123 przypadki na 1000 chorych dla PLC. Profil bezpieczeństwa WED porównano z profilem bezpieczeństwa ADA, INF oraz GOL. Mediana liczby zdarzeń niepożądanych ogółem u chorych leczonych WED wynosiła 61,7 oraz 70,1, 84,7 i 48,9 odpowiednio w grupach leczonych ADA, INF i GOL, natomiast mediana liczby ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiła odpowiednio 5,5, 8,8, 16,1 i 6,4. Mediana liczby zakażeń wynosiła 44,1, 32,7, 35,5 i 20,4 odpowiednio w grupach WED, ADA, INF oraz GOL, a mediana liczby ciężkich zakażeń wynosiła 1,3, 1,6, 2,1 i 1,2.</p>
Kawalec 2014	Cook: 5/5 AMSTAR: 8 AOTMiT: IA	Bazy: PubMed, Embase oraz Central (Cochrane Library) (data przeszukania: 27 grudnia 2013) Dodatkowo: Cochrane IBD/FBD	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania leków biologicznych u dorosłych chorych na aktywne WZJG o nasileniu	Włączono 8 badań RCT, w tym badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	<p>Wyniki w przeglądzie zostały przedstawione w populacji ogólnej, w związku z czym należy je interpretować z ostrożnością.</p> <p>Skuteczność:</p> <p>W badaniu <i>GEMINI I</i> stwierdzono istotnie statystycznie wyższą skuteczność leczenia WED w porównaniu z PLC w przypadku indukcji odpowiedzi klinicznej oraz indukcji remisji (obliczona wartość RB (korzyść względna) odpowiednio równa 85%, 215%),</p>

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
		Review Group Specialized Trials Register, strony organizacji British Society of Gastroenterology, ECCO ²⁶ , strony ClinicalTrials.gov.	umiarkowanym do ciężkiego.		a także w ramach całego okresu trwania badania w odniesieniu do remisji klinicznej oraz wygojenia błony śluzowej (RB odpowiednio równe 173% oraz 192%). Profil bezpieczeństwa: Profil bezpieczeństwa dla WED oraz PLC był porównywalny pod względem liczby odnotowanych zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych ²⁷ i zgonów ²⁸ w czasie indukcji. W czasie całego okresu trwania badania zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością wśród chorych otrzymujących WED i PLC. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie WED niż w grupie PLC ²⁹ .
Nanau 2014	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy) AMSTAR: 1	Bazy: Pubmed, dodatkowo Google Scholar (data przeszukania: rok 2014).	Przedstawienie aktualnych danych oraz ocena ryzyka występowania zakażeń w trakcie terapii lekami biologicznymi w leczeniu chorób zapalnych jelit.	Sposób opisu przeglądu nie umożliwia identyfikacji liczby włączonych publikacji. Włączono badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	Wyniki w przeglądzie zostały przedstawione w populacji ogólnej, w związku z czym należy je interpretować z ostrożnością. Profil bezpieczeństwa: Stosowanie leków biologicznych w leczeniu chorób zapalnych jelit wywołuje częste działania niepożądane w postaci zakażeń bakteryjnych i wirusowych. W badaniu <i>GEMINI I</i> nie odnotowano jednak wystąpienia ciężkich zakażeń, włącznie z PML u uczestniczących w badaniu chorych na aktywną postać WZJG o nasileniu umiarkowanym i ciężkim.

²⁶ ECCO – Europejska Organizacja Choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego (ang. *The European Crohn's and Colitis Organisation*)

²⁷ wynik dla metaanalizy badania *GEMINI I* oraz badania oceniającego dawkę inną niż zalecana w ChPL

²⁸ wynik dla metaanalizy badania *GEMINI I* oraz badania oceniającego dawkę inną niż zalecana w ChPL

²⁹ wynik dla metaanalizy badania *GEMINI I* oraz badania oceniającego dawkę inną niż zalecana w ChPL

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
	AOTMiT: IB				
<i>Smith 2014</i>	4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy). AMSTAR: 3 AOTMiT: IB	Bazy: Embase, Medline, ClinicalTrials.gov (data przeszukania: czerwiec 2014), referencje odnalezionych publikacji.	Ocena własności farmakologicznych, skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania WED w leczeniu chorych na WZJG oraz ChLC.	Włączono badania I, II i III fazy, w tym 3 badania RCT (III fazy) dotyczące skuteczności WED w porównaniu z PLC, m.in.: badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	<p>Wyniki w przeglądzie zostały przedstawione w populacji ogólnej, w związku z czym należy je interpretować z ostrożnością.</p> <p>Skuteczność:</p> <p>Na podstawie wyników otrzymanych w badaniu <i>GEMINI I</i> u chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim wykazano większą skuteczność WED w porównaniu z PLC w odniesieniu do uzyskanych po 6 tyg. odpowiedzi klinicznej na leczenie (47,1% vs 25,5) oraz remisji klinicznej (16,9% vs 5,4%), a także remisji klinicznej po 52 tyg., tj. 41,8% vs 15,9%. Wygojenie błony śluzowej w 6. tyg. występowało częściej w grupie WED niż w grupie PLC (40,9% vs 24,8%). Różnica między grupami dla wyżej wskazanych punktów końcowych była znamienna statystycznie. Wyniki w grupie leczonej WED w sposób niezaślepiiony były zbliżone do wyników w grupie leczonej w sposób zaślepiiony. <u>Wyniki były zbliżone wśród chorych po niepowodzeniu terapii standardowych oraz chorych po niepowodzeniu terapii lekami anty-TNF.</u></p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>WED jest lekiem dobrze tolerowanym i na podstawie dostępnych danych nie niesie ze sobą ryzyka wystąpienia PML. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była porównywalna między grupami chorych otrzymującymi WED lub PLC.</p>
<i>Wang 2014</i>	Cook: 5/5 AMSTAR: 7 AOTMiT: IA	Bazy: Medline, Embase, oraz Cochrane Library (data przeszukania: maj 2014.	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa WED w leczeniu zapalnych chorób jelit.	Włączono 6 badań RCT, w tym badanie <i>GEMINI I</i> spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.	<p>Wyniki w przeglądzie zostały przedstawione w populacji ogólnej, w związku z czym należy je interpretować z ostrożnością.</p> <p>Skuteczność:</p> <p>W badaniu <i>GEMINI I</i> wykazano istotną statystycznie przewagę leczenia indukcyjnego WED w stosunku do PLC w leczeniu chorych na WZJG w odniesieniu do częstości występowania</p>

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką/Badania spełniające kryteria włączenia do analizy	Wnioski
					<p>odpowiedzi klinicznej (47,1% vs 25,5%) i remisji klinicznej (16,9% vs 5,4%). Większą skuteczność w porównaniu z PLC wykazano także dla WED stosowanego przez cały okres trwania badania.</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>Metaanaliza badań klinicznych, w których oceniano WED w leczeniu chorych na WZJG wykazała brak istotniej statystycznie różnicy w odniesieniu do liczby i rodzaju występujących zdarzeń niepożądanych między grupami WED oraz PLC.</p>

Tabela
Ocena jakości przeglądów systematycznych według skali AMSTAR – cz. 1

5.

Pytanie	Publikacja						
	Močko 2017	Bonovas 2016	Močko 2016	Shah 2016	Shahidi 2016	Shahidi 2016a	Vickers 2016
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały opracowane <i>a priori</i> ?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych była przeprowadzona przez 2 analityków?	TAK	TAK	TAK	Nie można odpowiedzieć	Nie można odpowiedzieć	Nie można odpowiedzieć	TAK
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK
Czy włączano publikacje z szarej literatury?	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK
Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Czy oceniono i udokumentowano jakość danych z badań włączonych?	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK
Czy na etapie formułowania wniosków uwzględniono jakość włączonych badań?	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK
Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK
Czy oceniono ryzyko związane z błędem publikacji (ang. <i>publication bias</i>)?	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK
Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Suma punktów	8	9	7	5	2	2	9
Jakość	Umiarkowana	Wysoka	Umiarkowana	Umiarkowana	Niska	Niska	Wysoka

Tabela
Ocena jakości przeglądów systematycznych według skali AMSTAR – cz. 2

6.

Pytanie	Publikacja							
	<i>Bressler 2015</i>	<i>Bryant 2015</i>	<i>Burger 2015</i>	<i>Cohen 2014</i>	<i>Cote-Daigneault 2015</i>	<i>Jin 2015</i>	<i>LeBlanc 2015</i>	<i>Lin 2015</i>
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały opracowane <i>a priori</i> ?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych była przeprowadzona przez 2 analityków?	TAK	Nie można odpowiedzieć	Nie można odpowiedzieć	Nie można odpowiedzieć	Nie można odpowiedzieć	TAK	TAK	TAK
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK
Czy włączano publikacje z szarej literatury?	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE
Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych?	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK
Czy oceniono i udokumentowano jakość danych z badań włączonych?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK
Czy na etapie formułowania wniosków uwzględniono jakość włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK
Czy metody zastosowane do	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK

kumulacji danych z badań były odpowiednie?								
Czy oceniono ryzyko związane z błędem publikacji (ang. <i>publication bias</i>)?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	TAK
Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Suma punktów	4	5	1	3	1	8	9	8
Jakość	Niska	Umiarkowana	Niska	Niska	Niska	Umiarkowana	Wysoka	Umiarkowana

Tabela
Ocena jakości przeglądów systematycznych według skali AMSTAR – cz. 3

7.

Pytanie	Publikacja							
	<i>Luthra 2015</i>	<i>Mosli 2015</i>	<i>Bickston 2014</i>	<i>Danese 2014</i>	<i>Kawalec 2014</i>	<i>Nanau 2014</i>	<i>Smith 2014</i>	<i>Wang 2014</i>
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały opracowane <i>a priori</i> ?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych była przeprowadzona przez 2 analityków?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	Nie można odpowiedzieć	Nie można odpowiedzieć	TAK
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK
Czy włączano publikacje z szarej literatury?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE
Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	Nie można odpowiedzieć	TAK	TAK
Czy oceniono i udokumentowano jakość danych z badań włączonych?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK
Czy na etapie formułowania wniosków uwzględniono jakość włączonych badań?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK
Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK
Czy oceniono ryzyko związane z błędem publikacji (ang. <i>publication bias</i>)?	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE
Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Suma punktów	9	8	9	8	8	1	3	7
Jakość	Wysoka	Umiarkowana	Wysoka	Umiarkowana	Umiarkowana	Niska	Niska	Umiarkowana

3.8. Włączone badania pierwotne

3.8.1. Charakterystyka oraz ocena homogeniczności włączonych badań pierwotnych

Badania eksperymentalne

Metodyka

Do analizy włączono jedno badanie randomizowane podwójnie zaślepienie (*GEMINI I*), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo WED z PLC oraz 4 badania randomizowane podwójnie zaślepienie (*ACT I*, *ACT II*, *Kobayashi 2016* i *Jiang 2015*), w których porównywano INF z PLC. W badaniu *GEMINI I*, w odróżnieniu od pozostałych badań, randomizację przeprowadzono dwukrotnie – przed rozpoczęciem leczenia indukcyjnego oraz przed rozpoczęciem leczenia podtrzymującego. Do leczenia podtrzymującego kwalifikowali się wyłącznie chorzy, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w 6. tygodniu – w czasie leczenia podtrzymującego chorym podawano wedolizumab lub placebo (tj. przerwano u tych chorych terapię biologiczną). Taki projekt badania wydaje się bardziej zasadny, ponieważ leczenie biologiczne jako leczenie podtrzymujące podawane jest jedynie chorym, którzy odpowiedzieli na nie w czasie indukcji. Podejście do testowanej hipotezy badawczej we wszystkich badaniach miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (ang. *superiority*). Badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność badań dla infliksymabu oceniono za pomocą skali Jadad na 4 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów (punkt odjęto za brak opisu zaślepienia) oraz na maksymalną liczbę punktów w przypadku badania *GEMINI I*.

Okres obserwacji w badaniu *GEMINI I* wynosił do 52 tygodni, z czego 6 tygodni stanowił okres leczenia indukcyjnego. W badaniach *ACT I* i *ACT II* okres obserwacji trwał 54 tygodnie (w tym 8 tygodni indukcji), przy czym w badaniu *ACT II* skuteczność oceniano jedynie do 30. tygodnia, a w pozostałym okresie oceniano bezpieczeństwo. W badaniu *Kobayashi 2016* okres obserwacji wynosił 38 tygodni a w badaniu *Jiang 2015* 30 tygodni, w związku z czym dane z tych badań nie zostały wykorzystane do oceny indukcji + leczenia podtrzymującego (w przypadku oceny indukcji + leczenia podtrzymującego uwzględniano jedynie dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji). Okres indukcji w obu badaniach wynosił 8 tygodni.

Ocena skuteczności leczenia indukcyjnego w badaniu *GEMINI I* miała miejsce po otrzymaniu zaledwie dwóch dawek (w 6. tygodniu), czyli zanim ukończono pełny cykl indukcji (trzy dawki). W badaniach dla infliksymabu ocena skuteczności leczenia indukcyjnego miała miejsce po 8 tyg. (po 3 dawkach leku). Przedwczesna ocena skuteczności w badaniu *GEMINI I* przekłada się na niższy odsetek m.in. odpowiedzi klinicznej, w związku z czym wyniki dla wedolizumabu mogą być zaniżone w porównaniu z wynikami dla infliksymabu. Z tego powodu podjęto decyzję o zaprezentowaniu danych udostępnionych przez Zamawiającego dotyczących oceny skuteczności leczenia indukcyjnego w 10. tygodniu (tj. po trzech dawkach wedolizumabu), dzięki czemu porównanie skuteczności obu leków było bardziej miarodajne. W ramach niniejszej analizy w porównaniu pośrednim zestawiono wyniki dla wedolizumabu z 6. i 10. tygodnia z wynikami dla infliksymabu z 8. tygodnia.

Należy podkreślić, że w badaniach *ACT I* oraz *ACT II*, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim, chorzy stosowali infliksymab lub placebo przez cały okres badania, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu indukcji. Z kolei w badaniu *GEMINI I* do leczenia podtrzymującego wedolizumabem mogli przystąpić wyłącznie chorzy, u których w 6. tygodniu odnotowano odpowiedź na leczenie. Chorzy zostali następnie zrandomizowani do grup przyjmujących wedolizumab (WED/WED) lub placebo (WED/PLC) i dla tych grup zostały przedstawione wyniki dla 52. tygodnia leczenia. Oznacza to, że grupa kontrolna (WED/PLC) z badania *GEMINI I* oceniana w czasie leczenia podtrzymującego, była leczona w czasie indukcji wedolizumabem, w związku z czym nie odpowiada w pełni grupom kontrolnym z badań *ACT I* i *ACT II*, w których przez cały okres badania w grupie kontrolnej podawano PLC. Oprócz wskazanych grup w badaniu *GEMINI I* była także grupa chorych, którzy przez cały okres przyjmowali placebo (PLC/PLC – w indukcji chorzy otrzymywali placebo w fazie randomizowanej badania, natomiast terapię podtrzymującą placebo kontynuowali w fazie otwartej badania (brak zaślepienia)). Wyniki z tej grupy (PLC/PLC) zostały wykorzystane na potrzeby porównania pośredniego wedolizumabu z infliksymabem w zakresie zdecydowanej większości punktów końcowych (z wyjątkiem jakości życia i ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, dla których nie było to możliwe), dzięki czemu ograniczenie związane z niedopasowaniem grup kontrolnych jest nieznaczne. Jest to jedyny sposób wykonania porównań pośrednich, zapewniający zachowanie odpowiednio wysokiej wiarygodności. Wykorzystanie do tego celu wyników dla grupy WED/PLC byłoby na tyle znaczącym ograniczeniem, że wnioskowanie na podstawie takiego porównania byłoby nieuprawnione. Należy jednak mieć na uwadze, że nawet przy wykorzystaniu grupy PLC/PLC, omawiany odmienny sposób konstrukcji badań może mieć pewien wpływ na wyniki, a zatem na jakość analizy.

W populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa wykorzystano natomiast grupę WED/PLC. Jest to podejście konserwatywne, ponieważ na skutek uwzględnienia w grupie kontrolnej aktywnego leczenia w fazie indukcji zostanie niedoszacowana korzyść kliniczna wynikająca z leczenia wedolizumabem. Takie rozwiązanie uznano jednak za mniej zaniżające jakość analizy od wykorzystania danych z grupy PLC/PLC, które w tym przypadku wiązałyby się z zaburzeniem homogeniczności porównywanych bezpośrednio grup w leczeniu podtrzymującym.

Dodatkowo należy wskazać, że w czasie indukcji część chorych leczona była wedolizumabem w sposób niezaślepiiony (Kohorta 2) – jeśli chorzy uzyskali odpowiedź w 6. tygodniu fazy indukcji, poddawano ich randomizacji do grupy leczonej wedolizumabem lub placebo w czasie leczenia podtrzymującego. Oznacza to, że chorzy przypisani do leczenia podtrzymującego wedolizumabem lub placebo, w czasie indukcji mogli być leczeni wedolizumabem w sposób niezaślepiiony. W badaniach oceniających infliksymab chorzy byli leczeni w sposób zaślepiiony przez cały okres obserwacji.

Interwencja

W badaniu *GEMINI I* wedolizumab podawano w dawce 300 mg w tygodniu 0., 2. w ramach indukcji oraz co 8 tygodni³⁰ w ramach leczenia podtrzymującego (do 50. tygodnia, począwszy od tygodnia 6.). Jako że wszystkim chorym w grupach badanych, w chwili rozpoczęcia leczenia podtrzymującego, podano wedolizumab w 6. tygodniu, należy przyjąć, że chorzy otrzymali 3 dawki indukujące remisję, zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Entyvio®* (dawka w tygodniu 0., 2. i 6.). W badaniach oceniających infliksymab chorym podano infliksymab w dawce 5 mg/kg w tygodniu 0., 2. i 6. W czasie leczenia podtrzymującego infliksymab podawano w 14. i 22 tyg. (w badaniach o okresie obserwacji do 30-38 tygodni) oraz dodatkowo w 30., 38. oraz 46. tygodniu (w przypadku okresu obserwacji do 54. tygodnia).

We wszystkich analizowanych badaniach w grupach kontrolnych chorym podawano placebo. Zarówno w grupach badanych, jak i kontrolnych większość chorych stosowała leczenie wspomagające, na które składały się aminosalicylany, glikokortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne. Należy zatem mieć na uwadze, że schematami stosowanymi

³⁰ w analizie nie uwzględniono grupy otrzymującej WED co 4 tygodnie, gdyż dawka nie była zgodna z wnioskiem refundacyjnym

w rzeczywistości był INF lub WED w skojarzeniu z leczeniem standardowym w porównaniu z leczeniem standardowym.

Populacja

W badaniu *GEMINI I* w czasie indukcji grupa badana liczyła ok. 130 chorych, a grupa kontrolna ok. 70-80 chorych, natomiast w czasie leczenia podtrzymującego liczebność wynosiła ok. 70-80 chorych zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej. W badaniach *ACT I* i *ACT II* do każdej z grup włączono ok. 120 chorych. W badaniu *Kobayashi 2016* udział wzięło ok. 100 chorych w każdej z grup, natomiast w badaniu *Jiang 2015* ok. 40 chorych.

W badaniach *GEMINI I*, *ACT I*, *ACT II* oraz *Kobayashi 2016* uczestniczyli chorzy na WZJG z wynikiem w skali Mayo od 6 do 12 punktów, a zatem chorzy w nieznacznie szerszej populacji niż populacja docelowa (tj. chorzy z wynikiem > 6 punktów w skali Mayo). Średnia wyniku w skali Mayo w powyższych badaniach była zbliżona i wynosiła od 8,2 do 8,7 punktu. W badaniu *Jiang 2015* nie podano średniego wyniku w skali Mayo, przy czym autorzy badania analizowali chorych z postacią umiarkowaną lub ciężką, która z dużym prawdopodobieństwem odpowiadała populacji ocenianej w pozostałych badaniach włączonych do analizy. Największe rozbieżności odnotowano w przypadku badania *Kobayashi 2016*, w którym u większości chorych (ok. 80%) rozpoznano postać rozległą choroby. Czas trwania choroby w badaniach włączonych do analizy wynosił ok. 6-7 lat (wyjątek stanowiło badanie *Jiang 2015*, w którym wynosił on ponad 4 lata). Można tym samym uznać, że nasilenie WZJG, czas trwania choroby oraz wyniki oceny endoskopowej w analizowanych badaniach były zbliżone.

We wszystkich badaniach udział wzięli chorzy, u których odnotowano niepowodzenie leczenia standardowego, przy czym niepowodzenie definiowano w zróżnicowany sposób, np. jako utrzymująca się aktywna postać choroby, mimo stosowania kortykosteroidów lub leczenia immunosupresyjnego (w badaniach *ACT II* i *Jiang 2015* dodatkowo wymieniono aminosalicylany), brak odpowiedzi na ten rodzaj leczenia (lub tolerancji tego leczenia) bądź steroidozależność. Założono jednak, że różnice w definicji niepowodzenia leczenia standardowego nie wpłyną znacznie na wyniki analizy, gdyż w każdym z badań spójnie dowiedziono, że terapia standardowa jest niewystarczająca, a dodatkowo EMA wskazała, że kryteria w badaniu *GEMINI I* są zbliżone do kryteriów z innych badań w takiej samej populacji [60]. W szczególności analitycy mieli na względzie wcześniejsze doświadczenia (porównanie pośrednie wedolizumabu i infliksymabu na podstawie badań *GEMINI I*, *ACT I* i *ACT II* przeprowadził zarówno NICE [21], jaki i wnioskodawca ubiegający się o refundację adalimumabu w Polsce [4]).

Należy podkreślić dodatkowo, że w badaniu *GEMINI I* udział wzięli także chorzy, którzy byli uprzednio leczeni inhibitorami TNF-alfa (w tym chorzy, u których odnotowano niepowodzenie tego leczenia, którzy stanowili od ok. 30% do 43%). Wyniki z tego badania przedstawiano w analizie w podgrupach, które najbardziej odpowiadały populacji z badań dla infliksymabu oraz populacji docelowej. W badaniach oceniających infliksymab wcześniejsze stosowanie inhibitorów TNF-alfa stanowiło kryterium wykluczenia.

W badaniu *Kobayashi 2016* wziął udział najwyższy odsetek chorych (ok. 80%) z rozległą postacią choroby. W badaniach *GEMINI I*, *ACT I* i *ACT II* odsetek ten wynosił od ok. 9 do 47%. Dodatkowo należy wskazać, że w badaniach *Kobayashi 2016* oraz *Jiang 2015* udział wzięli chorzy najprawdopodobniej wyłącznie z populacji azjatyckiej (odpowiednio Japończycy i Chińczycy). Dowiedziono, że w populacji azjatyckiej zachorowalność na nieswoiste zapalne choroby jelit jest niższa niż w przypadku rasy białej [23], jednak nie odnaleziono dowodów naukowych, zgodnie z którymi odpowiedź na leczenie różni się w zależności od rasy [17].

Ocena homogeniczności badań eksperymentalnych

W niniejszym podrozdziale oraz w podrozdziale 3.8.2 przedstawiono zestawienia, na podstawie których porównano badania pod względem metodyki, populacji, interwencji oraz punktów końcowych. Kwalifikacji badań do metaanaliz oraz porównania pośredniego dokonano w wyniku oceny populacji, długości okresów obserwacji (dopuszczono różnicę w okresach obserwacji wynoszącą 2 tygodnie) oraz wspólnych punktów końcowych.

W najbardziej znaczący sposób od pozostałych badań różniło się badanie *Jiang 2015*. Autorzy tego badania przedstawili niespójne kryteria włączenia i wykluczenia chorych, na podstawie których nie była możliwa ocena, czy u badanych chorych odnotowano uprzednio niepowodzenie leczenia standardowego. Różnice te zaobserwowali także analitycy AOTMiT w czasie oceny wniosku refundacyjnego dla infliksymabu [2]. Należy jednak przypuszczać, że autorzy badania podawali chorym infliksymab zgodnie z jego *Charakterystyką Produktu Leczniczego*, a zatem po niepowodzeniu leczenia standardowego. W niniejszej analizie zdecydowano o włączeniu badania *Jiang 2015* do analizy wrażliwości – wyniki te przedstawiono jedynie dodatkowo, przy czym nie wpływają one znacznie na wyniki metaanalizy z pozostałymi badaniami oceniającymi infliksymab. Tym samym potwierdzono, że wyniki analizy wrażliwości są wystarczająco wiarygodne.

Oceniono, że badania *ACT I*, *ACT II* i *Kobayashi 2016* są wystarczająco homogeniczne pod względem metodyki, populacji oraz punktów końcowych, aby wykonać metaanalizę wyników z tych badań. Homogeniczność tych badań, mimo pewnych ograniczeń (np. wyższy odsetek

chorych z rozległą postacią choroby w badaniu *Kobayashi 2016* niż w pozostałych badaniach), oceniono jako wysoką. Jednak aby zminimalizować ryzyko błędu, wykonano metaanalizy badań *ACT I* i *ACT II* (o najwyższej homogeniczności) z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia badania *Kobayashi 2016*. Badanie *Jiang 2015*, jak wcześniej wspomniano, było najmniej homogeniczne z pozostałymi badaniami (homogeniczność średnia), w związku z czym zostało uwzględnione jedynie w ramach analizy wrażliwości.

W przypadku porównania pośredniego homogeniczność badań *GEMINI I* oraz badań *ACT I* i *ACT II* (z uwzględnieniem i bez uwzględnienia badania *Kobayashi 2016*) oceniono jako wysoką dla porównania skuteczności leczenia indukcyjnego oraz bezpieczeństwa (z wykorzystaniem danych z badania *GEMINI I* dla chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem inhibitorów TNF-alfa). Dla porównania pośredniego bezpieczeństwa WED i INF z wykorzystaniem danych dla wszystkich chorych uczestniczących w badaniu *GEMINI I*, homogeniczność oceniono jako średnią (ze względu na różnice w populacji – z badania *GEMINI I* wykorzystano łączne dane dla chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa). W przypadku analizy wrażliwości z uwzględnionym badaniem *Jiang 2015* homogeniczność badań również należy określić jako średnią.

W badaniu *GEMINI I* (opisanym szerzej powyżej), w czasie indukcji wedolizumab podawano także w sposób niezaślepiony zgodnie z tym samym schematem, który stosowali chorzy przydzieleni do zaślepionej części badania. Umożliwiło to włączenie odpowiednio licznej grupy chorych, wykazujących odpowiedź kliniczną, ocenianą po upływie 6 tygodni od rozpoczęcia terapii, do kolejnego etapu leczenia. Chorzy, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej na leczenie wedolizumabem w 6. tygodniu (w tym także chorzy leczeni w czasie indukcji w sposób zaślepiony) kontynuowali terapię (wedolizumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie³¹) w sposób niezaślepiony. Liczebność tej grupy była stosunkowo wysoka (521 chorych). Chorzy mogli stosować leczenie wspomagające, na które składały się aminosalicylany, leki immunosupresyjne i glikokortykosteroidy.

W badaniu *GEMINI I* istniała także grupa chorych, której przez cały okres badania podawano PLC – chorzy nie zostali powtórnie zrandomizowani. Tam gdzie było to możliwe, na potrzeby porównań pośrednich wykorzystano dane dla tej grupy, w celu zachowania jak najwyższej

³¹ dane dotyczące grupy leczonej w indukcji zostały włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa, nie uwzględniono danych dla chorych leczonych wedolizumabem w dawce co 4 tygodnie

homogeniczności pomiędzy grupami kontrolnymi z badań dla WED i INF. Należy jednak zauważyć, że w tej grupie PLC w leczeniu podtrzymującym podawane było w sposób niezaślepiiony.

Dla porównań pośrednich WED i INF w całym okresie leczenia (indukcja + leczenie podtrzymujące) homogeniczność została zatem jako średnia, ze względu na odmienną konstrukcję badań (w badaniach *ACT I* i *ACT II* chorzy stosowali infliksymab lub placebo przez cały okres badania, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu indukcji, a w badaniu *GEMINI I* do leczenia podtrzymującego wedolizumabem kwalifikowani byli chorzy, u których w 6. tygodniu odnotowano odpowiedź na leczenie). Kolejny aspektem przyczyniającym się do takiej oceny jest opisany powyżej fakt leczenia części chorych WED lub PLC w sposób niezaślepiiony.

Badania obserwacyjne

Skuteczność praktyczną wedolizumabu oceniono na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych: *Kopylov 2017*, *Amiot 2016*, *Baumgart 2016*, *Stallmach 2016* oraz *Vivio 2016*, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo wedolizumabu u chorych na WZJG oraz ChLC (chorobę Leśniowskiego-Crohna) oraz na podstawie pojedynczego ramienia z badania z grupą kontrolną, w którym analizowano wyniki *post-hoc* w populacji chorych z badania *GEMINI I* oraz *GEMINI LTS* w porównaniu z chorymi leczonymi infliksymabem – *Arijs 2016*. Badania te zostały zaklasyfikowane do kategorii IVC wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, oprócz badania *Arijs 2016*, które zaklasyfikowano do kategorii IIIIE. Wiarygodność publikacji *Amiot 2016*, *Baumgart 2016* i *Stallmach 2016* oceniono za pomocą skali NICE na 8 spośród 8 możliwych do uzyskania punktów, natomiast publikacjom *Kopylov 2016* oraz *Vivio 2016* przyznano odpowiednio 7 (punkt odjęto za brak informacji o włączaniu chorych kolejno) i 5 punktów (punkty odjęto za brak informacji o włączaniu chorych kolejno, brak sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia oraz za niejasno opisane wyniki). W badaniach większość chorych stanowiła populacja uprzednio leczona inhibitorami TNF-alfa. Grupy nie były liczne (maksymalnie 121 chorych). W badaniu *Stallmach 2016* oraz *Arijs 2016* oceniano nie tylko indukcję, ale także indukcję + leczenie podtrzymujące (52-54 tygodnie) – w pozostałych badaniach oceniano jedynie indukcję (do 14 tygodni). Chorym podawano wedolizumab w dawce schemacie zgodnym z zalecanym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Entyvio®*. W badaniu *Arijs 2016* w grupie kontrolnej podawano infliksymab (grupa nieoceniana w analizie). Dozwolone było stosowanie leczenia wspomagającego, tj. kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych

Długoterminowa ocena bezpieczeństwa

Do długoterminowej oceny bezpieczeństwa wykorzystano badanie *GEMINI LTS*, stanowiące m.in. fazę przedłużoną badania *GEMINI I*. Ponadto do badania włączano chorych nieleczonych uprzednio wedolizumabem oraz chorych z badania II fazy, w którym stosowano wedolizumab niezgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Entyvio®* (inne dawkowanie). W publikacji analizowano wyniki chorych na WZJG, zarówno u chorych wyłącznie po niepowodzeniu leczenia standardowego, jak i po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa. Ponadto w badaniu *GEMINI LTS* wszyscy chorzy stosowali dawkę wedolizumabu co 4 tygodnie (dotyczy to więc również chorych leczonych w badaniu *GEMINI I* w sposób otwarty i zaślepiiony, stosujących w czasie leczenia podtrzymującego dawkę co 4 tyg. i co 8 tyg.). Mimo wskazanych ograniczeń, publikacja została włączona do analizy, gdyż zawierała wyniki długoterminowej oceny bezpieczeństwa. Jak wskazano wcześniej, w przypadku oceny skuteczności wyniki dla chorych leczonych dawką podawaną częściej mogą być zawyżone i niemiarodajne, w związku z czym nie zostały uwzględnione w analizie. Badanie to zostało zaklasyfikowane do kategorii IID wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali NICE na 7 spośród 8 możliwych do uzyskania punktów. Punkt odjęto za brak informacji, czy chorzy byli włączani kolejno.

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli, natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (rozdział 7.4). Dodatkowo, w Załączniku tym przedstawiono również uproszczony schemat przydziału chorych do grup w badaniu *GEMINI I*.

Tabela 8.
Charakterystyka badań włączonych do analizy – cz. 1

Parametr		GEMINI I					ACT I		ACT II		Kobayashi 2016		Jiang 2015		
		Chorzy nieleczeni uprzednio inhibitorami TNF-alfa													
		Indukcja		Leczenie podtrzymujące			Indukcja+leczenie podtrzymujące								
		WED	PLC/PLC	WED/WED	WED/PLC	PLC/PLC	INF	PLC	INF	PLC	INF	PLC	INF	PLC	
POPULACJA	Liczba chorych	130	76	72	79	76	121	121	121	123	104	104	41	41	
	Mężczyźni (%)	53,1	61,8	54,2	57,0	61,8	64,5	59,5	62,8	57,7	63,5	(64,4)	(63,4)	(61,0)	
	Rasa biała (%)	b/d	b/d	80,6	73,4	60,5	95,9	91,7	95,9	95,1	Prawdopodobnie w większości populacja azjatycka				
	Wiek, średnia [lata]	39,7	40,5	41,0	39,5	40,5	42,4	41,4	40,5	39,3	40	37,8	34,3	34,5	
	Czas trwania choroby, średnia [lata]	5,8	6,1	5,8	6,4	6,1	5,9	6,2	6,7	6,5	8,1	7,1	4,4	4,4	
	Ocena w skali Mayo, średnia	8,4	8,5	8,3	8,4	8,5	8,5	8,4	8,3	8,5	8,6	8,5	b/d (postać ciężka ok. 60%)		
	Miejsce zmian (%)	Odbytnica i esica	10,8	13,2	18,1	10,1	13,2	b/d							
		Postać lewostronna	50,8	46,1	48,6	45,6	46,1	52,9	55,0	59,3	58,3	20,2	19,2	39,0	41,5
		Postać rozległa	10,8	9,2	12,5	8,9	9,2	47,1	45,0	40,7	41,7	79,8	80,8	61,0*	58,5*
		Kortykosteroidy (%)	32,3**	36,8**	37,5**	35,4**	36,8**	57,9	65,3	49,6	48,8	65,4***	66,3***	53,7	51,2
	Leki immunosupresyjne (%)	18,5**	13,2**	21,4**	19,6**	12,1**	54,5	43,8	43,0	43,9	48,1	47,1	29,3^	31,7^	
INTERWENCJA		Indukcja: WED 300 mg i.v. w tyg. 0. oraz 2. Leczenie podtrzymujące *** (od 6. do 50. tyg.): WED 300 mg i.v. co 8 tyg.					INF 5 mg/kg i.v. w 0., 2. i 6., 14., 22., 30., 38. i 46. tyg.		INF 5 mg/kg i.v. w 0., 2. i 6., 14., 22. tyg.		INF 5 mg/kg i.v. w 0., 2. i 6 tyg. Chorzy z odpowiedzią kliniczną w tyg. 8. kontynuowali leczenie w tyg. 14. oraz 22.		INF 5 mg/kg i.v. w 0., 2. i 6. 14. i 22. tyg.		
KOMPARATOR		Indukcja: PLC i.v. w tyg. 0. oraz 2. Leczenie podtrzymujące *** (od 6. do 50. tyg.): PLC i.v. co 4 tyg. (dla zachowania zaślepienia)					PLC podawane w sposób analogiczny jak w grupach badanych.								

Parametr	GEMINI I					ACT I		ACT II		Kobayashi 2016		Jiang 2015			
	Chorzy nieleczeni uprzednio inhibitorami TNF-alfa														
	Indukcja		Leczenie podtrzymujące			Indukcja+leczenie podtrzymujące									
	WED	PLC/PLC	WED/WED	WED/PLC	PLC/PLC	INF	PLC	INF	PLC	INF	PLC	INF	PLC		
LECZENIE WSPOMAGAJĄCE		aminosalicylany, glikokortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne													
METODYKA	Typ badania	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (randomizacja miała miejsce na początku badania oraz po ukończeniu okresu indukcji)					Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe					Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, jednośrodkowe			
	Ocena jakości badania	Klasyfikacja AOTMiT: IIA; <i>superiority</i> ; Skala Jadad: 5/5					Klasyfikacja AOTMiT: IIA; <i>superiority</i> ; Skala Jadad: 4/5								
	Okres obserwacji	52 tyg. (w tym 6 tyg. indukcji)					54 tyg. (w tym 8 tyg. indukcji)		30 tyg. (w tym 8 tyg. indukcji) (do 54. tyg. ocena bezpieczeństwa)		38 tyg. (w tym 8 tyg. indukcji)		30 tyg. (w tym 8 tyg. indukcji)		
	Liczba ośrodków	211					62		55		67		1		

*cała okrężnica

**wyłącznie wskazane leczenie

***doustne kortykosteroidy

^tylko azatiopryna

Tabela 9.
Charakterystyka badań włączonych do analizy – cz. 2

Parametr		GEMINI I				
		Chorzy leczeni uprzednio inhibitorami TNF-alfa				
		Indukcja		Leczenie podtrzymujące		
		WED	PLC/PLC	WED/WED	WED/PLC	
POPULACJA	Liczba chorych	82	63	43	38	
	Mężczyźni (%)	61,0	55,6	55,8	55,3	
	Wiek, średnia [lata]	39,7	41,8	41,3	41,6	
	Czas trwania choroby, średnia [lata]	6,4	8,0	6,8	9,8	
	Ocena w skali Mayo, średnia	8,7	8,6	8,5	8,2	
	Miejsce zmian (%)	Odbytnica i esica	12,2	12,7	11,6	2,6
		Postać lewostronna	23,2	31,7	23,3	39,5
		Postać rozległa	12,2	14,3	14,0	13,2
	Jedynie kortykosteroidy (%)	(36,6	42,9	48,8	42,1	
Jedynie leki immunosupresyjne (%)	6,1	6,1	4,7	15,8		
INTERWENCJA		Indukcja: WED 300 mg i.v. w tyg. 0. oraz 2. Leczenie podtrzymujące^{###} (od 6. do 50. tyg.): WED 300 mg i.v. co 8 tyg.				
KOMPARATOR		Indukcja: PLC i.v. w tyg. 0. oraz 2. Leczenie podtrzymujące^{###} (od 6. do 50. tyg.): PLC i.v. co 4 tyg. (dla zachowania zaślepienia)				
LECZENIE WSPOMAGAJĄCE		aminosalicylany, glikokortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne				
METODYKA	Typ badania	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (randomizacja miała miejsce na początku badania oraz po ukończeniu okresu indukcji)				
	Ocena jakości badania	Klasyfikacja AOTMiT: IIA; <i>superiority</i> ; Skala Jadad: 5/5				
	Okres obserwacji	52 tyg. (w tym 6 tyg. indukcji)				
	Liczba ośrodków	211				

Tabela 10.
Charakterystyka badań włączonych do analizy – cz. 3

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (WED)
<i>GEMINI I</i>	RCT, podwójnie zaślepienie (dodatkowo leczenie podawano w sposób niezaślepiiony); klasyfikacja AOTMiT: IIA; <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	52 tyg. (w tym 6 tyg. indukcji)	Dorośli chorzy na aktywne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali Mayo 6-12 pkt, ocena endoskopowa w podskali Mayo ≥ 2)	Indukcja: Grupa badana: N= 521*	<u>Indukcja:</u> wedolizumab w dawce 300 mg i.v. w tygodniu 0. oraz 2. – ocena po 6. tygodniach <u>Leczenie wspomagające:</u> aminosalicylany, glikokortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne
<i>GEMINI LTS</i>	Badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramienne, III fazy, faza przedłużona badania <i>GEMINI I</i> ; klasyfikacja AOTMiT: IID	NICE 7/8	152 tyg.	Chorzy na aktywne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego biorący wcześniej udział w badaniu <i>GEMINI I</i> lub C13004, lub chorzy nieleczeni wcześniej WED	Chorzy włączeni do analizy skuteczności: N=865; Chorzy nieleczeni uprzednio inhibitorami TNF-alfa (WED co 4 tyg.): N=453	Wedolizumab w dawce 300 mg i.v. co 4 tyg. <u>Leczenie wspomagające:</u> aminosalicylany, glikokortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne
<i>Amiot 2016</i>	Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe, kohortowe klasyfikacja AOTMiT: IVC	NICE: 8/8	14 tyg.	Dorośli chorzy na aktywne WZJG (wynik w skali Mayo ≥ 6), w większości leczeni uprzednio inhibitorami TNF-alfa	Chorzy włączeni do analizy skuteczności: N=121; Chorzy nieleczeni uprzednio inhibitorami TNF-alfa: N=3	Wedolizumab 300 mg i.v. w 0., 2., 6. tygodniu, następnie w dawce 300 mg i.v. co 8 tygodni do 52. tygodnia. <u>Leczenie wspomagające:</u> stosowane były leki immunosupresyjne i glikokortykosteroidy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (WED)
<i>Arijs 2016</i>	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, kliniczno-kontrolne, wieloramienne, jednośrodkowe, klasyfikacja AOTMiT: IIIE	Skala NOS (badanie kliniczno-kontrolne): Dobór próby: *; Porównywalność: *; Ekspozycja: **	52 tyg.	Dorośli chorzy na aktywne WZJG biorący udział w badaniu GEMINI I lub GEMINI LTS	WED: N=41 INF: N=23 Osoby zdrowe: N=12	Wedolizumab (zgodnie z protokołem badania GEMINI I oraz GEMINI LTS Inflisywab (nie podano informacji na temat schematu dawkowania); Brak leczenia (osoby zdrowe) <u>Leczenie wspomagające:</u> aminosalicylany, glikokortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne
<i>Baumgart 2016</i>	Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wielośrodkowe, porejestracyjne; klasyfikacja AOTMiT: IVC	NICE: 8/8	14 tyg.	Dorośli chorzy na nieswoiste choroby zapalne jelit, w tym WZJG (wynik w częściowej skali Mayo > 4 pkt)	N=115	Wedolizumab 300 mg i.v. w 0., 2., 6. tygodniu, następnie 300 mg i.v. co 8 tygodni <u>Leczenie wspomagające:</u> stosowane były leki steroidowe i/lub leki immunosupresyjne
<i>Kopylov 2017</i>	Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wielośrodkowe, kohortowe; klasyfikacja AOTMiT: IVC	NICE: 7/8	14 tyg.	Dorośli chorzy na nieswoiste choroby zapalne jelit, w tym WZJG, w większości leczeni uprzednio inhibitorami TNF-alfa	N=74 (WZJG: N=69) Chorzy nieleczeni uprzednio inhibitorami TNF-alfa: N=11	Wedolizumab otrzymywany w ambulatorium danego ośrodka (nie podano informacji na temat schematu dawkowania leku, niemniej jednak z uwagi na metodykę badania (badanie obserwacyjne) prawdopodobnie był on zgodny z powszechną praktyką kliniczną). <u>Leczenie wspomagające:</u> stosowane były leki steroidowe i/lub leki immunosupresyjne

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (WED)
<i>Stallmach 2016</i>	Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wielośrodkowe, kohortowe; Klasyfikacja AOTMiT: IVC	NICE: 8/8	54 tyg.	Dorośli chorzy na nieswoiste choroby zapalne jelit, w tym WZJG, w większości leczeni uprzednio inhibitorami TNF-alfa	N=60 Chorzy nieleczeni uprzednio inhibitorami TNF-alfa: N=11	<u>Leczenie wspomagające:</u> aminosalicylany, glikokortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne
<i>Vivio 2016</i>	Badanie obserwacyjne, prospektywne-retrospektywne*, jednoramienne, dwuśrodkowe, kohortowe; klasyfikacja AOTMiT: IVC;	NICE: 5/8	14 tyg.	Dorośli chorzy na nieswoiste choroby zapalne jelit, w tym WZJG, w większości leczeni uprzednio inhibitorami TNF-alfa	N=21	Wedolizumab 300 mg i.v. w 0., 2., 6. i 14. tygodniu <u>Leczenie wspomagające:</u> stosowane były leki steroidowe i/lub leki immunosupresyjne

* tzw. kohorta 2, niezaślepiąca faza badania (populacja ogólna);

** badania wykorzystane w publikacji wraz ze wskazaniem: RCT: C13002 (WZJG), GEMINI I (WZJG), GEMINI II (ChLC), GEMINI III (ChLC) oraz badania otwarte: C13004 (WZJG, ChLC), GEMINI LTS (WZJG, ChLC)

*** dotyczy liczby chorych na WZJG przyjmujących wedolizumab biorących udział w badaniach: C13002, C13004, GEMINI I oraz GEMINI LTS

3.8.2. Punkty końcowe

Analiza jakości życia na podstawie badań eksperymentalnych oraz obserwacyjnych – choroby po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz choroby po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa

Jakość życia oceniono w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego (jeśli było to możliwe, także w porównaniu z infliksymabem) oraz chorych po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa, a także w populacji łącznej, tj. po niepowodzeniu leczenia standardowego lub po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Jakość życia oceniono na podstawie następujących kwestionariuszy:

- ⊗ eksperymentalne badanie *GEMINI I*:
 - ⊗ kwestionariusz IBDQ;
 - ⊗ kwestionariusz SF-36;
 - ⊗ kwestionariusz EQ-5D³² (EQ-VAS i użyteczność);
- ⊗ obserwacyjne badanie *Vivio 2016*:
 - ⊗ kwestionariusz SIBDQ³³ (wyłącznie ocena populacji chorych po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa).

Analiza skuteczności na podstawie badań eksperymentalnych – choroby po niepowodzeniu leczenia standardowego

Indukcja (WED vs INF)

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe, na podstawie których możliwe było wykonanie porównania pośredniego dla WED vs INF stosowanych w indukcji, dla którego wspólną referencję stanowiło PLC. Analizowane punkty końcowe oceniano w populacji docelowej³⁴ w możliwie najbardziej zbliżonym okresie raportowania (6 i 10 tyg. dla WED oraz 8 tyg. dla INF). W ramach indukcji były to następujące punkty końcowe:

- ⊗ odpowiedź kliniczna;

³² ang. *EuroQol-5 Dimension* – kwestionariusz ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia

³³ ang. *Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* – skrócony kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit

³⁴ O ile było to możliwe, wyniki uwzględniono w następujących podgrupach: 1) Chorzy nieleczeni uprzednio inhibitorami TNF-alfa; 2) Chorzy z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa; 3) Chorzy po niepowodzeniu terapii lekami immunosupresyjnymi, ale z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa lub po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami

- ⊗ remisja kliniczna;
- ⊗ wygojenie błony śluzowej.

Pozostałe punkty oceniane w badaniach, dla których niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego (np. z powodu rozbieżności w okresie obserwacji lub analizy w populacji innej niż docelowa), nie zostały uwzględnione w analizie.

Indukcja + leczenie podtrzymujące (WED/WED vs INF/INF)

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe, na podstawie których możliwe było wykonanie porównania pośredniego dla WED vs INF stosowanych w czasie indukcji + leczenia podtrzymującego, dla którego wspólną referencję stanowiło PLC. Analizie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊗ remisja kliniczna;
- ⊗ trwała remisja kliniczna;
- ⊗ remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- ⊗ trwała odpowiedź kliniczna;
- ⊗ wygojenie błony śluzowej.

Analiza skuteczności na podstawie badań eksperymentalnych – chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa

Indukcja (WED vs PLC)

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe dla porównania WED vs PLC stosowanych w indukcji. Analizowane punkty końcowe oceniano w populacji docelowej w okresie raportowania 6 i 10 tyg. W ramach indukcji były to następujące punkty końcowe:

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

Indukcja + leczenie podtrzymujące (WED/WED vs WED/PLC)

W ramach indukcji + leczenia podtrzymującego przedstawiono w populacji docelowej na podstawie badania *GEMINI I* porównanie wszystkich punktów końcowych dla WED vs PLC, spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Wykorzystano dane dla grupy, która w indukcji przyjmowała WED, a w czasie leczenia podtrzymującego PLC. Takie rozwiązanie uznano za mniej zaniżające jakość analizy od wykorzystania danych z grupy

PLC/PLC, które w tym przypadku wiązałyby się z zaburzeniem homogeniczności porównywanych bezpośrednio grup w leczeniu podtrzymującym.

Analizie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊗ remisja kliniczna;
- ⊗ trwała remisja kliniczna;
- ⊗ remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- ⊗ trwała odpowiedź kliniczna;
- ⊗ wygojenie błony śluzowej.

Analiza skuteczności na podstawie badań obserwacyjnych – chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego

Przedstawiono dane dotyczące odsetka chorych, u których wystąpiła remisja kliniczna w 14. i 54. tygodniu (skuteczność praktyczna WED).

Analiza skuteczności na podstawie badań obserwacyjnych – chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa

Przedstawiono dane dotyczące skuteczności leczenia WED (indukcja oraz indukcja + leczenie podtrzymujące) w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa na podstawie badań jednoramiennych / pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną, dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ remisja kliniczna;
- ⊗ remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- ⊗ odpowiedź kliniczna;
- ⊗ odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- ⊗ wygojenie błony śluzowej;
- ⊗ poprawa wyniku w badaniu endoskopowym;
- ⊗ wyniki badania histologicznego (indeks Geboesa);
- ⊗ wynik w skali Mayo;
- ⊗ stosowanie kortykosteroidów;
- ⊗ parametry laboratoryjne:
 - ⊗ stężenie białka C-reaktywnego (CRP, ang. *C-reactive protein*);
 - ⊗ odczyn Biernackiego;
 - ⊗ stężenie kalprotektyny;

- ⊗ stężenie hemoglobiny.

Ocena bezpieczeństwa:

Analiza bezpieczeństwa na podstawie badań eksperymentalnych – chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego

Indukcja oraz indukcja + leczenie podtrzymujące (WED/WED vs INF/INF)

Ocena profilu bezpieczeństwa WED w porównaniu z INF w czasie indukcji nie była możliwa, gdyż bezpieczeństwo INF oceniano wyłącznie dla całego okresu leczenia (w 54. tygodniu). W związku z tym porównanie pośrednie oceniające profil bezpieczeństwa obu leków wykonano na podstawie wyników dla pełnego okresu obserwacji.

Na podstawie publikacji zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego ocena profilu bezpieczeństwa WED w ramach badania *GEMINI I* była możliwa jedynie w populacji ogólnej (tj. chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego lub chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa). Populacja ta nie była w pełni homogeniczna z populacją z badań *ACT I* oraz *ACT II*. Należy jednocześnie podkreślić, że wykorzystano najlepsze dostępne dowody naukowe. W publikacji otrzymanej od Zamawiającego odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa z badania *GEMINI I* w populacji chorych, u których nie odnotowano niepowodzenia leczenia inhibitorami TNF-alfa. Podgrupa ta w większym stopniu odpowiadała populacji z badań *ACT I* oraz *ACT II*, jednak wspomniane dane pochodziły z nieopublikowanego źródła (*CSR 2012*). W związku z tym, analitycy zdecydowali o wykonaniu porównania pośredniego z INF zarówno w populacji ogólnej (tj. chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego lub chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa) oraz w populacji chorych, u których nie odnotowano niepowodzenia leczenia inhibitorami TNF-alfa. Jednocześnie postanowiono, że dane dla populacji ogólnej z nieopublikowanych źródeł nie zostaną przedstawione w niniejszej analizie.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie badań eksperymentalnych – chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa

Indukcja oraz indukcja + leczenie podtrzymujące (WED/WED vs PLC/PLC)

Do oceny bezpieczeństwa wykorzystano dane dla grupy PLC/PLC. W tym przypadku było to szczególnie istotne, gdyż wykorzystanie grupy WED/PLC byłoby niekonserwatywne (działania niepożądane wedolizumabu zostałyby przypisane jako efekt placebo). Jest to sytuacja

odwrotna niż w analizie skuteczności, w której wykorzystanie grupy WED/PLC było pożądane ze względu na zachowanie homogeniczności grup bezpośrednio porównywanych w leczeniu podtrzymującym.

Ocena profilu bezpieczeństwa WED w porównaniu z leczeniem standardowym była możliwa zarówno dla okresu indukcji (6 tyg.), jak i indukcji + leczenia podtrzymującego łącznie (52 tyg.), przy czym, analogicznie jak w przypadku porównania pośredniego WED i INF, analiza bezpieczeństwa na podstawie publikacji zidentyfikowanych w czasie przeglądu systematycznego możliwa była jedynie w populacji ogólnej (tj. chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego lub chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa). Ocena w populacji docelowej była możliwa na podstawie nieopublikowanych danych od Zamawiającego. W związku z tym, przyjęto sposób postępowania taki jak w przypadku porównania WED i INF w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie badań obserwacyjnych – chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa

Dodatkowo analizę uzupełniono o wyniki oceny profilu bezpieczeństwa w oparciu o badania jednoramienne / pojedyncze ramiona z badań z grupą kontrolną zarówno dla okresu indukcji (14 tyg.), jak i całego okresu leczenia (indukcja + leczenie podtrzymujące) (54 tyg.). Odnalezione w ramach przeglądu systematycznego wyniki były dostępne dla populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa na podstawie badania eksperymentalnego – chorzy niepowodzeniu leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa – indukcja

W ramach uzupełniającej oceny bezpieczeństwa uwzględniono wyniki dla grupy, która otrzymała dwie dawki wedolizumabu w sposób niezaślepiony w czasie indukcji (w przypadku danych z publikacji *Feagan 2017* uwzględnione dane dotyczą chorych leczonych w sposób zaślepiony i niezaślepiony). Wyniki przedstawiono w populacji docelowej, tj. po niepowodzeniu leczenia standardowego lub po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa).

Długookresowa ocena bezpieczeństwa

W ramach długookresowej oceny bezpieczeństwa WED (do ok. 3 lat) przedstawiono skumulowane dane pochodzące z badań różnych faz (w tym z badania *GEMINI I*) dotyczących leczenia wedolizumabem chorych na WZJG. Analizowano punkty oceniane w grupach, w których większość chorych stanowili chorzy z badania *GEMINI I* (populacja ogólna, tj. chorzy

po niepowodzeniu leczenia standardowego lub chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa). Punkty te oceniano zatem w populacji szerszej niż docelowa, jednak rozpatrywano je w analizie, gdyż jedynie na ich podstawie możliwa była długookresowa ocena bezpieczeństwa.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (Tabela 11) oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej (Tabela 12).

Tabela
Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy

11.

Punkt końcowy	GEMINI I	ACT I	Vivio 2016		
Jakość życia – indukcja+leczenie podtrzymujące					
Ocena na podstawie kwestionariusza IBDQ	TAK, w 6. i 52. tyg. Ocena w populacji ogólnej, tj. chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego lub po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa oraz w podziale w zależności od wcześniej stosowanego leczenia.	TAK, w 54 tyg.	NIE		
Ocena na podstawie kwestionariusza SF-36		NIE			
Ocena na podstawie kwestionariusza EQ-5D					
Ocena na podstawie kwestionariusza SIBDQ	NIE		TAK, w 2., 6. i 14. tyg. Ocena w populacji chorych po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa.		
Punkt końcowy	GEMINI I	ACT I oraz ACT II***	Kobayashi 2016***	Jiang 2015***	Baumgart 2016***
Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego Skuteczność – indukcja remisji					
Odpowiedź kliniczna	TAK, w 6. i 10. tyg.* Podgrupa: 1 i 2 i 3**	TAK, w 8. tyg.	TAK, w 8. tyg.	TAK, w 8. tyg.	NIE
Remisja kliniczna	TAK, po 6 tyg. i 10 tyg.* Podgrupa: 1 i 2**	TAK, w 8. tyg.	TAK, w 8. tyg.	TAK, w 8. tyg.	TAK, w 14. tyg.
Wygojenie błony śluzowej	TAK, po 6 tyg. Podgrupa: 1**	TAK, w 8. tyg.	TAK, w 8. tyg.	TAK, w 8. tyg.	NIE
Punkt końcowy	GEMINI I		ACT I		Stallmach 2016
Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego Skuteczność – indukcja + leczenie podtrzymujące					
Remisja kliniczna	TAK, w 52. tyg. Podgrupa: 1, 2 i 3**		TAK, w 54. tyg.		TAK, w 54. tyg.

Trwała remisja kliniczna	TAK, w 52. tyg. Podgrupa: 1** TAK, po 152 tyg. Podgrupa: 1**		TAK, w 54. tyg.			NIE	
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	TAK, w 52. tyg. Podgrupa: 4**		TAK, w 54. tyg.			NIE	
Trwała odpowiedź kliniczna	TAK, w 52. tyg. Podgrupa: 1 i 2**		TAK, w 54. tyg.			NIE	
Wygojenie błony śluzowej	TAK, w 52. tyg. Podgrupa: 1 i 3**		TAK, w 54. tyg.			NIE	
Punkt końcowy	GEMINI I	Kopylov 2017	Amiot 2016	Arjis 2016	Baumgart 2016	Stallmach 2016	Vivio 2016
Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa Skuteczność – indukcja							
Odpowiedź kliniczna	TAK, w 6. i 10. tyg.	TAK, w 14. tyg.	TAK, w 6. i 14. tyg.	NIE	TAK, w 6. i 14. tyg.	TAK, w 14. tyg.	NIE
Odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	NIE	NIE	TAK, w 6. i 14. tyg.	NIE	NIE	NIE	NIE
Remisja kliniczna	TAK, w 6. i 10. tyg.	TAK, w 14. tyg.	TAK, w 6. i 14. tyg.	NIE	TAK, w 6. i 14. tyg.	TAK, w 14. tyg.	TAK, w 14. tyg.
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	NIE	TAK, w 14. tyg.	TAK, w 6. tyg.	NIE	TAK, w 6. i 14. tyg.	TAK, w 14. tyg.	NIE
Wygojenie błony śluzowej	TAK, w 6. tyg.	NIE	NIE	TAK, w 6., 12 tyg.	NIE	NIE	NIE
Wyniki badania histologicznego (indeks Geboesa)	NIE	NIE	NIE	TAK, w 6., 12 tyg.	NIE	NIE	NIE
Wynik w skali Mayo	NIE	NIE	TAK, w 6. i 14. tyg.	NIE	TAK, w 6. i 14. tyg.	TAK, w 14. tyg.	TAK, w 6. i 14. tyg.

Stosowanie kortykosteroidów	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK, w 6. i 14. tyg.	NIE	TAK, w 14. tyg.
Stężenie CRP	NIE	TAK, w 14. tyg.	NIE	NIE	TAK, w 6. i 14. tyg.	TAK, w 14. tyg.	TAK, w 6. i 14. tyg.
Odczyn Biernackiego	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK, w 6. i 14. tyg.
Stężenie kalprotektyny	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK, w 6. i 14. tyg.	TAK, w 14. tyg.	NIE
Stężenie hemoglobiny	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK, w 6. i 14. tyg.	TAK, w 14. tyg.	NIE
Punkt końcowy	GEMINI I		Arijs 2016		Stallmach 2016		Vivio 2016
Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa Skuteczność – indukcja+leczenie podtrzymujące							
Remisja kliniczna	TAK, w 52. tyg.		NIE		TAK, w 30. i 54. tyg.		NIE
Trwała remisja kliniczna	TAK, w 52. tyg.		NIE		NIE		NIE
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	TAK, w 52. tyg.		NIE		TAK, w 30. i 54. tyg.		NIE
Trwała odpowiedź kliniczna	TAK, w 52. tyg.		NIE		NIE		NIE
Odpowiedź kliniczna	NIE		NIE		TAK, w 30. i 54. tyg.		NIE
Wygojenie błony śluzowej	TAK, w 52. tyg.		TAK, 52. tyg.		NIE		TAK, w 22. tyg.
Poprawa wyniku w badaniu endoskopowym	NIE		NIE		NIE		TAK, w 22. tyg.
Wyniki badania histologicznego (indeks Geboesa)	NIE		TAK, w 52. tyg.		NIE		NIE
Wynik w skali Mayo	NIE		NIE		TAK, w 30. i 54. tyg.		NIE
Stosowanie kortykosteroidów	NIE		NIE		TAK, w 54. tyg.		NIE
Stężenie CRP	NIE		NIE		TAK, w 30. i 54. tyg.		NIE
Stężenie kalprotektyny	NIE		NIE		TAK, w 30. i 54. tyg.		NIE

Stężenie hemoglobiny		NIE		NIE		TAK, w 30. i 54. tyg.		NIE	
Punkt końcowy	<i>GEMINI I</i>	<i>GEMINI LTS</i>	<i>ACT I oraz ACT II***</i>	<i>Baumgart 2016</i>	<i>Kopylov 2017</i>	<i>Stallmach 2016</i>	<i>Vivio 2016</i>		
Bezpieczeństwo – indukcja oraz indukcja+leczenie podtrzymujące									
Profil bezpieczeństwa	TAK, w 6. i 52. tyg. Podgrupa: 2** oraz ocena w populacji ogólnej, tj. chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego lub terapii inhibitorami TNF-alfa) oraz w podziale w zależności od wcześniej stosowanego leczenia	TAK, do ok. 3 lat	TAK, w 54. tyg.	TAK, w 14. tyg.	TAK, w 14. tyg.	TAK, w 54. tyg.	TAK, w 14. tyg.	TAK, w 54. tyg.	TAK, w 24. godz., 14. tyg. oraz <14 i >14 tyg.

*w 10. tygodniu ocenę wykonano według częściowej skali Mayo

**podgrupy z badania *GEMINI I* uwzględnione w ocenie skuteczności:

1) Chorzy nieleczeni uprzednio inhibitorami TNF-alfa;

2) Chorzy z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa;

3) Chorzy po niepowodzeniu terapii lekami immunosupresyjnymi, ale z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa oraz lub po niepowodzeniu leczenia korynkosteroidami;

4) Chorzy nieleczeni uprzednio inhibitorami TNF-alfa stosujący korynkosteroidy na początku badania

*** Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego, ale nieleczeni inhibitorami TNF-alfa

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

12.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Jakość życia				
Ocena na podstawie kwestionariusza IBDQ	GEMINI I	Kwestionariusz IBDQ jest kwestionariuszem służącym do oceny jakości życia stosowanym w chorobach zapalnych jelit. Zawiera 32 pytania, na które udzielić można odpowiedzi, stosując 7-punktową skalę Likerta (1 punkt oznacza najgorszą jakość, 7 punktów oznacza najlepszą jakość). Ocenie poddane są 4 domeny: objawy ze strony jelit, czynność układów, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne. Zakres oceny wynosi 32-224 punktów.	Wyższy wynik świadczy o lepszej ocenie jakości życia przez chorego.	Zwiększenie sumarycznego wyniku o co najmniej 16 punktów oznacza klinicznie istotną poprawę jakości życia.
	ACT I			
Ocena na podstawie skróconego kwestionariusza SIBDQ	Vivio 2016	SIBDQ kwestionariuszem służącym do oceny jakości życia stosowanym w chorobach zapalnych jelit. Zawiera 10 pytań, na które udzielić można odpowiedzi, stosując 7-punktową skalę Likerta (1 punkt oznacza najgorszą jakość, 7 punktów oznacza najlepszą jakość). Zakres oceny wynosi 10-70 punktów.	Wyższy wynik świadczy o lepszej ocenie jakości życia przez chorego.	Zmiana wyniku o co najmniej 9 punktów oznacza klinicznie istotną poprawę jakości życia [18].
Ocena na podstawie kwestionariusza SF-36	GEMINI I	Kwestionariusz SF-36 stanowi zwalidowane narzędzie służące do ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia. Kwestionariusz składa się z 36 pytań, które podzielone są na 8 kategorii. Kategorie zgrupowane są w 2 skale: fizyczną i psychiczną. Po przeliczeniu punktów, według określonych zasad, ze wszystkich 8 kategorii uzyskuje się wynik w skali od 0 do 100. Standardowa forma SF-36 bada jakość życia na podstawie 4 ostatnich tygodni.	Wyższy wynik świadczy o lepszej ocenie jakości życia przez chorego.	Wzrost wartości w każdej ze skal oraz w poszczególnych kategoriach) o co najmniej 5 punktów oznacza klinicznie istotną poprawę jakości życia.
Ocena na podstawie kwestionariusza EQ-5D		Kwestionariusz EQ-5D składa się z części oceniających jakość życia w 5 kategoriach: zdolność poruszania, samoopieka, codzienne czynności, ból i dyskomfort, niepokój i przygnębienie, ocenianych na 3 poziomach (brak problemów, umiarkowane nasilenie oraz duże nasilenie, odpowiednio 1, 2 lub 3 punkty). Druga część (tzw. EQ-VAS) to wizualna skala analogowa, na której chory ocenia swój stan zdrowia w skali od 0 do 100. Wynik w skali VAS podawany jest osobno.	<p><u>EQ-5D</u></p> <p>Niższy wynik świadczy o lepszej ocenie jakości życia przez chorego.</p> <p><u>EQ-VAS</u></p> <p>Wyższy wynik świadczy o lepszej ocenie jakości życia przez chorego.</p>	Zmniejszenie punktacji ogólnej wg EQ-5D o wartość co najmniej 0,3 lub o co najmniej 7-10 punktów w skali EQ-VAS oznacza klinicznie istotną poprawę jakości życia. Zmiana w skali EQ-5D (użyteczność) o wartość 0,5*SD dla populacji w momencie rozpoczęcia

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Pomiar użyteczności przeprowadzono poprzez wykorzystanie brytyjskiego zestawu norm użyteczności oraz uprzednio określonych algorytmów.		badania uznawana jest za istotną klinicznie.
Skuteczność				
Odpowiedź kliniczna	Skala Mayo		<p>Im mniejszy wynik w skali Mayo lub częściowej skali Mayo w stosunku do wyjściowego tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Wystąpienie danego punktu końcowego u większego odsetka chorych wskazuje na większą skuteczność leczenia.</p>	<p>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 [16].</p> <p>W związku z tym należy uznać, że odpowiedź kliniczna, oceniana zgodnie z definicją przyjętą w większości z analizowanych badań, jest punktem istotnym klinicznie.</p>
	<i>GEMINI I</i>	<p>Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie łącznej oceny w skali Mayo o ≥ 3 punkty oraz $\geq 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowej z równoczesnym zmniejszeniem o ≥ 1 punkt oceny w podskali krwawienia z odbytnicy lub całkowita ocena w tej podskali przyjmująca wartości 0 lub 1.</p>		
	<i>ACT I</i>			
	<i>ACT II</i>			
	<i>Kobayashi 2016</i>			
	<i>Jiang 2015</i>			
	Częściowa skala Mayo			
	<i>GEMINI I</i>	<p>Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie łącznej oceny w częściowej skali Mayo o ≥ 2 punkty oraz $\geq 25\%$ w stosunku do wartości wyjściowej z równoczesnym zmniejszeniem o ≥ 1 punkt oceny w podskali krwawienia z odbytnicy lub całkowita ocena tego parametru przyjmująca wartości 0 lub 1.</p>		
	<i>Baumgart 2016</i>	<p>Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie łącznej oceny w częściowej skali Mayo o ≥ 3 punkty oraz o $\geq 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowej.</p>		
	<i>Stallmach 2016</i>			
<i>Amiot 2016</i>	<p>Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie łącznej oceny w częściowej skali Mayo o ≥ 3 punkty oraz o $\geq 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowej z równoczesnym zmniejszeniem o ≥ 1 punkt oceny w podskali krwawienia z odbytnicy lub całkowita ocena tego parametru przyjmująca wartości 0 lub 1.</p>			
<i>Kopylov 2017</i>	<p>Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie oceny w częściowej skali Mayo odpowiadająca redukcji ciężkości choroby o co najmniej 1 stopień.</p>			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	<i>Amiot 2016</i>	Odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów, oceniana u chorych, którzy zaprzestali stosowania kortykosteroidów i uzyskali odpowiedź kliniczną w 6. tyg. i 14 tyg.		
Trwała odpowiedź kliniczna	<i>GEMINI I</i>	Trwała odpowiedź kliniczna definiowana jest jako odpowiedź kliniczna na leczenie w tygodniu 6. oraz 52.		
	<i>ACT I</i>	Trwała odpowiedź kliniczna definiowana jest jako odpowiedź kliniczna na leczenie stwierdzona każdorazowo podczas oceny przeprowadzanej odpowiednio po 8., 30. oraz 54. tygodniach leczenia.		
Remisja kliniczna	Skala Mayo			Remisja kliniczna jest jednym z najbardziej znaczących punktów końcowych w leczeniu WZJG. Oznacza ona zarówno brak objawów chorobowych, jak również wygojenie się zmian zapalnych. Przyjmując, że istotnym klinicznie punktem końcowym jest odpowiedź kliniczna, za istotną klinicznie należy uznać także remisję kliniczną.
	<i>GEMINI I</i>	Remisja kliniczna definiowana jest jako łączna ocena w skali Mayo ≤ 2 oraz żaden oceniany pojedynczy parametr nie przyjmuje wartości > 1 .		
	<i>ACT I</i>			
	<i>ACT II</i>			
	<i>Kobayashi 2016</i>			
	<i>Jiang 2015</i>			
	Częściowa skala Mayo			
	<i>GEMINI I</i>	Remisja kliniczna definiowana jest jako łączna ocena w częściowej skali Mayo o wartości ≤ 2 oraz żaden oceniany pojedynczy parametr nie przyjmuje wartości > 1 .		
	<i>Amiot 2016</i>			
	<i>Vivio 2016</i>			
<i>Baumgart 2016</i>	Remisja kliniczna definiowana jest jako łączna ocena w częściowej skali Mayo o wartości ≤ 1 oraz ocena w podskali krwawienia z odbytnicy przyjmująca wartość 0.			
<i>Stallmach 2016</i>				
<i>Kopylov 2017</i>	Remisja kliniczna definiowana jako ocena w częściowej skali Mayo o wartości ≤ 1 lub < 4 w ocenie za pomocą prostego klinicznego indeksu aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		(SCCAI, ang. <i>Simple Clinical Colitis Activity Index</i>). W przypadku braku dostępu do analizy aktywności choroby na podstawie skali Mayo lub SCCAI, ocenę remisji klinicznej opierano na podstawie oceny stanu chorego przez lekarza.		
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	GEMINI I	Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów, oceniana u chorych, którzy zaprzestali stosowania kortykosteroidów i znajdowali się w stanie remisji klinicznej w 6. tyg. (badanie <i>Amiot 2016</i>), w 6. i 14. tyg. (badanie <i>Baumgart 2016</i>), w 14. tyg. (badanie <i>Kopylov 2017</i>), w 30. tyg. (badanie <i>Stallmach 2016</i>) w 52. tyg. (badanie <i>GEMINI I</i>) lub w 54. tyg. (badanie <i>Stallmach 2016</i> oraz <i>ACT I</i>)		
	ACT I			
	<i>Amiot 2016</i>			
	<i>Baumgart 2016</i>			
	<i>Kopylov 2017</i>			
	<i>Stallmach 2016</i>			
Trwała remisja kliniczna	GEMINI I	Trwała remisja kliniczna definiowana jest jako stan remisji klinicznej stwierdzony każdorazowo podczas oceny przeprowadzanej odpowiednio po 6. oraz 52. tyg. leczenia.		
	ACT I	Trwała remisja kliniczna definiowana jest jako stan remisji klinicznej stwierdzony każdorazowo podczas oceny przeprowadzanej odpowiednio po 8., 30. oraz 54. tyg. leczenia.		
Wygojenie błony śluzowej	GEMINI I	Wygojenie błony śluzowej definiowane jest jako wynik w podskali endoskopowej skali Mayo przyjmujący wartość 0 lub 1. W badaniu <i>Vivio 2016</i> ocena dotyczyła chorych, u których wartość początkowa w podskali endoskopowej skali Mayo była co najmniej umiarkowana (wartość ≥ 2).	Mniejszy wynik w podskali endoskopowej skali Mayo świadczy o większej skuteczności wygojenia błony śluzowej. Wystąpienie wygojenia błony śluzowej u większego odsetka chorych wskazuje na większą skuteczność leczenia.	Wygojenie błony śluzowej jest jedną ze składowych ocenianych w skali Mayo. Wygojenie błony śluzowej jest jednym z elementów oceny odpowiedzi klinicznej i remisji klinicznej, które są punktami końcowymi istotnymi klinicznie, należy zatem uznać, że jest również punktem końcowym istotnym klinicznie.
	ACT I			
	ACT II			
Poprawa wyniku w badaniu endoskopowym	<i>Vivio 2016</i>			

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Histologiczne wygojenie błony śluzowej		<i>Arijs 2016</i>	<p>Histologiczne wygojenie błony śluzowej definiowane jest jako wynik w indeksie Geboesa przyjmujący wartość 0 lub 1. W 2000 roku Geboes opracował indeks oceny histologicznej – Indeks Geboesa. Indeks ten składa się z 6 parametrów klasyfikacji: 0 – zmian strukturalnych (architektonicznych), 1 – przewlekłego nacieku zapalnego, 2 – eozynofili (2A) i neutrofilii (2B) w blaszce właściwej, 3 – neutrofilii w nabłonku, 4 – zniszczenie krypt, 5 – nadżerek lub owrzodzeń [10].</p> <p>W badaniu oceniano zmiany strukturalne w następujący sposób: 0,0 – bez odchyień, 0,1 – łagodne odchylenia, 0,2 – łagodne lub umiarkowane rozproszone lub wieloogniskowe odchylenia, 0,3 – poważne rozproszone lub wieloogniskowe odchylenia; oraz przewlekły naciek zapalny: stopień 1. – przewlekły naciek zapalny, 1,0 – bez nacieku, 1,1 – łagodny, ale niedwuznaczny naciek, 1,2 – umiarkowany naciek, 1,3 – wyraźny naciek [10].</p> <p>Indeks Geboesa został uwierzytelniony i sprawdzony pod względem odtwarzalności.</p>	Niższy wynik świadczy o wyższej skuteczności leczenia.	Przyjmując, że wygojenie błony śluzowej jest punktem końcowym istotnym klinicznie, należy uznać, że histologiczne (tj. bardziej miarodajne) wygojenie błony śluzowej, również jest punktem końcowym istotnym klinicznie.
Parametry laboratoryjne	Stężenie CRP	<i>Kopylov 2017</i>	<p>Białko CRP to białko ostrej fazy, będące markerem nasilenia stanu zapalnego. Zmiany stężenia CRP zwykle odzwierciedlają dynamikę procesu zapalnego, a jego powrót do wartości prawidłowych wskazuje na wygaśnięcie zapalenia.</p> <p>Referencyjny zakres stężeń CRP wynosi w zależności od odnalezionych źródeł: 0,08-3,1 mg/l lub ≤5 mg/l. Za punkt odcięcia ostrej fazy przyjmuje się zazwyczaj 10 mg/l [30, 28].</p>	<p>Niższy wynik parametrów tj. stężenie kalprotektyny w stolcu, stężenie CRP, poziom OB, świadczy o redukcji stanu zapalnego w organizmie – wyższej skuteczności leczenia.</p> <p>Wyższe stężenie hemoglobiny świadczy o zmniejszeniu stanu zapalnego oraz lepszym stanie odżywienia chorego.</p>	<p>Oceniane parametry biochemiczne tj. stężenie CPR, stężenie kalprotektyny lub poziom OB stanowią ważne markery stanu zapalnego błony śluzowej jelit, na podstawie których oceniane jest ryzyko wystąpienia krótkoterminowego nawrotu choroby [14, 31].</p> <p>Niskie stężenie hemoglobiny oraz wysokie stężenie CRP (powyżej 45 mg/l) zwiększa ryzyko konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego u chorych [20]</p>
		<i>Baumgart 2016</i>			
		<i>Stallmach 2016</i>			
		<i>Vivio 2016</i>			
	Stężenie kalprotektyny	<i>Baumgart 2016</i>	<p>Stężenie kalprotektyny w kale uznaje się za swoisty marker oznaczania aktywności zapalnej w jelicie u chorych z nieswoiste zapalenie jelit. Punkty odcięcia dla wyników pozytywnych wahają się od 18,8 do 250 µg/g. Obecnie zalecanym punktem odcięcia do oznaczania kalprotektyny w kale jako wynik nieprawidłowy to 50 µg kalprotektyny na gram kału (tj. wartości poniżej 500 µg/g uznaje się za prawidłowe) [31, 22].</p> <p>W badaniu <i>Stallmach 2016</i> stężenie kalprotektyny mierzone na podstawie próbek zbieranych przez chorego w domu, a następnie analizowanych w ośrodku centralnym za pomocą testu ELISA.</p>		
<i>Stallmach 2016</i>					

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Odczyn Biernackiego	<i>Vivio 2016</i>	Odczyn Biernackiego uznaje się jako marker stanu zapalnego świadczący o aktywności choroby. Średni wynik odczynu Biernackiego mierzony w mm/godz. Referencyjny zakres OB. w zależności od wieku (<50 r.ż. lub >50 r.ż.) wynosi u kobiet ≤20 mm/godz. oraz ≤30 mm/godz., a u mężczyzn ≤15 mm/godz. oraz ≤20 mm/godz. [28].		
	Stężenie hemoglobiny	<i>Baumgart 2016</i> <i>Stallmach 2016</i>	Oceniano stężenie hemoglobiny u chorych. Referencyjny zakres stężeń hemoglobiny wynosi 12-15 g/dl u kobiet oraz 13-17 g/dl u mężczyzn [28].		
Profil bezpieczeństwa		<i>GEMINI I</i>	<p>Bezpieczeństwo było analizowane od pierwszej dawki badanego leku przez cały założony w badaniu okres obserwacji.</p> <p>Według Cochrane Handbook [9] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem ⊗ Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem ⊗ 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. <i>severity</i>):</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); 	<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 [8].</p>
		<i>ACT I</i>			
		<i>ACT II</i>			
		<i>GEMINI LTS</i>			
		<i>Kopylov 2017</i>			
		<i>Baumgart 2016</i>			
		<i>Stallmach 2016</i>			
		<i>Vivio 2016</i>			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); ⊗ 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); ⊗ 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); ⊗ 5 – śmiertelny. <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. 		

3.8.3. Ocena w skali GRADE

Jakość i wagę danych z badań włączonych do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa WED w porównaniu z INF oraz leczeniem standardowym, a także jednoramiennych badań dla WED oceniono według zaleceń GRADE [11].

Jakość wszystkich opublikowanych danych pochodzących z badań *GEMINI I* (publikacje *Feagan 2017, Feagan 2017a, Feagan 2013, Lam 2014, EMA 2014, ACT I (Rutgeerts 2005, Feagan 2007, Sandborn 2009), ACT II (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009)* oraz *Kobayashi 2016* uznano za wysoką ze względu na fakt, że dane te pochodzą z podwójnie zaślepionych badań randomizowanych. Wyjątek stanowi tutaj badanie *Jiang 2015*, w którym kryteria włączenia i wykluczenia nie były opisane w sposób jednoznaczny oraz w którym występują niespójności dotyczące informacji o liczbie ośrodków i zastosowanej stratyfikacji. W publikacji podano bowiem, że w badaniu stratyfikacja uwzględniała badany ośrodek, podczas gdy przeprowadzono je w jednym ośrodku. Jakość tego badania została oceniona jako średnia.

Ponadto Zamawiający dostarczył dodatkowe dane do badania *GEMINI I* dotyczące skuteczności stosowania WED w indukcji (ocena w 6. i 10. tygodniu) oraz w indukcji połączonej z leczeniem podtrzymującym (52. tyg.), a także dotyczące bezpieczeństwa wnioskowanej terapii. Jakość tych danych należy ocenić jako niską ze względu na fakt, że są to dane nieopublikowane.

Niską ocenę jakości należałoby również przyznać danym z badania *GEMINI I*, które pochodziły od grup chorych leczonych w sposób niezaślepiiony. Dotyczy to:

- ⊗ grupy PLC/PLC wykorzystanej do porównań pośrednich w zakresie skuteczności w leczeniu podtrzymującym (subpopulacja uprzednio nieleczonej inhibitorami TNF-alfa) oraz w analizie bezpieczeństwa WED po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa;
- ⊗ uzupełniającej oceny bezpieczeństwa.

Należy jednak podkreślić, że grupy leczone w sposób niezaślepiiony stanowiły integralną część badania *GEMINI I* o wysokiej jakości. W związku z powyższym uznano, że jakość wyżej wymienionych wyników należy określić jako średnią (dla uzupełniającej oceny bezpieczeństwa; dla grupy PLC/PLC dane są nieopublikowane – jak opisano powyżej, tym danym przypisano jakość niską). Zasadność przyznania takiej oceny dodatkowo potwierdza opinia EMA, zgodnie z którą metodyka badania *GEMINI I* (w tym przeprowadzenie niezaślepionej części badania) jest prawidłowa.

Jakość obniżano z wysokiej do średniej, ze średniej do niskiej oraz z niskiej do bardzo niskiej w przypadku gdy dane odczytywane były z wykresów.

W przypadku porównań pośrednich danym przyznawano jakość średnią, o ile do porównania nie wykorzystano danych o niskiej jakości – wówczas jakość porównania pośredniego również oceniano jako niską.

Dane dotyczące długookresowej oceny bezpieczeństwa wedolizumabu oceniano na podstawie jednoramiennego, eksperymentalnego badania *GEMINI LTS* będącego fazą przedłużoną badania *GEMINI I*. Ze względu na fakt, że jest to badanie jednoramienne, jakość danych z tej publikacji należałoby ocenić jako niską. Warto jednak podkreślić, że jest to badanie eksperymentalne, a dodatkowo stanowi przedłużenie badania randomizowanego. W związku z czym zdecydowano podwyższyć ocenę jakości tych danych do średniej. Należy przy tym mieć na uwadze, że wyniki z tej publikacji dotyczą populacji szerszej niż populacja docelowa oraz dawkowania innego niż wnioskowane, jednak zdecydowano się je przedstawić w analizie, gdyż stanowią one podstawę dla długookresowej oceny bezpieczeństwa.

Dodatkowo w ramach analizy skuteczności stosowania wedolizumabu w praktyce klinicznej analizowano wyniki z obserwacyjnych badań jednoramiennych *Kopylov 2017*, *Amiot 2016*, *Baumgart 2016*, *Stallmach 2016* oraz *Vivio 2016* oraz jedno badanie obserwacyjne z grupą kontrolną – *Arijs 2016*, których jakość według zaleceń GRADE oceniono jako niską.

Waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa została określona jako krytyczna, ponieważ odnoszą się one m.in. do jakości życia, odpowiedzi na leczenie, remisji klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa. Mają one zatem bezpośredni wpływ na funkcjonowanie chorego. Należy uznać je zatem za miarodajne wyznaczniki skuteczności lub bezpieczeństwa analizowanej technologii medycznej w populacji docelowej.

3.8.4. Ocena jakości informacji

Ocena jakości informacji została przeprowadzona zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędów systematycznego przedstawioną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.8 (Tabela 124).

Ocena ryzyka błędów systematycznych została przeprowadzona w odniesieniu do badań randomizowanych (*GEMINI I*, *ACT I*, *ACT II*, *Kobayashi 2016* i *Jiang 2015*). W przypadku badania *GEMINI I* dla wszystkich analizowanych domen ryzyko błędów systematycznych określono jako niskie. W badaniach *ACT I*, *ACT II*, *Kobayashi 2016* i *Jiang 2015* ze względu

na fakt, iż autorzy badania nie przedstawili danych umożliwiających ocenę zaślepienia osób dokonujących analizy wyników, ryzyko błędu systematycznego zostało określone jako niemożliwe do oceny. W pozostałych domenach ryzyko błędu określono jako niskie. Wyjątek stanowiło badanie *Jiang 2015*, w którym dodatkowo wskazano wysokie ryzyko błędu w odniesieniu do nieściśłego opisu kryteriów włączenia i wykluczenia oraz stratyfikacji.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 13.
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badanie GEMINI I

Domena	Uzasadnienie oceny	Ocena
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	indukcja: randomizację przeprowadzono centralnie, z wykorzystaniem generowanej komputerowo listy randomizacyjnej i procesu stratyfikacji; leczenie podtrzymujące: randomizację prowadzono centralnie, z wykorzystaniem systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej oraz generowanej komputerowo listy randomizacyjnej i procesu stratyfikacji.	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizację przeprowadzono centralnie.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy (ang. <i>blinding of participants and personnel</i>). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Zarówno badacz, jak i chorzy nie byli poinformowani o przydzielonym leczeniu. Zaślepienie nie obejmowało osób bezpośrednio zaangażowanych w przygotowanie leku.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania (ang. <i>blinding of outcome assessment</i>). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Zarówno badacz, jak i chorzy nie byli poinformowani o przydzielonym leczeniu. Zaślepienie nie obejmowało osób bezpośrednio zaangażowanych w przygotowanie leku.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		

Domena	Uzasadnienie oceny	Ocena
Niepełne dane na temat wyników (ang. <i>incomplete outcome data</i>), np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT ³⁵ . Liczba chorych utraconych z badania w fazie indukcji z kohorty 1. wynosiła 7 (3,1%) dla grupy WED oraz 14 (9,4) dla grupy PLC. W fazie leczenia podtrzymującego utracono z grupy WED co 8 tyg. 45 (36,9%) chorych, a grupy PLC 78 (61,9%) chorych.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie (ang. <i>selective reporting</i>)	Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu

Tabela 14.
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badanie ACT I

Domena	Uzasadnienie oceny	Ocena
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Randomizację przeprowadzono centralnie, dynamicznie przypisując chorych do wybranego leczenia, z uwzględnieniem czynników stratyfikujących obejmujących badany ośrodek oraz występowanie steroidooporności.	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizację przeprowadzono centralnie w proporcji 1:1:1.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy (ang. <i>blinding of participants and personnel</i>). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Brak danych na temat opisu metody zaślepienia.	Ryzyko niemożliwe do określenia.
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania (ang. <i>blinding of outcome assessment</i>). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Brak danych na temat opisu metody zaślepienia.	Ryzyko niemożliwe do określenia.
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		

³⁵ ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

Domena	Uzasadnienie oceny	Ocena
<p>Niepełne dane na temat wyników (ang. <i>incomplete outcome data</i>), np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)</p>	<p>Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT (ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono u chorych, których poddano randomizacji oraz którym podano co najmniej 1 dawkę leku). Liczba chorych utraconych z badania wynosiła 57 (47,1%) dla grupy PLC oraz 39 (32,2%) z grupy INF.</p>	<p>Niskie ryzyko błędu</p>
<p>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</p>		
<p>Wybiórcze raportowanie (ang. <i>selective reporting</i>)</p>	<p>Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.</p>	<p>Niskie ryzyko błędu</p>
<p>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</p>		
<p>Inne źródła błędów</p>	<p>Brak.</p>	<p>Niskie ryzyko błędu</p>

Tabela 15.
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badanie ACT II

Domena	Uzasadnienie oceny	Ocena
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Randomizację przeprowadzono centralnie, dynamicznie przypisując chorych do wybranego leczenia, z uwzględnieniem czynników stratyfikujących obejmujących badany ośrodek oraz występowanie steroidooporności.	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizację przeprowadzono centralnie w proporcji 1:1.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy (ang. <i>blinding of participants and personnel</i>). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Brak danych na temat opisu metody zaślepienia.	Ryzyko niemożliwe do określenia.
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania (ang. <i>blinding of outcome assessment</i>). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Brak danych na temat opisu metody zaślepienia.	Ryzyko niemożliwe do określenia.
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (ang. <i>incomplete outcome data</i>), np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT (ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono u chorych, których poddano randomizacji oraz którym podano co najmniej 1 dawkę leku). Liczba chorych utraconych z badania wynosiła 50 (40,7%) dla grupy PLC oraz 24 (19,8%) z grupy INF.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie (ang. <i>selective reporting</i>)	Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu

Tabela 16
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badanie Kobayashi 2016

Domena	Uzasadnienie oceny	Ocena
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem generowanej komputerowo listy randomizacyjnej i procesu stratyfikacji z uwzględnieniem badanych ośrodków oraz zastosowania terapii towarzyszącej kortykosteroidami	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizację przeprowadzono centralnie w proporcji 1:1.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy (ang. <i>blinding of participants and personnel</i>). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Brak danych na temat opisu metody zaślepienia.	Ryzyko niemożliwe do określenia.
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania (ang. <i>blinding of outcome assessment</i>). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Brak danych na temat opisu metody zaślepienia.	Ryzyko niemożliwe do określenia.
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (ang. <i>incomplete outcome data</i>), np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT (chorych, którzy z powodu zaostrzenia WZJG przerwali leczenie (w tym chorzy nieodpowiadający na leczenie w 8. tygodniu) lub których poddano kolektomii lub kolostomii traktowano jako uczestników, u których nie stwierdzono odpowiedzi klinicznej na leczenie ani wygojenia się błony śluzowej; dla chorych tych wynik w skali CAI (ang. <i>Clinical Activity Index</i> – skala aktywności klinicznej) po zabiegu traktowano jako wynik początkowy; w przypadku chorych, którzy nie ukończyli badania z innych powodów, wykorzystano wyniki dostępne w czasie ostatniej obserwacji). Liczba chorych utraconych z badania wynosiła w fazie indukcji 37 (17,8%) chorych, spośród chorych kontynuujących leczenie w tygodniach 14. oraz 22. utracono 28 (19,3%) chorych, natomiast spośród chorych, którzy nie kontynuowali leczenia po stwierdzonym braku odpowiedzi klinicznej na leczenie utracono 2 (7,7%) chorych.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie (ang. <i>selective reporting</i>)	Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu.

Tabela 17.
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badanie Jiang 2015

Domena	Uzasadnienie oceny	Ocena
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Randomizację przeprowadzono centralnie, dynamicznie przypisując chorych do wybranego leczenia, z uwzględnieniem czynników stratyfikujących obejmujących badany ośrodek oraz występowanie steroidooporności.	Niskie ryzyko błędu.
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizację przeprowadzono centralnie w proporcji 1:1:1.	Niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy (ang. <i>blinding of participants and personnel</i>). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Brak danych na temat opisu metody zaślepienia.	Ryzyko niemożliwe do określenia.
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania (ang. <i>blinding of outcome assessment</i>). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Brak danych na temat opisu metody zaślepienia.	Ryzyko niemożliwe do określenia.
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (ang. <i>incomplete outcome data</i>), np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT. Liczba chorych utraconych z badania wynosiła 19 (46,3%) chorych z grupy PLC oraz 7 (17,1%) z grupy INF.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie (ang. <i>selective reporting</i>)	Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Niejasne kryteria włączenia i wykluczenia. Nieścisłość dotycząca stratyfikacji według ośrodka (badanie przeprowadzono tylko w jednym ośrodku).	Wysokie ryzyko błędu.

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania wedolizumabu oraz komparatorów wybranych dla poszczególnych faz leczenia porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2010.

Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. częstość występowania remisji klinicznej) obliczano parametr względny **OR** i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności, a gdy parametr RD był istotny statystycznie również **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) lub **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej. Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamiennej statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero). W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. średnia zmiana wyniku IBDQ) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności.

Parametr **NNT** obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast **NNT** interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH**. 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.

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich (obliczano, jeśli było możliwe wykonanie na jego podstawie dalszych obliczeń). Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera [33].

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

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów OR, RD, NNT, NNH oraz MD zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 18. 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
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. liczba chorych, u których wystąpiła remisja kliniczna), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego: częstość występowania remisji klinicznej w ramach indukcji + leczenia podtrzymującego wedolizumabem chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa parametr OR wyniósł 10,67 (95% CI: 2,26; 50,37). Oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych wedolizumabem jest 10,67 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 0,32 (95% CI: 0,16; 0,48), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 32% większe w grupie leczonej wedolizumabem niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 4 (95% CI: 3; 7), co oznacza, że należy poddać 4 chorych leczeniu wedolizumabem zamiast zastosować leczenie standardowe, aby w trakcie 52-tygodniowej terapii wystąpił jeden dodatkowy przypadek remisji klinicznej. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. częstość występowania zdarzeń niepożądanych) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Przykładowo, dla punktu końcowego dotyczącego częstości występowania zaostrzeń WZJG u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego lub po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, parametr OR wyniósł 0,47 (95% CI: 0,24; 0,93), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej wedolizumabem, stanowi 47% tej szansy w grupie kontrolnej (PLC). Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,11 (95% CI: -0,20; -0,01), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 11% niższe w grupie leczonej wedolizumabem niż w grupie otrzymującej wyłącznie leczenie standardowe. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 10 (95% CI: 5; 100), co oznacza, że należy poddać 10 chorych leczeniu wedolizumabem zamiast wyłącznie leczeniem

standardowym, aby uniknąć wystąpienia w czasie 52 tygodni leczenia jednego dodatkowego przypadku zaostrzenia objawów choroby.

Wartość parametru NNH dla bólu brzucha wyniosła 16 (95% CI: 9; 100). Oznacza to, że podanie 16 chorym wedolizumabu zamiast placebo, może wiązać się z wystąpieniem jednego dodatkowego przypadku bólu pleców w czasie 52 tygodni.

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 niż w grupie kontrolnej lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

3.10. Ekstrakcja danych

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

- ⊕ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziałach 3.3.2, 3.4.2 i 3.5.2;
- ⊕ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.5). Należy mieć na uwadze, że wzory ulegały modyfikacjom w zależności od dostępności danych, złożoności i rodzaju punktów końcowych, liczby i metodyki uwzględnionych badań lub rodzaju zastosowanego porównania (pośrednie, bezpośrednie, zestawienie wyników).

Kontrola wyników została wykonana krzyżowo (■■■■■■■■■■), a ostateczną kontrolę przeprowadził jeden analityk (■■■■).

3.11. Ocena jakości życia u chorych w czasie leczenia wedolizumabem po niepowodzeniu leczenia standardowego w porównaniu z infliksymabem – indukcja + leczenie podtrzymujące

W populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego odnaleziono tylko jeden wynik (skorygowana średnia zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ w porównaniu z wartością początkową), na podstawie którego możliwe było wykonanie porównania pośredniego wedolizumabu z infliksymabem (w podgrupie chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa). Jak opisano w rozdziale 3.8.1, w celu zachowania zgodności pomiędzy badaniami dla WED i INF, tam gdzie było to możliwe wykorzystywano dla grupy kontrolnej z badania *GEMINI I* wyniki dla chorych, którzy zarówno w okresie indukcji, jak i leczenia podtrzymującego otrzymywali placebo (PLC/PLC). Jednakże w przypadku oceny jakości życia nie było to możliwe, ze względu na brak takich danych. Możliwe było jedynie wykorzystanie wyników z grupy kontrolnej, w której w czasie indukcji stosowano wedolizumab, a placebo w czasie leczenia podtrzymującego. W badaniu *ACT I* w grupie kontrolnej przez cały okres leczenia chorzy przyjmowali PLC, niezależnie od uzyskanego efektu terapeutycznego. Mimo niezgodności między grupami kontrolnymi, należy uznać, że porównanie WED/WED vs WED/PLC zaniża wynik grupy badanej, a zatem analiza tych wyników jest zgodna z podejściem konserwatywnym.

W ramach oceny jakości życia analizowano tylko jeden punkt końcowy (ocena na podstawie kwestionariusza IBDQ), w związku z czym w kolejnym rozdziale przedstawiono dodatkowo wyniki dla populacji ogólnej (niezależnie od wcześniejszego leczenia) w porównaniu z leczeniem standardowym.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższym podrozdziale.

3.11.1. Ocena na podstawie kwestionariusza IBDQ

3.11.1.1. Zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ

W porównaniu z placebo większą zmianę numeryczną w zakresie skorygowanej zmiany wyniku kwestionariusza IBDQ względem wartości początkowej odnotowano w grupie stosującej wedolizumab, jednak nie przyczyniło się to do osiągnięcia istotności statystycznej

w zakresie porównania pośredniego pomiędzy INF a WED). Należy dodatkowo mieć na uwadze, że wyniki dla infliksymabu zostały odczytane z wykresu, a zmiana wyniku między grupą WED/WED oraz WED/PLC jest zaniżona w porównaniu z wynikiem INF/INF i PLC/PLC. Różnica wyniku między grupą leczoną wedolizumabem a grupą przyjmującą placebo znacznie przekroczyła ponadto próg istotności klinicznej wynoszący 16 punktów.

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela

19.

Skorygowana średnia zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ w porównaniu z wartością początkową

Punkt końcowy	GEMINI I (Feagan 2017a) nieodnotowane niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa*					ACT I (Feagan 2007)					Wynik porównania pośredniego	
	WED/WED		WED/PLC		MD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ	52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)											
	b/d	78	b/d	88	25,9 (14,6; 37,3)	33,20 (37,29)**	121***	13,38 (31,13)**	121***	19,82 (11,16; 28,48)	6,08 (-8,20; 20,36)	NIE
	GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – średnia					GRADE: jakość danych – niska	
	GRADE: waga punktu końcowego – krytyczna											

*skorygowana zmiana wyniku oceniana metodą LOCF (ang. *last observation carried forward* – ekstrapolacja ostatniej obserwacji; uwzględnia wyjściowe dane jednostkowe

** wyniki odczytane z wykresu

*** liczebność grup przyjęta z publikacji *Rutgeerts 2005*

3.12. Ocena jakości życia w czasie leczenia wedolizumabem u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa w porównaniu z leczeniem standardowym – indukcja oraz indukcja + leczenie podtrzymujące

Wyniki dotyczące jakości życia, jako szczególnie istotne dla chorego, uwzględniono niezależnie od wcześniej stosowanego leczenia chorych, tj. w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego, po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa oraz dla obu tych grup łącznie (populacja ogólna).

W ramach oceny jakości życia analizowano następujące punkty końcowe:

- ⊗ ocena na podstawie kwestionariusza IBDQ;
- ⊗ ocena na podstawie kwestionariusza SF-36;
- ⊗ ocena na podstawie kwestionariusza EQ-5D.

W celu zachowania homogeniczności porównywalnych grup, jako grupę kontrolną wykorzystano grupę WED/PLC (takie rozwiązanie uznano za mniej zaniżające jakość analizy od wykorzystania danych z grupy PLC/PLC).

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższych podrozdziałach.

3.12.1. Ocena na podstawie kwestionariusza IBDQ

3.12.1.1. Częstość występowania wyniku powyżej 170 lub istotnej klinicznie poprawy wyniku kwestionariusza IBQD

W populacji ogólnej łączny wynik kwestionariusza IBDQ powyżej 170 punktów (wskazujący na remisję kliniczną) po 52. tygodniach leczenia odnotowano istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych WED w porównaniu z grupą PLC. Również w przypadku istotnej klinicznie poprawy łącznego wyniku kwestionariusza IBDQ w porównaniu z wynikiem początkowym obserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść WED. W zakresie obu punktów końcowych można wnioskować o dużej sile interwencji na podstawie niskich wartości parametru NNT (NNT=5).

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

Tabela

20.

Częstość występowania wyniku powyżej 170 lub istotnej klinicznie poprawy wyniku kwestionariusza IBQD

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS*	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS**
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>GEMINI I (Feagan 2017a)</i> ***	Łączny wynik kwestionariusza IBQD powyżej 170	52 tyg.	71 (58,2)	122	47 (37,3)	126	2,34 (1,41; 3,90)	0,21 (0,09; 0,33)	5 (4; 12)	TAK
	Istotna klinicznie poprawa łącznego wyniku kwestionariusza IBQD		97 (80,2)	121	76 (60,3)	126	2,66 (1,50; 4,71)	0,20 (0,09; 0,31)	5 (4; 12)	TAK
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna										

*okres obserwacji

**istotność statystyczna

***dane odczytane z wykresu

3.12.1.2. Zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ

W populacji ogólnej chorzy leczeni wedolizumabem w fazie indukcji oraz indukcji + leczenia podtrzymującego wykazywali w porównaniu do grupy otrzymującej placebo istotną statystycznie poprawę ogólnej jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ. Różnice wyników między grupą leczoną wedolizumabem a grupą przyjmującą placebo przekroczyły ponadto próg istotności klinicznej wynoszący 16 punktów. Zmiana w stosunku do wartości początkowej w grupie leczonej wedolizumabem również była istotna klinicznie.

Skorygowana zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ oceniana metodą LOCF w populacji ogólnej po 52 tygodniach leczenia również była istotna statystycznie na korzyść wedolizumabu, zarówno w przypadku wyniku ogółem, jak i w poszczególnych domenach (tj. funkcjonowanie jelit, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie społeczne, funkcjonowanie ogólnoustrojowe). W przypadku wyniku ogółem zmiana była ponadto istotna klinicznie.

W podgrupie chorych z wynikiem w skali Mayo <9 oraz u chorych z wynikiem w skali Mayo ≥9 skorygowana zmiana ogólnego wyniku kwestionariusza IBDQ oceniana metodą LOCF po 52 tygodniach wskazywała na istotne statystycznie i klinicznie różnice na korzyść wedolizumabu. Znamiennej statystycznie różnicy nie obserwowano jednak u chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela

21.

Skorygowana średnia zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ w porównaniu z wartością początkową

Badanie	Podgrupa	Punkt końcowy		OBS	Indukcja (6 tyg.): WED		Indukcja (6 tyg.): PLC		MD (95% CI)	IS
					Indukcja+leczenie podtrz. (52 tyg.): WED/WED		Indukcja+leczenie podtrz. (52 tyg.): WED/PLC			
					Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>GEMINI I (Feagan 2013, CSR 2012)</i>	Niepowodzenie leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa	Skorygowana zmiana łącznego wyniku kwestionariusza IBDQ*		6 tyg.						
<i>GEMINI I (Feagan 2013, CSR 2012)</i>										
<i>GEMINI I (Feagan 2017a)</i>		Skorygowana zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ (LOCF)*	Ogółem	52 tyg.	48,4 (37,40)	121	27,3 (37,04)	126	21,10 (11,81; 30,39)	TAK
			Funkcjonowanie jelit	17,1 (12,10)	121	8,5 (12,35)	126	8,60 (5,55; 11,65)	TAK	
			Funkcjonowanie emocjonalne	16,2 (14,30)	121	9,1 (13,47)	126	7,10 (3,63; 10,57)	TAK	
			Funkcjonowanie społeczne	7,9 (7,70)	121	5,2 (6,73)	126	2,70 (0,89; 4,51)	TAK	
			Funkcjonowanie ogólnoustrojowe	7,3 (6,60)	121	4,4 (5,61)	126	2,90 (1,37; 4,43)	TAK	
			Ogółem	b/d	43	b/d	38	14,1 (-2,5; 30,7)	NIE	
Niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa		Ogółem	b/d	66	b/d	69	20,8 (8,4; 33,1)	TAK		
Wynik w skali Mayo <9		Ogółem	b/d	55	b/d	57	21,7 (7,6; 35,9)	TAK		
Wynik w skali Mayo ≥9										

GRADE: jakość danych – wysoka (Feagan 2017a, Feagan 2013), niska (CSR 2012); waga punktu końcowego – krytyczna

*uwzględnia wyjściowe dane jednostkowe

3.12.2. Ocena na podstawie kwestionariusza SF-36

3.12.2.1. Częstość występowania istotnej klinicznie poprawy wyniku kwestionariusza SF-36

W populacji ogólnej w 52. tygodniu istotnie statystycznie częściej obserwowano istotną klinicznie poprawę wyniku kwestionariusza SF-36 (podskala dotyczą zdrowia fizycznego) na korzyść grupy leczonej wedolizumabem. Niska wartość NNT wskazuje na dużą siłę interwencji (NNT=6). Również w przypadku wyniku dotyczącego zdrowia psychicznego w grupie badanej częściej występowała istotna klinicznie poprawa wyniku, nie odnotowano jednak istotnej statystycznie różnicy między grupą badaną a kontrolną.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

Tabela

22.

Częstość występowania istotnej klinicznie poprawy wyniku kwestionariusza SF-36

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza SF-36										
<i>GEMINI I (Feagan 2017a)*</i>	Zdrowie fizyczne –wynik kwestionariusza SF-36	52 tyg.	80 (66,1)	121	59 (46,8)	126	2,22 (1,33; 3,70)	0,19 (0,07; 0,31)	6 (4; 15)	TAK
	Zdrowie psychiczne – wynik kwestionariusza SF-36		71 (58,7)	121	62 (49,2)	126	1,47 (0,89; 2,42)	0,09 (-0,03; 0,22)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna										

*dane odczytane z wykresu

3.12.2.2. Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36

Jakość życia (stan zdrowia psychicznego oraz fizycznego) oceniano na podstawie kwestionariusza SF-36. W populacji ogólnej zarówno w indukcji, jak i w indukcji + leczeniu podtrzymującym odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą przyjmującą WED a grupą przyjmującą PLC na korzyść grupy badanej. Ponadto w 52. tygodniu leczenia w grupie leczonej WED odnotowano istotną klinicznie (co najmniej 5 punktów) zmianę wyniku według kwestionariusza SF-36 (ocena stanu fizycznego) w porównaniu z wartością początkową. W przypadku oceny stanu psychicznego znamiennej klinicznie różnicę zaobserwowano w 52. tygodniu w grupie leczonej WED, zarówno w porównaniu z wartością początkową, jak i w porównaniu z grupą PLC.

W podgrupie chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa, u chorych z wynikiem w skali Mayo <9 oraz z wynikiem w skali Mayo ≥9 również odnotowano istotną statystycznie różnicę w grupie przyjmującej WED w porównaniu z grupą PLC, zarówno w przypadku wyniku dotyczącego zdrowia fizycznego, jak i psychicznego. W przypadku podskali odnoszącej się do zdrowia psychicznego różnica była także istotna klinicznie (co najmniej 5 punktów) u chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa oraz u chorych z wynikiem w skali Mayo <9. W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami dla wyniku kwestionariusza SF-36.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela

23.

Skorygowana średnia zmiana wyniku SF-36 w porównaniu z wartością początkową

Badanie	Podgrupa	Punkt końcowy	OBS	Indukcja (6 tyg.): WED		Indukcja (6 tyg.): PLC		MD (95% CI)	IS
				Indukcja+leczenie podtrz. (52 tyg.): WED/WED		Indukcja+leczenie podtrz. (52 tyg.): WED/PLC			
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
GEMINI I (CSR 2012)	Niepowodzenie leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa	Zdrowie fizyczne – skorygowana zmiana wyniku SF-36	6 tyg.	██████	██	██████	██	██████	██
			52 tyg.	██████	██	██████	██	██████	██
GEMINI I (CSR 2012)	Niepowodzenie leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa	Zdrowie psychiczne – skorygowana zmiana wyniku SF-36	6 tyg.	██████	██	██████	██	██████	██
				██████	██	██████	██	██████	██
GEMINI I (Feagan 2017a)	Nieodnotowane niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa	Zdrowie fizyczne – skorygowana zmiana wyniku SF-36 (LOCF)	52 tyg.	b/d	78	b/d	88	3,9 (1,7; 6,2)	TAK
	Niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa			b/d	43	b/d	38	2,2 (-1,0; 5,4)	NIE
	Wynik w skali Mayo <9			b/d	66	b/d	69	2,6 (0,2; 5,0)	TAK
	Wynik w skali Mayo ≥9			b/d	55	b/d	57	4,1 (1,3; 6,9)	TAK
	Nieodnotowane niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa	Zdrowie psychiczne – skorygowana średnia zmiana wyniku SF-36 (LOCF)		b/d	78	b/d	88	6,0 (2,9; 9,0)	TAK
	Niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa			b/d	43	b/d	38	3,3 (-1,2; 7,8)	NIE
	Wynik w skali Mayo <9			b/d	66	b/d	69	5,1 (1,6; 8,6)	TAK
	Wynik w skali Mayo ≥9			b/d	55	b/d	57	4,3 (0,8; 7,8)	TAK

GRADE: jakość danych – wysoka (Feagan 2017a), niska (CSR 2012); waga punktu końcowego – krytyczna

3.12.3. Ocena na podstawie kwestionariusza EQ-5D

3.12.3.1. Częstość występowania istotnej klinicznie poprawy wyniku kwestionariusza EQ-5D

W populacji ogólnej po 52. tygodniach leczenia w grupie przyjmującej WED istotnie statystycznie częściej występowała istotna klinicznie poprawa jakości życia ocenianej za pomocą skali EQ-VAS w porównaniu z grupą PLC. Niska wartość NNT (NNT=7) wskazuje na dużą siłę interwencji. W przypadku użyteczności stanów zdrowia EQ-5D nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 24.
Częstość występowania istotnej klinicznie poprawy wyniku kwestionariusza EQ-5D

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza EQ-5D										
<i>GEMINI I (Feagan 2017a)*</i>	Wynik EQ-VAS	52 tyg.	81 (66,9)	121	65 (52,0)	125	1,87 (1,12; 3,13)	0,15 (0,03; 0,27)	7 (4; 34)	TAK
	Użyteczność stanów zdrowia EQ-5D		56 (46,3)	121	49 (38,9)	126	1,35 (0,82; 2,25)	0,07 (-0,05; 0,20)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna										

*dane odczytane z wykresu

3.12.3.2. Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D

Jakość życia oceniano także według kwestionariusza EQ-5D (części opisowej oraz wizualnej skali analogowej EQ-VAS). W populacji ogólnej zmiana wyniku EQ-5D w porównaniu z wartością początkową była istotnie statystycznie większa w grupie WED niż w grupie PLC zarówno po 6 tygodniach, jak i po 52 tygodniach. Zmiana wyniku w 52. tygodniu w grupie WED była dwukrotnie większa niż w grupie PLC. Ponadto w grupie leczonej WED wykazano istotną klinicznie zmianę (co najmniej 0,3 punktu) wyniku w porównaniu z wartością początkową oraz w porównaniu z grupą PLC.

W populacji ogólnej w ocenie przeprowadzonej za pomocą kwestionariusza EQ-VAS (w tym ocenianego metodą LOCF) odnotowano znamiennej statystycznie i klinicznie (co najmniej 7-10 punktów) różnicę między grupą WED a grupą PLC na korzyść grupy badanej. Ponadto

w grupie leczonej WED zaobserwowano istotną klinicznie poprawę wyniku w porównaniu z wartością początkową. W przypadku skorygowanej zmiany użyteczności EQ-5D nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami.

W podgrupie chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa, u chorych z wynikiem w skali Mayo <9 oraz z wynikiem w skali Mayo ≥9 odnotowano istotną statystycznie różnicę w grupie przyjmującej WED w porównaniu z grupą PLC w przypadku skorygowanej zmiany wyniku EQ-VAS (LOCF). Różnica między grupami była także istotna klinicznie. W przypadku skorygowanej zmiany użyteczności EQ-5D (LOCF) różnica była istotna statystycznie u chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa oraz u chorych z wynikiem w skali Mayo ≥9. W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie EQ-VAS oraz użyteczności EQ-5D ocenianych metodą LOCF.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela

25.

Skorygowana średnia zmiana wyniku EQ-5D w porównaniu z wartością początkową

Badanie	Podgrupa	Punkt końcowy	OBS	Indukcja (6 tyg.): WED		Indukcja (6 tyg.): PLC		MD (95% CI)	IS
				Indukcja+leczenie podtrz. (52 tyg.): WED/WED		Indukcja+leczenie podtrz. (52 tyg.): WED/PLC			
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>GEMINI I (CSR 2012)</i>	Niepowodzenie leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa	Skorygowana zmiana wyniku EQ-5D	6 tyg.	██████	██	██████	██	██████████	██
			52 tyg.	██████	█	██████	█	██████████	██
<i>GEMINI I (CSR 2012)</i>		Skorygowana zmiana wyniku EQ-VAS (LOCF)	6 tyg.	██████	██	██████	██	██████████	██
			52 tyg.	██████	█	██████	█	██████████	██
Skorygowana zmiana wyniku EQ-VAS (LOCF)		19,0 (18,70)		121	9,7 (19,01)	125	9,30 (4,59; 14,01)	TAK	
Skorygowana zmiana użyteczności EQ-5D (LOCF)		0,131 (0,21)		121	0,083 (0,21)	126	0,05 (-0,004; 0,10)	NIE	
Nieodnotowane niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa		b/d		78	b/d	88	10,6 (4,9; 16,3)	TAK	
Niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa		b/d		43	b/d	37	6,8 (-1,8; 15,5)	NIE	
Wynik w skali Mayo <9		b/d		66	b/d	68	8,2 (1,7; 14,6)	TAK	
Wynik w skali Mayo ≥9		b/d		55	b/d	57	10,5 (3,4; 17,5)	TAK	
Nieodnotowane niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa	b/d	78		b/d	88	0,062 (0,003; 0,120)	TAK		
Niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa	b/d	43		b/d	38	0,033 (-0,073; 0,139)	NIE		
Wynik w skali Mayo <9	b/d	66		b/d	69	0,007 (-0,052; 0,066)	NIE		
Wynik w skali Mayo ≥9	b/d	55	b/d	57	0,098 (0,006; 0,190)	TAK			
GRADE: jakość danych – wysoka (Feagan 2017a, Feagan 2013), niska (CSR 2012), waga punktu końcowego – krytyczna									

3.13. Ocena skuteczności eksperymentalnej wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia standardowego w porównaniu z infliksymabem – indukcja

W ocenie indukcji przeprowadzono porównanie pośrednie wedolizumabu i infliksymabu u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego. O ile było to możliwe, leczenie wedolizumabem oceniano w następujących podgrupach:

- ⊗ chorzy nieleczeni uprzednio inhibitorami TNF-alfa (podgrupa najbardziej homogeniczna z grupami, w których oceniano infliksymab);
- ⊗ chorzy z nieodnotowanym niepowodzeniem inhibitorami TNF-alfa (populacja najbardziej odpowiadająca populacji docelowej opisanej w projekcie programu lekowego);
- ⊗ chorzy, u których odnotowano niepowodzenie terapii lekami immunosupresyjnymi, ale nie odnotowano niepowodzenia inhibitorami TNF-alfa lub odnotowano wyłącznie niepowodzenie leczenia kortykosteroidami (dane łączne dla dwóch podgrup).

Dane dla wskazanych powyżej podgrup z badania *GEMINI I* zestawiono w ramach porównania pośredniego z metaanalizą danych dla wszystkich chorych z badań *ACT I* (Rutgeerts 2005), *ACT II* (Rutgeerts 2005), *Kobayashi 2016* oraz *Jiang 2015*. Populacja z badania *Jiang 2015*, w porównaniu z badaniami *ACT I*, *ACT II* oraz *Kobayashi 2016*, odpowiadała w najmniejszym stopniu populacji z badania *GEMINI I*. W związku z powyższym wyniki z tego badania przedstawiono jedynie poglądowo w ramach analizy wrażliwości. Ponadto wykonano metaanalizę wyników z badania *ACT I* oraz *ACT II* z uwzględnieniem wyników z badania *Kobayashi 2016* oraz bez uwzględnienia tych wyników.

Dodatkowo, jeśli było to możliwe, wyniki dla wedolizumabu przedstawiano zarówno w 6., jak i 10. tygodniu. Wynika to z faktu, że do 6. tygodnia leczenia chorym podano jedynie dwie dawki WED, natomiast zgodnie z zaleceniami ChPL chory w czasie indukcji powinien otrzymać trzy dawki leku. Trzecią dawkę podawano chorym w 6. tygodniu, po wykonaniu oceny leczenia. Bardziej miarodajne są zatem wyniki po otrzymaniu zalecanych trzech dawek WED, w związku z czym w analizie przedstawiono dodatkowo wyniki po 10 tygodniach (gdy ocena pełnego cyklu indukcji WED była już możliwa). Wyniki w 10. tygodniu odpowiadają ponadto w większym stopniu wynikom dla infliksymabu ocenianym w 8. tygodniu (po trzech dawkach INF).

W ramach indukcji oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊗ odpowiedź kliniczna (pierwszorzędowy punkt końcowy);
- ⊗ remisja kliniczna;
- ⊗ wygojenie błony śluzowej.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.13.1. Odpowiedź kliniczna

W ramach porównania pośredniego wedolizumabu oraz infliksymabu podawanych w ramach leczenia indukcyjnego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między lekami w żadnej z analizowanych podgrup, niezależnie od przyjętego okresu obserwacji dla WED (6 tyg. lub 10 tyg.). Dodanie wyników badania *Jiang 2015*, analizowane w ramach analizy wrażliwości, nie wpłynęło na wnioskowanie dotyczące skuteczności leczenia wedolizumabem.

Należy jednak zaznaczyć, że odsetek chorych wykazujących odpowiedź kliniczną na leczenie wedolizumabem był wyższy po 10. tygodniach leczenia niż po 6. tygodniach.

Ponadto należy mieć na uwadze, że odsetek chorych, którzy w 6. tygodniu odpowiedzieli na leczenie, był zgodny z odsetkiem zakładanym przez autorów badania (tj. 53% w grupie WED) lub był na granicy wyznaczonego przez autorów poziomu. W grupie PLC odsetek ten był nieznacznie niższy (26-30%) niż predefiniowany w protokole badania *GEMINI I* (tj. 35%). Z kolei w 10. tygodniu (tj. po zakończeniu pełnego cyklu indukcji), odsetek chorych z odpowiedzią kliniczną w grupie WED (tj. ok. 65%) znacznie przekroczył zakładany poziom, natomiast w grupie PLC był zgodny z predefiniowanym poziomem (35-38%).

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela
Częstość występowania odpowiedzi klinicznej

26.

Punkt końcowy	<i>GEMINI I (Feagan 2017)</i> brak uprzedniej terapii inhibitorami TNF-alfa				Metaanaliza badań <i>ACT I (Rutgeerts 2005)</i> i <i>ACT II (Rutgeerts 2005)</i>					Wynik porównania pośredniego		
	WED		PLC		OR/RD (95% CI)	INF		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Odpowiedź kliniczna	6 tyg. (wedolizumab) – 8 tyg. (infliksymab)											
	69 (53,1)	130	20 (26,3)	76	OR=3,17 (1,71; 5,86) RD=0,27 (0,14; 0,40)	162 (66,9)	242	81 (33,2)	244	OR=4,10 (2,81; 5,99) RD=0,34 (0,25; 0,42)	OR=0,77 (0,38; 1,59) RD=-0,07 (-0,23; 0,09)	NIE
	<i>GEMINI I (Takeda 2014a*)</i> brak uprzedniej terapii inhibitorami TNF-alfa				Metaanaliza badań <i>ACT I (Rutgeerts 2005)</i> i <i>ACT II (Rutgeerts 2005)</i>					Wynik porównania pośredniego		
	WED		PLC		OR/RD (95% CI)	INF		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
	10 tyg. (wedolizumab) – 8 tyg. (infliksymab)											
	█	█	█	█	█	162 (66,9)	242	81 (33,2)	244	OR=4,10 (2,81; 5,99) RD=0,34 (0,25; 0,42)	█	█
	<i>GEMINI I (Model 2014)</i> brak uprzedniej terapii inhibitorami TNF-alfa				Metaanaliza badań <i>ACT I (Rutgeerts 2005)</i> i <i>ACT II (Rutgeerts 2005)</i>					Wynik porównania pośredniego		
	WED		PLC		OR/RD (95% CI)	INF		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
10 tyg. (wedolizumab) – 8 tyg. (infliksymab)												
█	█	█	█	█	162 (66,9)	242	81 (33,2)	244	OR=4,10 (2,81; 5,99) RD=0,34 (0,25; 0,42)	█	█	

GEMINI I (Lam 2014) nieodnotowane niepowodzenie terapii inhibitorami TNF-alfa				Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005) i ACT II (Rutgeerts 2005)				Wynik porównania pośredniego			
WED		PLC		OR/RD (95% CI)	INF		PLC		OR/RD (95% CI)	IS	
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
6 tyg. (wedolizumab) – 8 tyg. (infliksymab)											
74 (51,7)	143	25 (29,1)	86	OR=2,62 (1,48; 4,62) RD=0,23 (0,10; 0,35)	162 (66,9)	242	81 (33,2)	244	OR=4,10 (2,81; 5,99) RD=0,34 (0,25; 0,42)	OR=0,64 (0,32; 1,27) RD=-0,11 (-0,26; 0,04)	NIE
GEMINI I (Feagan 2013) niepowodzenie terapii lekami immunosupresyjnymi, ale nieodnotowane niepowodzenia inhibitorami TNF-alfa oraz wyłącznie niepowodzenie leczenia kortykosteroidami				Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005) i ACT II (Rutgeerts 2005)				Wynik porównania pośredniego			
WED		PLC		OR/RD (95% CI)	INF		PLC		OR/RD (95% CI)	IS	
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
6 tyg. (wedolizumab) – 8 tyg. (infliksymab)											
72 (52,2)	138	24 (30,0)	80	OR=2,55 (1,42; 4,56) RD=0,22 (0,09; 0,35)	162 (66,9)	242	81 (33,2)	244	OR=4,10 (2,81; 5,99) RD=0,34 (0,25; 0,42)	OR=0,62 (0,31; 1,25) RD=-0,12 (-0,28; 0,04)	NIE
GEMINI I (Feagan 2017) brak uprzedniej terapii inhibitorami TNF-alfa				Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005), ACT II (Rutgeerts 2005) i Kobayashi 2016				Wynik porównania pośredniego			
WED		PLC		OR/RD (95% CI)	INF		PLC		OR/RD (95% CI)	IS	
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
6 tyg. (wedolizumab) – 8 tyg. (infliksymab)											
69 (53,1)	130	20 (26,3)	76	OR=3,17 (1,71; 5,86) RD=0,27 (0,14; 0,40)	219 (63,3)	346	118 (33,9)	348	OR=3,36 (2,46; 4,59) RD=0,29 (0,22; 0,36)	OR=0,94 (0,47; 1,88) RD=-0,02 (-0,17; 0,13)	NIE
GEMINI I (Takeda 2014a*) brak uprzedniej terapii inhibitorami TNF-alfa				Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005) i ACT II (Rutgeerts 2005) i Kobayashi 2016				Wynik porównania pośredniego			

WED		PLC		OR/RD (95% CI)	INF		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
10 tyg. (wedolizumab) – 8 tyg. (infliksymab)											
					219 (63,3)	346	118 (33,9)	348	OR=3,36 (2,46; 4,59)		
									RD=0,29 (0,22; 0,36)		
GEMINI I (Model 2014) brak uprzedniej terapii inhibitorami TNF-alfa					Metaanaliza badań <i>ACT I (Rutgeerts 2005), ACT II (Rutgeerts 2005) i Kobayashi 2016</i>					Wynik porównania pośredniego	
WED		PLC		OR/RD (95% CI)	INF		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
10 tyg. (wedolizumab) – 8 tyg. (infliksymab)											
					219 (63,3)	346	118 (33,9)	348	OR=3,36 (2,46; 4,59)		
									RD=0,29 (0,22; 0,36)		
GEMINI I (Lam 2014) nieodnotowane niepowodzenie terapii inhibitorami TNF-alfa					Metaanaliza badań <i>ACT I (Rutgeerts 2005), ACT II (Rutgeerts 2005) i Kobayashi 2016</i>					Wynik porównania pośredniego	
WED		PLC		OR/RD (95% CI)	INF		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
6 tyg. (wedolizumab) – 8 tyg. (infliksymab)											
74 (51,7)	143	25 (29,1)	86	OR=2,62 (1,48; 4,62)	219 (63,3)	346	118 (33,9)	348	OR=3,36 (2,46; 4,59)	OR=0,78 (0,41; 1,49)	NIE
				RD=0,23 (0,10; 0,35)					RD=0,29 (0,22; 0,36)	RD=-0,06 (-0,20; 0,08)	
GEMINI I (Feagan 2013) niepowodzenie terapii lekami immunosupresyjnymi, ale nieodnotowane niepowodzenia inhibitorami TNF-alfa oraz wyłącznie niepowodzenie leczenia kortykosteroidami					Metaanaliza badań <i>ACT I (Rutgeerts 2005), ACT II (Rutgeerts 2005) i Kobayashi 2016</i>					Wynik porównania pośredniego	
WED		PLC		INF		PLC				IS	

n (%)	N	n (%)	N	OR/RD (95% CI)	n (%)	N	n (%)	N	OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	
6 tyg. (wedolizumab) – 8 tyg. (infliksymab)											
72 (52,2)	138	24 (30,0)	80	OR=2,55 (1,42; 4,56) RD=0,22 (0,09; 0,35)	219 (63,3)	346	118 (33,9)	348	OR=3,36 (2,46; 4,59) RD=0,29 (0,22; 0,36)	OR=0,76 (0,39; 1,47) RD=-0,07 (-0,22; 0,08)	NIE
GEMINI I (Feagan 2017) brak uprzedniej terapii inhibitorami TNF-alfa				Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005), ACT II (Rutgeerts 2005), Kobayashi 2016 i Jiang 2015				Wynik porównania pośredniego			
WED		PLC		OR/RD (95% CI)	INF		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
6 tyg. (wedolizumab) – 8 tyg. (infliksymab)											
69 (53,1)	130	20 (26,3)	76	OR=3,17 (1,71; 5,86) RD=0,27 (0,14; 0,40)	251 (64,9)	387	133 (34,2)	389	OR=3,56 (2,65; 4,79) RD=0,31 (0,24; 0,37)	OR=0,89 (0,45; 1,76) RD=-0,04 (-0,19; 0,11)	NIE
GEMINI I (Takeda 2014a*) brak uprzedniej terapii inhibitorami TNF-alfa				Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005), ACT II (Rutgeerts 2005), Kobayashi 2016 i Jiang 2015				Wynik porównania pośredniego			
WED		PLC		OR/RD (95% CI)	INF		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
10 tyg. (wedolizumab) – 8 tyg. (infliksymab)											
█	█	█	█	█	251 (64,9)	387	133 (34,2)	389	OR=3,56 (2,65; 4,79) RD=0,31 (0,24; 0,37)	█	█
GEMINI I (Model 2014) brak uprzedniej terapii inhibitorami TNF-alfa				Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005), ACT II (Rutgeerts 2005), Kobayashi 2016 i Jiang 2015				Wynik porównania pośredniego			
WED		PLC		OR/RD (95% CI)	INF		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
10 tyg. (wedolizumab) – 8 tyg. (infliksymab)											

WED		PLC		OR/RD (95% CI)	INF		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
GEMINI I (Lam 2014) nieodnotowane niepowodzenie terapii inhibitorami TNF-alfa				Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005), ACT II (Rutgeerts 2005), Kobayashi 2016 i Jiang 2015				Wynik porównania pośredniego			
74 (51,7)		25 (29,1)		OR=2,62 (1,48; 4,62) RD=0,23 (0,10; 0,35)	251 (64,9)		133 (34,2)		OR=3,56 (2,65; 4,79) RD=0,31 (0,24; 0,37)	OR=0,74 (0,39; 1,40) RD=-0,08 (-0,22; 0,06)	
143		86			387		389			NIE	
GEMINI I (Feagan 2013) niepowodzenie terapii lekami immunosupresyjnymi, ale nieodnotowane niepowodzenia inhibitorami TNF-alfa oraz wyłącznie niepowodzenie leczenia kortykosteroidami				Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005), ACT II (Rutgeerts 2005), Kobayashi 2016 i Jiang 2015				Wynik porównania pośredniego			
72 (52,2)		24 (30,0)		OR=2,55 (1,42; 4,56) RD=0,22 (0,09; 0,35)	251 (64,9)		133 (34,2)		OR=3,56 (2,65; 4,79) RD=0,31 (0,24; 0,37)	OR=0,72 (0,37; 1,38) RD=-0,09 (-0,24; 0,06)	
138		80			387		389			NIE	
GRADE: jakość danych – wysoka (Lam 2014, Feagan 2013, Feagan 2017), niska (Model 2014, Takeda 2014a)				GRADE: jakość danych – wysoka (ACT I, ACT II, Kobayashi 2016), średnia (Jiang 2015)				GRADE: jakość danych – średnia (niska, jeśli wykorzystano dane o niskiej jakości)			
GRADE: waga punktu końcowego – krytyczna											

*na podstawie danych jednostkowych, które umożliwiły ocenę odpowiedzi klinicznej w 10. tygodniu w pierwotnej populacji przydzielonej do grupy leczonej wedolizumabem lub placebo w ramach populacji ITT (tj. uwzględniono dane dla chorych, którzy w 6. tygodniu ze względu na brak odpowiedzi zostali przydzieleni do leczenia niezaślepionego)

3.13.2. Remisja kliniczna

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami leczonymi WED a grupami leczonymi INF w przypadku częstości występowania remisji klinicznej w 6. i 10. tyg. niemal we wszystkich analizowanych wariantach. Wyjątek stanowiła podgrupa chorych, u których nie odnotowano niepowodzenia inhibitorami TNF-alfa leczona wedolizumabem, w której remisja kliniczna w 6. tygodniu występowała istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie leczonej infliksymabem (różnicę istotną statystycznie wykazano tylko dla porównania na podstawie metaanalizy badań *ACT I* i *ACT II*). Wynik ten nie znajduje jednak potwierdzenia w porównaniach w pozostałych wariantach. Dodatkowo należy podkreślić, że różnicę wykazano między wynikiem dla WED ocenianym w 6. tygodniu (tj. po niepełnym cyklu indukcji). Najprawdopodobniej nie wykazano by różnicy między WED a INF w omawianej podgrupie w przypadku oceny po pełnym cyklu leczenia (po 3 dawkach WED). Ponadto można przypuszczać, że wśród chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa znajdowali się chorzy z nawracającą i wymagającą leczenia biologicznego, trudniejszą w kontroli postacią choroby.

Stwierdzono heterogeniczność wyników w metaanalizie badań *ACT I* i *ACT II* (I^2 dla parametru OR równe 60%), która nie była związana z brakiem homogeniczności badań. W związku z tym metaanalizę przeprowadzono metodą efektów losowych. Kierunek działania leku był jednakowy w badaniach *ACT I* i *ACT II* – w obu przypadkach odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej. Heterogeniczność wyników stwierdzono również w metaanalizie badań *ACT I*, *ACT II* oraz *Kobayashi 2016* (I^2 odpowiednio dla parametru OR i RD równe 64% i 74%), która nie była spowodowana brakiem homogeniczności badań. W związku z tym metaanalizę przeprowadzono metodą efektów losowych. Kierunek działania leku w analizowanych badaniach był jednakowy, przy czym istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej w odniesieniu do częstości występowania remisji między grupą INF a PLC odnotowano tylko w przypadku badań *ACT I* i *ACT II* (w badaniu *Kobayashi 2016* różnica znajdowała się na progu istotności statystycznej). W przypadku metaanalizy wyników z badań *ACT I*, *ACT II*, *Kobayashi 2016* oraz *Jiang 2015* również stwierdzono heterogeniczność wyników (I^2 dla parametru RD wynosił 67%). Tak jak w przypadku wcześniejszych metaanaliz, przyczyna heterogeniczności nie jest pewna, a kierunek działania leku jest tożsamy we wszystkich analizowanych badaniach. Podobnie jak w badaniach *ACT I* i *ACT II*, w badaniu *Jiang 2015* odsetek chorych z remisją kliniczną był istotnie statystycznie większy w grupie INF niż w grupie PLC.

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela
Częstość występowania remisji klinicznej

27.

Punkt końcowy	GEMINI I (Feagan 2017) brak uprzedniej terapii inhibitorami TNF-alfa					Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005) i ACT II (Rutgeerts 2005)					Wynik porównania pośredniego		
	WED		PLC		OR/RD (95% CI)	INF		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
6 tyg. (wedolizumab) – 8 tyg. (infliksymab)													
Remisja kliniczna	30 (23,1)	130	5 (6,6)	76	OR=4,26 (1,58; 11,52) RD=0,16 (0,07; 0,26)	88 (36,4)	242	25 (10,2)	244	OR=5,28 (2,30; 12,09) RD=0,26 (0,19; 0,33)	OR=0,81 (0,22; 2,94) RD=-0,10 (-0,22; 0,02)	NIE	
	GEMINI I (Takeda 2014a*) brak uprzedniej terapii inhibitorami TNF-alfa					Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005) i ACT II (Rutgeerts 2005)					Wynik porównania pośredniego		
	WED		PLC		OR/RD (95% CI)	INF		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
	10 tyg. (wedolizumab) – 8 tyg. (infliksymab)												
						88 (36,4)	242	25 (10,2)	244	OR=5,28 (2,30; 12,09) RD=0,26 (0,19; 0,33)			
	GEMINI I (Model 2014) brak uprzedniej terapii inhibitorami TNF-alfa					Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005) i ACT II (Rutgeerts 2005)					Wynik porównania pośredniego		
	WED		PLC		OR/RD (95% CI)	INF		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
	10 tyg. (wedolizumab) – 8 tyg. (infliksymab)												
					88 (36,4)	242	25 (10,2)	244	OR=5,28 (2,30; 12,09) RD=0,26 (0,19; 0,33)				

<i>GEMINI I (Takeda 2014*)</i> nieodnotowane niepowodzenie terapii inhibitorami TNF- alfa				Metaanaliza badań <i>ACT I (Rutgeerts 2005)</i> i <i>ACT II (Rutgeerts 2005)</i>				Wynik porównania pośredniego			
WED		PLC		OR/RD (95% CI)	INF		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
6 tyg. (wedolizumab) – 8 tyg. (infliksymab)											
					88 (36,4)	242	25 (10,2)	244	OR=5,28 (2,30; 12,09)		
									RD=0,26 (0,19; 0,33)		
<i>GEMINI I (Feagan 2017)</i> brak uprzedniej terapii inhibitorami TNF-alfa				Metaanaliza badań <i>ACT I (Rutgeerts 2005)</i> , <i>ACT II (Rutgeerts 2005)</i> i <i>Kobayashi 2016</i>				Wynik porównania pośredniego			
WED		PLC		OR/RD (95% CI)	INF		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
6 tyg. (wedolizumab) – 8 tyg. (infliksymab)											
30 (23,1)	130	5 (6,6)	76	OR=4,26 (1,58; 11,52)	109 (31,5)	346	36 (10,3)	348	OR=3,96 (1,93; 8,13)	OR=1,08 (0,32; 3,67)	NIE
				RD=0,16 (0,07; 0,26)					RD=0,21 (0,09; 0,32)	RD=-0,05 (-0,20; 0,10)	
<i>GEMINI I (Takeda 2014a*)</i> brak uprzedniej terapii inhibitorami TNF-alfa				Metaanaliza badań <i>ACT I (Rutgeerts 2005)</i> , <i>ACT II (Rutgeerts 2005)</i> i <i>Kobayashi 2016</i>				Wynik porównania pośredniego			
WED		PLC		OR/RD (95% CI)	INF		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
10 tyg. (wedolizumab) – 8 tyg. (infliksymab)											
					109 (31,5)	346	36 (10,3)	348	OR=3,96 (1,93; 8,13)		
									RD=0,21 (0,09; 0,32)		

<i>GEMINI I (Model 2014)</i> brak uprzedniej terapii inhibitorami TNF-alfa				Metaanaliza badań <i>ACT I (Rutgeerts 2005), ACT II (Rutgeerts 2005) i Kobayashi 2016</i>				Wynik porównania pośredniego			
WED		PLC		OR/RD (95% CI)	INF		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
10 tyg. (wedolizumab) – 8 tyg. (infliksymab)											
					109 (31,5)	346	36 (10,3)	348	OR=3,96 (1,93; 8,13) RD=0,21 (0,09; 0,32)		
<i>GEMINI I (Takeda 2014*)</i> nieodnotowane niepowodzenie terapii inhibitorami TNF-alfa				Metaanaliza badań <i>ACT I (Rutgeerts 2005), ACT II (Rutgeerts 2005) i Kobayashi 2016</i>				Wynik porównania pośredniego			
WED		PLC		OR/RD (95% CI)	INF		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
6 tyg. (wedolizumab) – 8 tyg. (infliksymab)											
					109 (31,5)	346	36 (10,3)	348	OR=3,96 (1,93; 8,13) RD=0,21 (0,09; 0,32)		
<i>GEMINI I (Feagan 2017)</i> brak uprzedniej terapii inhibitorami TNF-alfa				Metaanaliza badań <i>ACT I (Rutgeerts 2005), ACT II (Rutgeerts 2005), Kobayashi 2016 i Jiang 2015</i>				Wynik porównania pośredniego			
WED		PLC		OR/RD (95% CI)	INF		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
6 tyg. (wedolizumab) – 8 tyg. (infliksymab)											
30 (23,1)	130	5 (6,6)	76	OR=4,26 (1,58; 11,52) RD=0,16 (0,07; 0,26)	131 (33,9)	387	45 (11,6)	389	OR=4,03 (2,75; 5,89) RD=0,22 (0,12; 0,32)	OR=1,06 (0,36; 3,06) RD=-0,06 (-0,20; 0,08)	NIE

GEMINI I (Takeda 2014a) brak uprzedniej terapii inhibitorami TNF-alfa					Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005), ACT II (Rutgeerts 2005), Kobayashi 2016 i Jiang 2015					Wynik porównania pośredniego	
WED		PLC		OR/RD (95% CI)	INF		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
10 tyg. (wedolizumab) – 8 tyg. (infliksymab)											
██████	██	██████	██	██████	131 (33,9)	387	45 (11,6)	389	OR=4,03 (2,75; 5,89)	██████	██
				██████					RD=0,22 (0,12; 0,32)	██████	
GEMINI I (Model 2014) brak uprzedniej terapii inhibitorami TNF-alfa					Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005), ACT II (Rutgeerts 2005), Kobayashi 2016 i Jiang 2015					Wynik porównania pośredniego	
WED		PLC		OR/RD (95% CI)	INF		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
10 tyg. (wedolizumab) – 8 tyg. (infliksymab)											
██████	██	██████	██	██████	131 (33,9)	387	45 (11,6)	389	OR=4,03 (2,75; 5,89)	██████	██
				██████					RD=0,22 (0,12; 0,32)	██████	
GEMINI I (Takeda 2014*) nieodnotowane niepowodzenie terapii inhibitorami TNF-alfa					Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005), ACT II (Rutgeerts 2005), Kobayashi 2016 i Jiang 2015					Wynik porównania pośredniego	
WED		PLC		OR/RD (95% CI)	INF		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
6 tyg. (wedolizumab) – 8 tyg. (infliksymab)											
██████	██	██████	██	██████	131 (33,9)	387	45 (11,6)	389	OR=4,03 (2,75; 5,89)	██████	██
				██████					RD=0,22 (0,12; 0,32)	██████	

	GRADE: jakość danych – wysoka (<i>Feagan 2017</i>), niska (<i>Model 2014, Takeda 2014a</i>)	GRADE: jakość danych – wysoka (<i>ACT I, ACT II, Kobayashi 2016</i>), średnia (<i>Jiang 2015</i>)	GRADE: jakość danych – średnia (niska, jeśli wykorzystano dane o niskiej jakości)
	GRADE: waga punktu końcowego – krytyczna		

*na podstawie danych jednostkowych, które umożliwiły ocenę odpowiedzi klinicznej w 10. tygodniu w pierwotnej populacji przydzielonej do grupy leczonej wedolizumabem lub placebo w ramach populacji ITT (tj. uwzględniono dane dla chorych, którzy w 6. tygodniu ze względu na brak odpowiedzi zostali przydzieleni do leczenia niezaślepionego)

3.13.3. Wygojenie błony śluzowej

W ramach leczenia indukcyjnego częstość występowania wygojenia błony śluzowej była porównywalna między grupą chorych otrzymującą wedolizumab a grupą chorych leczonych infliksymabem w każdym z analizowanych wariantów. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela
Częstość występowania wygojenia błony śluzowej

28.

Punkt końcowy	<i>GEMINI I (Feagan 2017)</i> brak uprzedniej terapii inhibitorami TNF-alfa					Metaanaliza badań <i>ACT I (Rutgeerts 2005)</i> i <i>ACT II (Rutgeerts 2005)</i>					Wynik porównania pośredniego	
	WED		PLC		OR/RD (95% CI)	INF		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Wygojenie błony śluzowej	6 tyg. (wedolizumab) – 8 tyg. (infliksymbab)											
	64 (49,2)	130	19 (25,0)	76	OR=2,91 (1,56; 5,42) RD=0,24 (0,11; 0,37)	148 (61,2)	242	79 (32,4)	244	OR=3,29 (2,27; 4,77) RD=0,29 (0,20; 0,37)	OR=0,88 (0,43; 1,83) RD=-0,05 (-0,21; 0,11)	NIE
	<i>GEMINI I (Feagan 2017)</i> brak uprzedniej terapii inhibitorami TNF-alfa					Metaanaliza badań <i>ACT I (Rutgeerts 2005)</i> , <i>ACT II (Rutgeerts 2005)</i> i <i>Kobayashi 2016</i>					Wynik porównania pośredniego	
	WED		PLC		OR/RD (95% CI)	INF		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
	6 tyg. (wedolizumab) – 8 tyg. (infliksymbab)											
	64 (49,2)	130	19 (25,0)	76	OR=2,91 (1,56; 5,42) RD=0,24 (0,11; 0,37)	196 (56,6)	346	108 (31,0)	348	OR=2,93 (2,14; 4,00) RD=0,26 (0,19; 0,33)	OR=0,99 (0,49; 1,99) RD=-0,02 (-0,17; 0,13)	NIE
	<i>GEMINI I (Feagan 2017)</i> brak uprzedniej terapii inhibitorami TNF-alfa					Metaanaliza badań <i>ACT I (Rutgeerts 2005)</i> , <i>ACT II (Rutgeerts 2005)</i> , <i>Kobayashi 2016</i> i <i>Jiang 2015</i>					Wynik porównania pośredniego	
	WED		PLC		OR/RD (95% CI)	INF		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
6 tyg. (wedolizumab) – 8 tyg. (infliksymbab)												
64 (49,2)	130	19 (25,0)	76	OR=2,91 (1,56; 5,42) RD=0,24 (0,11; 0,37)	220 (56,8)	387	118 (30,3)	389	OR=3,05 (2,26; 4,10) RD=0,27 (0,20; 0,33)	OR=0,95 (0,48; 1,90) RD=-0,03 (-0,18; 0,12)	NIE	

	GRADE: jakość danych – wysoka (<i>Feagan 2017</i>)	GRADE: jakość danych – wysoka (<i>ACT I, ACT II, Kobayashi 2016</i>), średnia (<i>Jiang 2015</i>)	GRADE: jakość danych – średnia
	GRADE: waga punktu końcowego – krytyczna		

3.14. Ocena skuteczności eksperymentalnej wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia standardowego w porównaniu z infliksymabem – indukcja + leczenie podtrzymujące

W ocenie pełnego okresu leczenia (indukcja + leczenie podtrzymujące) przeprowadzono porównanie pośrednie wedolizumabu i infliksymabu u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego. O ile było to możliwe, leczenie wedolizumabem oceniano w następujących podgrupach:

- ⊗ chorzy nieleczeni uprzednio inhibitorami TNF-alfa (podgrupa najbardziej homogeniczna z grupami, w których oceniano infliksymab);
- ⊗ chorzy z nieodnotowanym niepowodzeniem inhibitorami TNF-alfa (populacja najbardziej odpowiadająca populacji docelowej opisanej w projekcie programu lekowego);
- ⊗ chorzy, u których odnotowano niepowodzenie terapii lekami immunosupresyjnymi, ale nie odnotowano niepowodzenia inhibitorami TNF-alfa lub odnotowano wyłącznie niepowodzenie leczenia kortykosteroidami (dane łączne dla dwóch podgrup).

Dane dla wskazanych powyżej podgrup z badania *GEMINI I* zestawiono w ramach porównania pośredniego z danymi dla wszystkich chorych z badania *ACT I* (*Rutgeerts 2005*) – jedynie w tym badaniu okres obserwacji odpowiadał okresowi obserwacji z badania *GEMINI I*. Aby zachować jak najwyższą homogeniczność grup kontrolnych, Zamawiający dostarczył dane dla grupy z badania *GEMINI I*, która przez cały okres leczenia stosowała PLC, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi – analogicznie jak w przypadku badania *ACT I*.

W ramach indukcji + leczenia podtrzymującego oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊗ remisja kliniczna (pierwszorzędowy punkt końcowy);
- ⊗ trwała remisja kliniczna;
- ⊗ remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- ⊗ trwała odpowiedź kliniczna;
- ⊗ wygojenie błony śluzowej.

Wyniki znajdują się w poniższych podrozdziałach.

3.14.1. Remisja kliniczna

Częstość występowania remisji klinicznej w ramach indukcji + podtrzymującego leczenia wedolizumabem trwającego 52 tygodnie jest znamienne statystycznie wyższa w porównaniu do leczenia infliksymabem w podgrupach chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem terapii inhibitorami TNF-alfa oraz nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa. U chorych po niepowodzeniu terapii lekami immunosupresyjnymi, ale z nieodnotowanym niepowodzeniem inhibitorami TNF-alfa oraz po wyłącznym niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami, odsetek remisji klinicznej był wyższy u chorych leczonych wedolizumabem, ale różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Można zatem wnioskować, że skuteczność wedolizumabu jest porównywalna we wszystkich analizowanych podgrupach. O wysokiej skuteczności terapii wedolizumabem w porównaniu z infliksymabem świadczą także niskie wartości NNT (NNT=6).

Ponadto należy mieć na uwadze, że odsetek chorych, u których w 52. tygodniu odnotowano remisję kliniczną był nieznacznie niższy od predefiniowanego w protokole badania *GEMINI I* (wynoszącego 50% w grupie WED) i wynosił od 44% do 46%. W grupie PLC odsetek ten był znacząco niższy (19-21%) niż zakładany przez autorów (tj. 30%).

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się w poniższej tabeli.

**Tabela
Remisja kliniczna**

29.

Punkt końcowy	GEMINI I (Feagan 2017, Takeda 2016) brak poprzedniej terapii inhibitorami TNF-alfa					ACT I (Rutgeerts 2005)					Wynik porównania pośredniego		
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Remisja kliniczna	52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)												
	33 (45,8)	72				42 (34,7)	121	20 (16,5)	121	OR=2,68 (1,46; 4,93)			
										RD=0,18 (0,07; 0,29)			
	GEMINI I (Lam 2014, Takeda 2016) nieodnotowane niepowodzenie terapii inhibitorami TNF-alfa					ACT I (Rutgeerts 2005)					Wynik porównania pośredniego		
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
	52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)												
	35 (44,3)	79				42 (34,7)	121	20 (16,5)	121	OR=2,68 (1,46; 4,93)			
										RD=0,18 (0,07; 0,29)			
	GEMINI I (Feagan 2013, Takeda 2016) niepowodzenie terapii lekami immunosupresyjnymi, ale nieodnotowane niepowodzenia inhibitorami TNF-alfa oraz wyłącznie niepowodzenie leczenia kortykosteroidami					ACT I (Rutgeerts 2005)					Wynik porównania pośredniego		
WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N					
52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)													

	33 (44,0)	75	■	■	■	42 (34,7)	121	20 (16,5)	121	OR=2,68 (1,46; 4,93)	■	■	■
					■					RD=0,18 (0,07; 0,29)	■	■	■
	GRADE: jakość danych – wysoka (<i>Feagan 2017, Lam 2014, Feagan 2013</i>), niska (<i>Takeda 2016</i>)					GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – niska		
GRADE: waga punktu końcowego – krytyczna													

3.14.2. Trwała remisja kliniczna

Trwałą remisję kliniczną ocenianą po 52. tygodniach leczenia odnotowano u zbliżonego odsetka chorych otrzymujących wedolizumab i infliksymab. Należy jednak mieć na uwadze, że trwała remisja kliniczna w badaniu *GEMINI I* definiowana była jako remisja zarówno w 6., jak i w 52. tygodniu. Punkt ten może nie być w pełni miarodajny, gdyż w chwili oceny w 6. tygodniu chorzy dostali zaledwie dwie dawki WED (z trzech dawek podawanych w ramach indukcji). W związku z tym ocena ta była przedwczesna i nie uwzględniała chorych, u których remisję odnotowano dopiero po zastosowaniu wszystkich trzech dawek WED w ramach indukcji.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela
Trwała remisja kliniczna

30.

Punkt końcowy	GEMINI I (Feagan 2017, Takeda 2016) brak uprzedniej terapii inhibitorami TNF-alfa					ACT I (Rutgeerts 2005)					Wynik porównania pośredniego		
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Trwała remisja kliniczna	52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)												
	16 (22,2)	72				24 (19,8)	121	8 (6,6)	121	OR=3,49 (1,50; 8,14)			
										RD=0,13 (0,05; 0,22)			
	GRADE: jakość danych – wysoka (Feagan 2017), niska (Takeda 2016)					GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – niska		
GRADE: waga punktu końcowego – krytyczna													

3.14.3. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów

Leczenie wspomagające kortykosteroidami, stosowane u części chorych, było w sposób zaplanowany redukowane w trakcie terapii podtrzymującej. W podgrupie chorych leczonych wedolizumabem, stosujących kortykosteroidy na początku badania, remisję kliniczną z jednoczesnym zaprzestaniem przyjmowania kortykosteroidów odnotowano u wyższego odsetka niż u chorych otrzymujących infliksymabem. Różnica między WED a INF nie była jednak istotna statystycznie. Ze względu na niewielką liczbę osób w analizowanych podgrupach interpretacja wyniku powinna być ostrożna.

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów

31.

Punkt końcowy	GEMINI I (Feagan 2017, Takeda 2016) brak uprzedniej terapii inhibitorami TNF-alfa, kortykosteroidy na początku badania					ACT I (Rutgeerts 2005)					Wynik porównania pośredniego		
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)												
	14 (35,9)	39				18 (25,7)	70	7 (8,9)	79	OR=3,56 (1,39, 9,14)			
										RD=0,17 (0,05, 0,29)			
	GRADE: jakość danych – wysoka (Feagan 2017), niska (Takeda 2016)					GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – niska		
GRADE: waga punktu końcowego – krytyczna													

3.14.4. Trwała odpowiedź kliniczna

Częstość występowania trwałej odpowiedzi klinicznej była znamienne statystycznie wyższa w grupie wedolizumabu niż w grupie infliksymabu. Trwałą odpowiedź kliniczną odnotowano u 62-65% chorych leczonych wedolizumabem. O dużej sile interwencji świadczy niska wartość NNT (NNT=4).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela
Trwała odpowiedź kliniczna

32.

Punkt końcowy	GEMINI I (Feagan 2017, Takeda 2016) brak uprzedniej terapii inhibitorami TNF-alfa					ACT I (Rutgeerts 2005)					Wynik porównania pośredniego		
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Trwała odpowiedź kliniczna	52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)												
	47 (65,3)	72				47 (38,8)	121	17 (14,0)	121	OR=3,89 (2,07; 7,29)			
										RD=0,25 (0,14; 0,35)			
	GEMINI I (Takeda 2014, Takeda 2016) nieodnotowane niepowodzenie terapii inhibitorami TNF-alfa					ACT I (Rutgeerts 2005)					Wynik porównania pośredniego		
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
	52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)												
49 (62,0)	79				47 (38,8)	121	17 (14,0)	121	OR=3,89 (2,07; 7,29)				
									RD=0,25 (0,14; 0,35)				
GRADE: jakość danych – wysoka (Feagan 2017), niska (Takeda 2014, Takeda 2016)					GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – niska			
GRADE: waga punktu końcowego – krytyczna													

3.14.5. Wygojenie błony śluzowej

Częstość wygojenia się błony śluzowej po 52 tygodniach leczenia wedolizumabem była znamienne statystycznie wyższa w porównaniu z infliksymabem wśród chorych nieleczonej wcześniej inhibitorami TNF-alfa. O dużej sile interwencji świadczą także niskie wartości NNT (NNT=6). Również w przypadku chorych, u których odnotowano niepowodzenie terapii lekami immunosupresyjnymi, ale nie odnotowano niepowodzenia inhibitorami TNF-alfa lub odnotowano wyłącznie niepowodzenie leczenia kortykosteroidami, zaobserwowano częstsze wygojenie się błony śluzowej w grupie leczonej wedolizumabem. Różnica między WED a INF nie była jednak istotna statystycznie. Wygojenie błony śluzowej u chorych leczonych wedolizumabem obserwowano w 57-60% przypadków.

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela
Wygojenie błony śluzowej

33.

Punkt końcowy	<i>GEMINI I (Feagan 2017, Takeda 2016)</i> brak poprzedniej terapii inhibitorami TNF-alfa					<i>ACT I (Rutgeerts 2005)</i>					Wynik porównania pośredniego		
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Wygojenie błony śluzowej	52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)												
	43 (59,7)	72				55 (45,5)	121	22 (18,2)	121	OR=3,75 (2,09, 6,73)			
										RD=0,27 (0,16, 0,38)			
	<i>GEMINI I (Takeda 2014, Takeda 2016)</i> niepowodzenie terapii lekami immunosupresyjnymi, ale nieodnotowane niepowodzenia inhibitorami TNF-alfa oraz wyłącznie niepowodzenie leczenia kortykosteroidami					<i>ACT I (Rutgeerts 2005)</i>					Wynik porównania pośredniego		
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	SS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
	52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)												
	43 (57,3)	75				55 (45,5)	121	22 (18,2)	121	OR=3,75 (2,09; 6,73)			
										RD=0,27 (0,16; 0,38)			
	GRADE: jakość danych – wysoka (<i>Feagan 2017</i>), niska (<i>Takeda 2014, Takeda 2016</i>)					GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – niska		
GRADE: waga punktu końcowego – krytyczna													

3.15. Ocena skuteczności eksperymentalnej wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa w porównaniu z leczeniem standardowym – indukcja

W ocenie indukcji przeprowadzono porównanie pośrednie wedolizumabu i leczenia standardowego u chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Jeśli było to możliwe, wyniki dla wedolizumabu przedstawiano zarówno w 6., jak i 10. tygodniu. Wynika to z faktu, że do 6. tygodnia leczenia chorym podano jedynie dwie dawki WED, natomiast zgodnie z zaleceniami ChPL chory w czasie indukcji powinien otrzymać trzy dawki leku. Trzecią dawkę podawano chorym w 6. tygodniu, po wykonaniu oceny leczenia. Bardziej miarodajne są zatem wyniki po otrzymaniu zalecanych trzech dawek WED, w związku z czym w analizie przedstawiono dodatkowo wyniki po 10 tygodniach (gdy ocena pełnego cyklu indukcji WED była już możliwa).

W ramach indukcji oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊗ odpowiedź kliniczna (pierwszorzędowy punkt końcowy);
- ⊗ remisja kliniczna;
- ⊗ wygojenie błony śluzowej.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.15.1. Odpowiedź kliniczna

W analizowanej populacji odpowiedź kliniczna występowała istotnie statystycznie częściej w grupie WED niż w grupie PLC zarówno w 6., jak i w 10. tygodniu³⁶). Niskie wartości NNT (NNT=6) świadczą o dużej sile interwencji.

W przypadku podgrup istotną statystycznie różnicę na korzyść WED odnotowano jedynie w subpopulacji chorych z utratą odpowiedzi na leczenie inhibitorem TNF-alfa, a niska wartość

³⁶ oprócz wyniku na podstawie danych jednostkowych, które umożliwiały ocenę odpowiedzi klinicznej w 10. tygodniu w pierwotnej populacji przydzielonej do grupy leczonej wedolizumabem lub placebo w ramach populacji ITT (tj. uwzględniono dane dla chorych, którzy w 6. tygodniu ze względu na brak odpowiedzi zostali przydzieleni do leczenia niezaślepionego)

NNT (NNT=3) świadczy o dużej sile interwencji. Wśród chorych z niewystarczającą odpowiedzią oraz z brakiem tolerancji na leczenie inhibitorami TNF-alfa nie obserwowano istotnych statystycznie różnic. Wyniki te należy jednak interpretować z ostrożnością ze względu na niewielką liczebność podgrup oraz przedwczesną ocenę WED w 6. tygodniu (po dwóch dawkach zamiast po trzech dawkach leku).

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela
Częstość występowania odpowiedzi klinicznej

34.

Badanie (publikacja)	Podgrupa	Punkt końcowy	OBS	WED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>GEMINI I</i> (Feagan 2013)	Ogółem	Odpowiedź kliniczna	6 tyg.	32 (39,0)	82	13 (20,6)	63	2,46 (1,16; 5,23)	0,18 (0,04; 0,33)	6 (4; 25)	TAK
<i>GEMINI I</i> (Model 2014)			10 tyg.								
<i>GEMINI I</i> (Takeda 2014a)*											
<i>GEMINI I</i> (Feagan 2017)	Niewystarczająca odpowiedź na leczenie inhibitorem TNF-alfa	Odpowiedź kliniczna	6 tyg.	14 (31,8)	44	10 (34,5)	29	0,89 (0,33; 2,40)	-0,03 (-0,25; 0,19)	n/d	NIE
	Utrata odpowiedzi na leczenie inhibitorem TNF-alfa			15 (46,9)	32	2 (7,7)	26	10,59 (2,14; 52,49)	0,39 (0,19; 0,59)	3 (2; 6)	TAK
	Brak tolerancji na leczenie inhibitorem TNF-alfa			7 (53,8)	13	2 (20,0)	10	4,67 (0,70; 31,04)	0,34 (-0,03; 0,71)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (Feagan 2017, Feagan 2013), niska (Takeda 2014a, Model 2014), waga punktu końcowego – krytyczna											

*na podstawie danych jednostkowych, które umożliwiły ocenę odpowiedzi klinicznej w 10. tygodniu w pierwotnej populacji przydzielonej do grupy leczonej wedolizumabem lub placebo w ramach populacji ITT (tj. uwzględniono dane dla chorych, którzy w 6. tygodniu ze względu na brak odpowiedzi zostali przydzieleni do leczenia niezaślepionego)

3.15.2. Remisja kliniczna

Remisja kliniczna występowała istotnie statystycznie częściej w grupie przyjmującej WED jedynie w 10. tygodniu leczenia. W pozostałych przypadkach (w tym także w podgrupach chorych w zależności od rodzaju niepowodzenia leczenia inhibitorami TNF-alfa) nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między WED a PLC. Wyniki w podgrupach należy jednak interpretować z ostrożnością ze względu na niewielką liczebność chorych oraz przedwczesną ocenę WED w 6. tygodniu (po dwóch dawkach zamiast po trzech dawkach leku).

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela
Częstość występowania remisji klinicznej

35.

Badanie (publikacja)	Podgrupa	Punkt końcowy	OBS	WED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>GEMINI I (CSR 2012)</i>	Ogółem	Remisja kliniczna	6 tyg.								
<i>GEMINI I (Model 2014)</i>			10 tyg.								
<i>GEMINI I (Takeda 2014a)*</i>											
<i>GEMINI I (Feagan 2017)</i>	Niewystarczająca odpowiedź na leczenie inhibitorem TNF-alfa	Remisja kliniczna	6 tyg.	3 (6,8)	44	1 (3,4)	29	2,05 (0,20; 20,72)	0,03 (-0,07; 0,13)	n/d	NIE
	Utrata odpowiedzi na leczenie inhibitorem TNF-alfa			3 (9,4)	32	1 (3,8)	26	2,59 (0,25; 26,46)	0,06 (-0,07; 0,18)	n/d	NIE
	Brak tolerancji na leczenie inhibitorem TNF-alfa			2 (15,4)	13	0 (0,0)	10	6,38 (0,36; 111,60)	0,15 (-0,08; 0,39)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (Feagan 2017), niska (Takeda 2014a, Model 2014, CSR 2012), waga punktu końcowego – krytyczna											

*na podstawie danych jednostkowych, które umożliwiły ocenę odpowiedzi klinicznej w 10. tygodniu w pierwotnej populacji przydzielonej do grupy leczonej wedolizumabem lub placebo w ramach populacji ITT (tj. uwzględniono dane dla chorych, którzy w 6. tygodniu ze względu na brak odpowiedzi zostali przydzieleni do leczenia niezaślepionego)

3.15.3. Wygojenie błony śluzowej

Częstość wygojenia błony śluzowej była istotnie statystycznie wyższa jedynie w podgrupie chorych z utratą odpowiedzi na leczenie inhibitorem TNF-alfa. Niska wartość NNT (NNT=5) wskazuje na dużą siłę interwencji. W pozostałych podgrupach, a także w całej analizowanej populacji nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między WED a PLC. Wyniki w podgrupach należy jednak interpretować z ostrożnością ze względu na niską liczebność chorych. Należy także mieć na uwadze, że wynik w 6. tygodniu leczenia ocenia jedynie dwie zamiast trzech dawek wedolizumabu, a zatem nie jest w pełni miarodajny i może być zaniżony.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe wyniki.

Tabela
Częstość występowania wygojenia błony śluzowej

36.

Badanie (publikacja)	Podgrupa	Punkt końcowy	OBS	WED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>GEMINI I (CSR 2012)</i>	Ogółem	Wygojenie błony śluzowej	6 tyg.								
<i>GEMINI I (Feagan 2017)</i>	Niewystarczająca odpowiedź na leczenie inhibitorem TNF-alfa			12 (27,3)	44	7 (24,1)	29	1,18 (0,40; 3,47)	0,03 (-0,17; 0,24)	n/d	NIE
	Utrata odpowiedzi na leczenie inhibitorem TNF-alfa			11 (34,4)	32	3 (11,5)	26	4,02 (0,98; 16,40)	0,23 (0,02; 0,43)	5 (3; 50)	TAK
	Brak tolerancji na leczenie inhibitorem TNF-alfa			5 (38,5)	13	4 (40,0)	10	0,94 (0,17; 5,07)	-0,02 (-0,42; 0,39)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (<i>Feagan 2017</i>), niska (<i>CSR 2012</i>), waga punktu końcowego – krytyczna											

3.16. Ocena skuteczności eksperymentalnej wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa w porównaniu z leczeniem standardowym – indukcja + leczenie podtrzymujące

W ocenie pełnego okresu leczenia (indukcja + leczenie podtrzymujące) przeprowadzono porównanie bezpośrednie wedolizumabu i leczenia standardowego u chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Jako grupę kontrolną wykorzystano wyniki dla wedolizumabu w indukcji oraz leczenia standardowego w leczeniu podtrzymującym (WED/PLC). Wykorzystanie tych wyników w porównaniu bezpośrednim zapewnia wyższą homogeniczność grup porównywanych niż miałyby to miejsce w przypadku uwzględnienia grupy PLC/PLC.

W ramach indukcji + leczenia podtrzymującego oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊕ remisja kliniczna (pierwszorzędowy punkt końcowy);
- ⊕ trwała remisja kliniczna;
- ⊕ remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- ⊕ trwała odpowiedź kliniczna;
- ⊕ wygojenie błony śluzowej.

Wyniki znajdują się w poniższych podrozdziałach.

3.16.1. Remisja kliniczna

Remisja kliniczna występowała istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej wedolizumabem w porównaniu z grupą kontrolną (37% vs 5%). Niska wartość NNT (NNT=4) wskazuje dodatkowo na dużą siłę interwencji.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela

37.

Częstość występowania remisji klinicznej

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
GEMINI I (Feagan 2017)	Remisja kliniczna	52 tyg.	16 (37,2)	43	2 (5,3)	38	10,67 (2,26; 50,37)	0,32 (0,16; 0,48)	4 (3; 7)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

3.16.2. Trwała remisja kliniczna

Trwałą remisję kliniczną obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej wedolizumabem niż w grupie kontrolnej (21% vs 3%). Niska wartość NNT (NNT=6) wskazuje dodatkowo na dużą siłę interwencji.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela

38.

Częstość występowania trwałej remisji klinicznej

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
GEMINI I (Feagan 2017)	Trwała remisja kliniczna	52 tyg.	9 (20,9)	43	1 (2,6)	38	9,79 (1,18; 81,42)	0,18 (0,05; 0,31)	6 (4; 20)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

3.16.3. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów

Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów występowała istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej wedolizumabem w porównaniu z grupą kontrolną (23% vs 4%). Niska wartość NNT (NNT=6) wskazuje dodatkowo na dużą siłę interwencji.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

Tabela

39.

Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów

Badanie (publikacja)	Podgrupa	Punkt końcowy	OBS	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>GEMINI I (Feagan 2017)</i>	Niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa, kortykosteroidy na początku badania	Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	52 tyg.	6 (23,1)	26	1 (4,3)	23	6,60 (0,73; 59,68)	0,19 (0,01; 0,37)	6 (3; 100)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

3.16.4. Trwała odpowiedź kliniczna

Trwałą odpowiedź kliniczną obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej wedolizumabem niż w grupie kontrolnej (47% vs 16%). Ponadto niska wartość NNT (NNT=4) wskazuje na dużą siłę interwencji.

Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 40.
Częstość występowania trwałej odpowiedzi klinicznej

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
GEMINI I (Feagan 2017)	Trwała odpowiedź kliniczna	52 tyg.	20 (46,5)	43	6 (15,8)	38	4,64 (1,61; 13,36)	0,31 (0,12; 0,50)	4 (2; 9)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

3.16.5. Wygojenie błony śluzowej

Częstość występowania wygojenia błony śluzowej była istotnie statystycznie wyższa w grupie przyjmującej wedolizumab w porównaniu z grupą przyjmującą PLC (42% vs 8%). Niska wartość NNT (NNT=3) wskazuje dodatkowo na dużą siłę interwencji.

Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 41.
Częstość występowania wygojenia błony śluzowej

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
GEMINI I (Feagan 2017)	Wygojenie błony śluzowej	52 tyg.	18 (41,9)	43	3 (7,9)	38	8,40 (2,23; 31,62)	0,34 (0,17; 0,51)	3 (2; 6)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

3.17. Ocena skuteczności praktycznej wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia standardowego – indukcja oraz indukcja + leczenie podtrzymujące

Skuteczność praktyczną wedolizumabu u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego oceniono na podstawie badań *Baumgart 2016* (14 tygodni) oraz *Stallmach 2016* (54 tygodnie) na podstawie częstości występowania remisji klinicznej.

3.17.1. Remisja kliniczna

Odsetek chorych leczonych wedolizumabem, u których stwierdzono stan remisji klinicznej w czasie indukcji oraz pełnego okresu leczenia wyniósł odpowiednio 39,3% i 54,5%. Wyniki te przewyższają odsetki remisji klinicznej obserwowane w badaniu randomizowanym *GEMINI I* w 6. i 10. tygodniu leczenia wedolizumabem (odpowiednio 23,1% i 27,7%) oraz w 52. tygodniu leczenia (44-46%). Liczebność grup badanych była jednak niewielka. Dodatkowo ocenę wykonywano w dłuższym okresie obserwacji (w przypadku wyniku dla 14. tygodnia) niż w badaniu *GEMINI I*. W związku z powyższym otrzymane wyniki należy interpretować z ostrożnością. Można jednak przypuszczać, że w praktyce klinicznej leczenie wedolizumabem przynosi więcej korzyści niż w przypadku badań eksperymentalnych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela
Częstość występowania remisji klinicznej

42.

Badanie	Podgrupa	Punkt końcowy	OBS	WED	
				n (%)	N
<i>Baumgart 2016</i>	Brak uprzedniej terapii inhibitorami TNF-alfa	Remisja kliniczna	14 tyg.	11 (39,3)	28
<i>Stallmach 2016</i>			54 tyg.	6 (54,5)	11
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

3.17.2. Ocena skuteczności praktycznej wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia standardowego na podstawie abstraktów konferencyjnych

Istnieją abstrakty konferencyjne dotyczące skuteczności praktycznej wedolizumabu, jednak nie zostały one włączone do przeglądu systematycznego ze względu na niespełnianie kryterium metodyki. Uznano jednak, że mogą one stanowić uzupełniające dane do oceny skuteczności praktycznej wedolizumabu. Niemniej, należy mieć na uwadze, że w przedstawionych abstraktach nie podano informacji na temat stosowanego schematu dawkowania wedolizumabu (tj. co 8 tygodni czy co 4 tygodnie). Wyniki oraz krótką charakterystykę populacji z odnalezionych abstraktów konferencyjnych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 43. Skuteczność praktyczna wedolizumabu oceniona na podstawie abstraktów konferencyjnych

Abstrakt	Populacja	Metodyka	Wyniki	Wnioski
Niepowodzenie leczenia standardowego (co najmniej 70% chorych)				
<i>Alam 2016 [5]</i>	Chorzy na ChLC (63,9%) i WZJG (36,1%), nieleczeni uprzednio inhibitorami TNF-alfa (N=122). Dane dla chorych na WZJG: * wiek (średnia): 45 lat; * czas od rozpoznania (średnia): 3,7 roku; * kobiety: 40,9%; * wcześniejsze terapie (inhibitory TNF-alfa 0%; kortykosteroidy 59,1%).	Rejestr (Stany Zjednoczone) dane dla chorych, którzy rozpoczęli leczenie WED między 20 maja 2014 r. a 27 stycznia 2016 r.; okres obserwacji: 0-99 dni – indukcja, 99-180 dni po indukcji.	Przed leczeniem hospitalizacja: 0,4 pacjentolat, w czasie leczenia żaden chory nie był hospitalizowany z powodu WZJG.	Częstość hospitalizacji była niższa w czasie leczenia wedolizumabem niż przed rozpoczęciem leczenia.
<i>Raluy 2016 [26]</i>	Chorzy na ChLC (65,2%) i WZJG (34,8%), nieleczeni uprzednio inhibitorami TNF-alfa (N=112). Dane dla chorych na WZJG: * wiek (średnia): 45 lat; * czas od rozpoznania (średnia): 2,9 roku; * kobiety: 51,3%; * wcześniejsze terapie (aminosalicylany 38,5%; kortykosteroidy 87,1%, leki immunomodulujące 42,5%).	Rejestr (Stany Zjednoczone), dane dla chorych, którzy rozpoczęli leczenie WED między 20 maja 2014 r. a 3 listopada 2015 r.; okres obserwacji: ≥180 dni od rozpoczęcia leczenia WED.	Poniższe wyniki przedstawiono jedynie dla chorych na WZJG (N=39): * zabiegi chirurgiczne (kolektomia) po 6 miesiącach od pierwszej dawki – 5,1%.	Skuteczność wedolizumabu jest wyższa u chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa.

<p><i>Raluy 2016a [27]</i></p>	<p>Chorzy na ChLC (78,4%) i WZJG (21,6%) – N=194</p> <p>Dane dla chorych na WZJG:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek (średnia): 39 lat; ⊗ czas od rozpoznania (średnia): 2,9 roku; ⊗ kobiety: 52,4%; ⊗ wcześniejsze terapie (aminosalicylany 35,2%; kortykosteroidy 88,1%, leki immunomodulujące 33,3%; inhibitory TNF-alfa 61,9%). 		<p>Poniższe wyniki przedstawiono jedynie dla chorych na WZJG nieleczonych inhibitorami TNF-alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ utrzymanie leczenia po 6 miesiącach od pierwszej dawki – 81,3%. 	<p>Zdecydowana większość chorych nadal stosuje leczenie WED po 6 miesiącach od pierwszej dawki. W przypadku braku informacji nt. odpowiedzi lub remisji klinicznej, wyznacznikiem efektywności leczenia w praktyce może być informacja o ciągłym stosowaniu leczenia.</p>
--------------------------------	--	--	--	---

Na podstawie odnalezionych abstraktów można wnioskować, że skuteczność praktyczna wedolizumabu jest wysoka u chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa, a zdecydowana większość chorych nawet po 6 miesiącach terapii nadal stosuje leczenie wedolizumabem.

3.18. Ocena skuteczności praktycznej wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa – indukcja oraz indukcja + leczenie podtrzymujące

Skuteczność praktyczną wedolizumabu u chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa oceniono na podstawie badań *Kopylov 2017, Amiot 2016, Arjis 2016, Baumgart 2016, Stallmach 2016* oraz *Vivio 2016* w indukcji (6-14 tygodni) oraz indukcji + leczeniu podtrzymującym (52-54 tygodnie).

Oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ jakość życia według kwestionariusza SIBDQ;
- ⊗ remisja kliniczna
- ⊗ remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- ⊗ odpowiedź kliniczna;
- ⊗ odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- ⊗ wygojenie błony śluzowej;
- ⊗ poprawa wyniku w badaniu endoskopowym;
- ⊗ wyniki badania histologicznego;
- ⊗ wynik w skali Mayo;
- ⊗ stosowanie kortykosteroidów;

- ⊗ stężenie CRP;
- ⊗ odczyn Biernackiego;
- ⊗ stężenie kalprotektyny;
- ⊗ stężenie hemoglobiny.

Wyniki znajdują się w poniższych podrozdziałach.

3.18.1. Jakość życia według kwestionariusza SIBDQ

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w publikacji *Vivio 2016* w ocenie według kwestionariusza SIBDQ istotną statystycznie zmianę w porównaniu z wartością początkową odnotowano w 6. i w 14. tygodniu leczenia wedolizumabem. Zmiana ta była również istotna klinicznie w 14. tygodniu (za próg uznaje się zmianę o co najmniej 9 punktów).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela
Średni wynik kwestionariusza SIBDQ

44.

Badanie	Podgrupa	OBS	WED				
			Wartość początkowa, średnia (SE)	Wartość początkowa, średnia (SE)	MD (95% CI)	N	IS
Średni wynik kwestionariusza SIBDQ							
<i>Vivio 2016</i>	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (76%)	0-2 tyg.	45 (3)*	45 (3)	0 (b/d)	21***	NIE p=0,9**
		0-6 tyg.	45 (3)*	53 (1)	8 (b/d)	21***	TAK p=0,006**
		0-14 tyg.	45 (3)*	55 (2)	10 (b/d)	21***	TAK p=0,003**
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna							

*błąd standardowy podany w nawiasie odczytany z wykresu

**informacja podana w publikacji

***kohorta prospektywna

3.18.2. Remisja kliniczna

Remisję kliniczną w 6. tygodniu odnotowano u 11-32% chorych, natomiast w 14. tygodniu u 18-55% chorych, zależnie od badania oraz podgrupy chorych. W 30. tygodniu remisja wystąpiła u 18% chorych, natomiast w 54. tygodniu maksymalnie u 85% chorych (w podgrupie, w której odnotowano remisję w indukcji).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela
Częstość występowania remisji klinicznej
45.

Badanie	Podgrupa	OBS	WED		
			n (%)	N	
Remisja kliniczna					
<i>Amiot 2016</i>	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (98% chorych)	6 tyg.	39 (32,2)	121	
<i>Baumgart 2016</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (74% chorych)		13 (11,3)	115	
<i>Kopylov 2017</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (85% chorych, w tym 2 inhibitorami TNF-alfa 34%), WZJG (93%)	14 tyg.	20 (27,0) [#]	74	
	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (85% chorych, w tym 2 inhibitorami TNF-alfa 34%), WZJG (93%), dostępny wynik w skali Mayo na początku badania		13 (28,3)	46	
<i>Amiot 2016</i>	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (98% chorych)		47 (38,8)	121	
<i>Baumgart 2016</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (74% chorych)		27 (23,5) [*]	115	
	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (u 98% chorych odnotowano niepowodzenie na leczenie)		16 (18,4) ^{**}	87	
	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (74% chorych) – jednoczesne stosowanie kortykosteroidów na początku badania		b/d (21,9)	b/d ^{##}	
	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (74% chorych) – sterydy niestosowane na początku badania		b/d (31,3)	b/d ^{##}	
	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (74% chorych) – E1		3 (42,9)	7	
	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (74% chorych) – E2		9 (30,0)	30	
	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (74% chorych) – E3		13 (21,0)	62	
<i>Stallmach 2016</i>	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (82%) ^{^^}		13 (21,7)	60	
<i>Vivio 2016</i>	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (76%)		b/d (55)	b/d ^{##}	
<i>Stallmach 2016</i>	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (82%) ^{^^}		30 tyg.	11 (18,3) ^{**}	60
	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (82%) ^{^^^}		54 tyg.	15 (25,0)	60
	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa ^{^^}	9 (18,4)		49	
	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (82%)	Brak remisji w 14. tyg. leczenia ^{^^}		4 (9,8)	41
		Remisja w 14 tyg. leczenia ^{^^}		11 (84,6)	13
		Obniżone stężenie CRP w 14. tyg. leczenia ^{^^}		20 (45,5)	44
		Brak obniżonego stężenia CRP w 14. tyg. leczenia ^{^^}		b/d (5)	b/d
		Brak konieczności stosowania kortykosteroidów w ciągu ostatnich 6 mies. ^{^^}		7 (36,8) ^{**}	19
		Stosowanie kortykosteroidów przez 25-50% czasu w ciągu ostatnich 6 mies. ^{^^}		1 ^{***} (b/d)	b/d
		Stosowanie kortykosteroidów przez ≤50% czasu w ciągu ostatnich 6 mies. ^{^^}		6 (30,0) ^{**}	20

Badanie	Podgrupa	OBS	WED	
			n (%)	N
	Stosowanie kortykosteroidów przez >50% czasu w ciągu ostatnich 6 mies. ^{^^}		1 (12,5)	8
	Stosowanie kortykosteroidów przez >50% czasu w ciągu ostatnich 12 mies. ^{^^}		1 [^] (1,3) ^{**}	b/d
	Stosowanie kortykosteroidów przez 100% czasu w ciągu ostatnich 6 mies. ^{^^}		1 (7,7) ^{**}	13
	Kontynuacja leczenia WED po 54. tyg.	b/d	15 (48,4)	31
GRADE: jakość danych – niska (bardzo niska w przypadku danych odczytanych z wykresu), waga punktu końcowego – krytyczna				

*różnica między wynikiem w 6. a 14. tygodniu była istotna statystycznie (p-wartość=0,004)

**dane odczytane z wykresu

*** w badaniu podano informację, że 1 chory uzyskał remisję, nie można jednak obliczyć liczebności grupy ze względu na duże ryzyko błędów w czasie odczytywania danych z wykresu

[^]w badaniu podano informację, że 1 chory uzyskał remisję, nie można jednak obliczyć liczebności grupy ze względu na zbyt duże ryzyko błędów w czasie odczytywania danych z wykresu

^{^^}metoda analizy NRI (ang. non-responder imputation – kwalifikacja do grupy braku odpowiedzi)

^{^^^}metoda analizy LOCF

#w publikacji podano odsetek 28,4

##nie jest znana liczebność grupy, dla której podano wynik

3.18.3. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów

Remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 6. tygodniu odnotowano u 9-36% chorych, natomiast w 14. tygodniu u 14-24% chorych, zależnie od badania oraz podgrupy chorych. W 30. tygodniu remisja wystąpiła u 15% chorych, natomiast w 54. tygodniu u 22% chorych (dane tylko na podstawie badania *Stallmach 2016*).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46. Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów

Badanie	Podgrupa	OBS	WED	
			n (%)	N
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów				
<i>Amiot 2016</i>	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (98% chorych)	6 tyg.	26 (21,5)	121
			43 (35,5)	121
<i>Baumgart 2016</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (74% chorych)		10 (8,7)	115
<i>Kopylov 2017</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (85% chorych, w tym 2 inhibitorami TNF-alfa 34%), WZJG (93%)	14 tyg.	18 (24,3)	74

Badanie	Podgrupa	OBS	WED	
			n (%)	N
	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (85% chorych, w tym 2 inhibitorami TNF-alfa 34%), WZJG (93%), leczenie kortykosteroidami na początku badania		9 (14,3)	63
<i>Baumgart 2016</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (74% chorych)		22 (19,1)*	115
<i>Stallmach 2016</i>	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (82%)	30 tyg.	9 (15,0)	60
		54 tyg.	9 (15,0)**	60
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

*różnica między wynikiem w 6. a 14. tygodniu była istotna statystycznie (p-wartość=0,012)

**dane odczytane z wykresu

3.18.4. Odpowiedź kliniczna

Odpowiedź kliniczną w 6. tygodniu odnotowano u 41-43% chorych, natomiast w 14. tygodniu u 43-57% chorych, zależnie od badania oraz podgrupy chorych. W 30. tygodniu odpowiedź obserwowano u 47% chorych, natomiast w 54. tygodniu u 38% chorych (dane tylko na podstawie badania *Stallmach 2016*).

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela

47.

Częstość występowania odpowiedzi klinicznej

Badanie	Podgrupa	OBS	WED	
			n (%)	N
Odpowiedź kliniczna				
<i>Amiot 2016</i>	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (98% chorych)	6 tyg.	50 (41,3)	121
<i>Baumgart 2016</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (74% chorych)		49 (42,6)	115
<i>Kopylov 2017</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (85% chorych, w tym 2 inhibitorami TNF-alfa 34%), WZJG (93%)	14 tyg.	32 (43,2)	74
	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (85% chorych, w tym 2 inhibitorami TNF-alfa 34%), WZJG (93%), dostępny wynik w skali Mayo na początku badania		23 (50,0)	46
<i>Amiot 2016</i>	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (98% chorych)		69 (57,0)	121
<i>Baumgart 2016</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (74% chorych)		66 (57,4)*	115
<i>Stallmach 2016</i>	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (82%)		27 (45,0)	60
		30 tyg.	28 (46,7)**	60
		54 tyg.	23 (38,3)	60
GRADE: jakość danych – niska (bardzo niska w przypadku danych odczytanych z wykresu), waga punktu końcowego – krytyczna				

*różnica między wynikiem w 6. a 14. tygodniu była istotna statystycznie (p-wartość=0,008)

**dane odczytane z wykresu

3.18.5. Odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów

Odpowiedź kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 6. tygodniu odnotowano u 26% chorych, a w 14. tygodniu u 50% chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48.
Częstość występowania odpowiedzi klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów

Badanie	Podgrupa	OBS	WED	
			n (%)	N
Odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów				
Amiot 2016	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (98% chorych)	6 tyg.	32 (26,4)	121
		14 tyg.	60 (49,6)	121
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

3.18.6. Wygojenie błony śluzowej

W czasie leczenia WED wygojenie błony śluzowej w badaniu histologicznym u chorych z obecnym wygojeniem błony śluzowej w badaniu endoskopowym występowało u 50-67% chorych, w zależności od czasu przeprowadzania badania. Wśród chorych, u których nie odnotowano wygojenia błony śluzowej w badaniu endoskopowym, wygojenie błony śluzowej w badaniu histologicznym obserwowano maksymalnie u 10% chorych, a zatem wyniki badania endoskopowego oraz histologicznego są dość spójne. Wyniki w tych podgrupach należy interpretować z ostrożnością ze względu na niską liczebność chorych.

Wygojenie błony śluzowej w badaniu *Vivio 2016* odnotowano u 69% chorych w 22. tygodniu.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela
Częstość występowania wygojenia błony śluzowej
49.

Badanie	Podgrupa	OBS	WED	
			n (%)	N
Wygojenie błony śluzowej w badaniu histologicznym				
Arijs 2016	Uprzednie leczenie infliksymabem (obecne wygojenie błony śluzowej w badaniu endoskopowym w czasie leczenia WED)	6 tyg.	3 (50,0)	6
		12 tyg.	2 (66,7)	3
		52 tyg.	7 (58,3)	12
		0-52 tyg.	12 (54,5)	22
	Uprzednie leczenie infliksymabem (brak wygojenia błony śluzowej w badaniu endoskopowym w czasie leczenia WED)	6 tyg.	0 (0,0)	21
		12 tyg.	1 (10,0)	10
		52 tyg.	0 (0,0)	4
		0-52 tyg.	1 (2,9)	35
Wygojenie błony śluzowej				
Vivio 2016	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (76%)	22 tyg.*	20 (69,0)	29**
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

*mediana okresu obserwacji

**kohorta prospektywno-retrospektywna

3.18.7. Poprawa wyniku w badaniu endoskopowym

Poprawę wyniku w badaniu endoskopowym w 22. tygodniu obserwowano u 76% chorych.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela
Częstość występowania poprawy wyniku w badaniu endoskopowym
50.

Badanie	Podgrupa	OBS, mediana	WED	
			n (%)	N
Poprawy wyniku w badaniu endoskopowym				
Vivio 2016	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (76%)	22 tyg.	22 (75,9)	29*
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

*kohorta prospektywno-retrospektywna

3.18.8. Wyniki badania histologicznego

Niższy wynik w indeksie Geboesa oznacza wyższą skuteczność leczenia.

Brak zmian strukturalnych (stopień 0,0) stwierdzono u 14% chorych w 52. tygodniu leczenia. Zmiany łagodne (w stopniu 0,1) – u 71,4% chorych, a zmiany łagodne do umiarkowanych (w stopniu 0,2) – u 14,3% chorych. Przez cały okres badania u żadnego chorego nie odnotowano zmian strukturalnych w stopniu 0,3 (nasilenie ciężkie zmian).

U 29% chorych odnotowano przewlekły naciek zapalny w (stopniu 1,0) w 52. tygodniu leczenia, a u 71% chorych stwierdzono łagodny, ale wyraźny wzrost nacieku zapalnego u chorych (stopień 1,1). Od 6. tygodnia badania nie odnotowano zmian strukturalnych o większym nasileniu (w stopniu 1,2 i 1,3).

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela
Częstość występowania zmian w indeksie Geboesa

51.

Badanie	Podgrupa	Punkt końcowy	OBS	WED		
				n (%)	N	
Arijs 2016	Upřednie leczenie infliksymabem (obecne wygojenie błony śluzowej w badaniu endoskopowym i histologicznym w czasie leczenia WED)	Zmiany strukturalne	Stopień 0,0	0 tyg.	0 (0,0)	10
				6 tyg.*	0 (0,0)	3
				12 tyg.	0 (0,0)	2
				52 tyg.	1 (14,3)	7
			Stopień 0,1	0 tyg.	3 (30,0)	10
				6 tyg.*	2 (66,7)	3
				12 tyg.	0 (0,0)	2
				52 tyg.	5 (71,4)	7
			Stopień 0,2	0 tyg.	7 (70,0)	10
				6 tyg.*	1 (33,3)	3
				12 tyg.	2 (100,0)	2
				52 tyg.	1 (14,3)	7
		Stopień 0,3	0 tyg.	0 (0,0)	10	
			6 tyg.*	0 (0,0)	3	
			12 tyg.	0 (0,0)	2	
			52 tyg.	0 (0,0)	7	
		Przewlekły naciek zapalny	Stopień 1,0	0 tyg.	0 (0,0)	10
				6 tyg.*	1 (33,3)	3
				12 tyg.	0 (0,0)	2

Badanie	Podgrupa	Punkt końcowy	OBS	WED	
				n (%)	N
			52 tyg.	2 (28,6)	7
		Stopień 1,1	0 tyg.	2 (20,0)	10
			6 tyg.*	2 (66,7)	3
			12 tyg.	2 (100,0)	2
			52 tyg.	5 (71,4)	7
		Stopień 1,2	0 tyg.	4 (40,0)	10
			6 tyg.*	0 (0,0)	3
			12 tyg.	0 (0,0)	2
			52 tyg.	0 (0,0)	7
		Stopień 1,3	0 tyg.	4 (40,0)	10
			6 tyg.*	0 (0,0)	3
			12 tyg.	0 (0,0)	2
			52 tyg.	0 (0,0)	7
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

3.18.9. Wynik w skali Mayo

3.18.9.1. Zmiana wyniku w skali Mayo

Zmiana wyniku w skali Mayo w badaniach *Amiot 2016* i *Vivio 2016* była istotna statystycznie w porównaniu z wartością początkową w 6. i w 14. tygodniu (informacje podane w publikacjach). W badaniu *Stallmach 2016* widoczne było obniżenie wyniku w skali Mayo przez cały okres badania w każdej z analizowanych podgrup, jednak nie była możliwa ocena istotności statystycznej. Uzyskane wyniki wskazywały na obniżenie nasilenia WZJG w czasie leczenia do postaci łagodnej lub łagodnej-umiarkowanej.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela
Zmiana wyniku w częściowej skali Mayo

52.

Badanie	Podgrupa	OBS	WED					
			Wartość początkowa, średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Zmiana wyniku	N	IS	
Zmiana wyniku w skali Mayo								
<i>Amiot 2016</i>	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (98% chorych)**	0-6 tyg.	6,1 (1,7)	3,9 (2,6)	2,2	121	TAK p<0,001*	
		0-14 tyg.	6,1 (1,7)	3,2 (2,6)	2,9	121	TAK p<0,001*	
<i>Stallmach 2016</i>	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (82%)	Remisja w 54. tyg.	0-14 tyg.	6,16 (0,29)***	1,23 (0,4)***	4,93	b/d	15
			0-30 tyg.	6,16 (0,29)***	1,15 (0,36)***	5,01	b/d	15
			0-54 tyg.	6,16 (0,29)***	0,61 (b/d)***	5,55	b/d	15
	Brak remisji w 54. tyg.	0-14 tyg.	6,66 (0,24)***	4,23 (0,62)***	2,43	b/d	b/d	
		0-30 tyg.	6,66 (0,24)***	3,94 (0,5)***	2,72	b/d	b/d	
		0-54 tyg.	6,66 (0,24)***	4,43 (0,46)***	2,23	b/d	b/d	
	Zakończenie leczenia przed 54. tyg.	0-14 tyg.	6,66 (0,24)***	4,83 (0,50)***	1,83	b/d	b/d	
		0-30 tyg.	6,66 (0,24)***	4,33 (0,46)***	2,23	b/d	b/d	
<i>Vivio 2016</i>	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (76%)	0-6 tyg.	5,5 (0,4)^	2,9 (0,4)^	2,6	21^^	TAK p=0,002*	
		0-14 tyg.	5,5 (0,4)^	2,6 (0,3)^	2,9	21^^	TAK p=0,0002*	
GRADE: jakość danych – niska (bardzo niska w przypadku danych odczytanych z wykresu), waga punktu końcowego – krytyczna								

*informacja podana w publikacji

**dane przedstawione w suplemencie dotyczące zmiany wyniku w częściowej skali Mayo nie zostały uwzględnione w analizie, ponieważ autorzy w niejednoznaczny sposób przedstawili wyniki na wykresie, tj. wyniki przekraczały dopuszczalny zakres w częściowej skali Mayo (0-9)

***dane odczytane z wykresu, wartość w nawiasie to błąd standardowy

^błąd standardowy podany w nawiasie odczytany z wykresu

^^kohorta prospektywna

3.18.9.2. Mediana wyniku w skali Mayo

Mediana wyniku w skali Mayo była niższa po 6 i po 14 tygodniach leczenia w porównaniu z wartością początkową – obniżyła się odpowiednio o 2 i 3 punkty, co oznacza, że w 14. tygodniu nasilenie choroby obniżono z umiarkowanego do łagodnego.

Szczegółowe wyniki zamieszczono poniżej.

Tabela
Wynik w skali Mayo

53.

Badanie	Podgrupa	OBS	WED					
			Wartość początkowa, mediana (95% CI)	N	Wartość końcowa, mediana (95% CI)	N	Różnica median (95% CI)	IS
Mediana wyniku w skali Mayo*								
<i>Baumgart 2016</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (74% chorych)	0-6 tyg.	6 (b/d; 7)	115	4 (b/d)	112	2 (b/d)	b/d
		0-14 tyg.	6 (b/d; 7)	115	3 (b/d; 4)	102	3 (b/d)	b/d
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna								

*dane odczytane z wykresów

3.18.10. Stosowanie kortykosteroidów

3.18.10.1. Zmniejszenie dawki kortykosteroidów

Na początku badania *Baumgart 2016* kortykosteroidy stosowało 40,9% chorych. W 6. i 14. tygodniu skuteczne zmniejszenie dawki kortykosteroidów odnotowano u odpowiednio 31% i 18%. Różnice między wartością początkową a wynikami w 6. i 14. tygodniu były istotne statystycznie. W badaniu *Vivio 2016* do 14. tygodnia skutecznie obniżono dawkę kortykosteroidów nawet u 73%, a różnica między wartością początkową a końcową była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela
Częstość skutecznego zmniejszenia dawki kortykosteroidów
54.

Badanie	Podgrupa	OBS	WED	
			n (%)	N
Skuteczne zmniejszenie dawki kortykosteroidów				
<i>Baumgart 2016</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (74% chorych)	6 tyg.	36 (31,3)*	115
		14 tyg.	21 (18,3)**	115
<i>Vivio 2016</i>	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (76%)		b/d (73)***	b/d
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

*różnica między wartością początkową a wynikiem w 6. tygodniu była istotna statystycznie (p-wartość=0,013)

**różnica między wartością początkową a wynikiem w 14. tygodniu również była istotna statystycznie (p-wartość <0,001)

***różnica między wartością początkową a wynikiem w 14. tygodniu była istotna statystycznie (p-wartość=0,02)

3.18.10.2. Brak konieczności stosowania kortykosteroidów

Na początku badania *Stallmach 2016* brak konieczności stosowania kortykosteroidów odnotowano u 56,7%³⁷ chorych (17 z 30 chorych). W 54. tygodniu odsetek ten wynosił już 83%, a różnica między wartością początkową a końcową była znamieną statystycznie.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela
Częstość występowania braku konieczności stosowania kortykosteroidów
55.

Badanie	Podgrupa	OBS	WED	
			n (%)	N
Brak konieczności stosowania kortykosteroidów				
<i>Stallmach 2016</i>	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (82%)	54 tyg.	25 (83,3)*	30
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

*różnica w porównaniu z wartością początkową była istotna statystycznie

³⁷ w badaniu podano błędny odsetek (możliwy do skorygowania, ponieważ podano także liczbę chorych ze zdarzeniem i liczbę chorych w grupie)

3.18.11. Stężenie CRP

3.18.11.1. Prawidłowe stężenie CRP

Prawidłowe stężenie CRP w 14. tygodniu leczenia wedolizumabem odnotowano u 41% chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela
Częstość występowania prawidłowego stężenia CRP

56.

Badanie	Podgrupa	OBS	WED	
			n (%)	N
Prawidłowe stężenie CRP				
<i>Kopylov 2017</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (85% chorych, w tym 2 inhibitorami TNF-alfa 34%), WZJG (93%)	14 tyg.	14 (41,2)	34
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

3.18.11.2. Zmiana stężenia CRP

Istotną statystycznie zmianę stężenia CRP względem wartości początkowej odnotowano w 54. tygodniu leczenia wedolizumabem u chorych z remisją w 54. tygodniu (*Stallmach 2016*). W pozostałych przypadkach każdorazowo widoczne było obniżenie stężenia CRP (oprócz wyniku w 14. tygodniu dla grupy, w której nie odnotowano remisji pod koniec leczenia podtrzymującego), jednak nie odnotowano znamienych statystycznie różnic lub ocena istotności statystycznej nie był możliwa.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela
Zmiana stężenia CRP

57.

Badanie	Podgrupa	OBS	WED						
			Wartość początkowa, mediana (95% CI)	N	Wartość końcowa, mediana (95% CI)	N	Zmiana wyniku (zakres)	IS	
Zmiana stężenia CRP [mg/dl]									
<i>Baumgart 2016</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (74% chorych)	0-6 tyg.	0,63 (b/d; 0,88)**	106	0,52 (b/d; 0,76)**	94	0,11 (b/d)	NIE*	
		0-14 tyg.	0,63 (b/d; 0,88)**	106	0,43 (b/d; 0,49)**	98	0,20 (b/d)	NIE*	
Zmiana stężenia CRP [mg/l]									
<i>Stallmach 2016</i>	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (82%)	Remisja w 54. tyg.	0-14 tyg.	11,5 (b/d)***	b/d	4,2 (b/d)***	15	7,3 (-0,2; 46,9)***	b/d
			0-30 tyg.	14,35 (4,31)^	b/d	5,74 (b/d)^	b/d	8,61 (b/d)	b/d
			0-54 tyg.	11,5 (b/d)***	b/d	1,8 (b/d)***	b/d	9,7 (b/d)***	TAK p=0,004
		Brak remisji w 54. tyg.	0-14 tyg.	6,60 (1,80)^	b/d	23,36 (15,42)^	b/d	-16,76 (b/d)	b/d
			0-30 tyg.	6,60 (1,80)^	b/d	6,41 (2,5)^	b/d	0,19 (b/d)	b/d
			0-54 tyg.	6,60 (1,80)^	b/d	5,97 (b/d)^	b/d	0,63 (b/d)	b/d
		Zakończenie leczenia przed 54. tyg.	0-14 tyg.	13,05 (3,95)^	b/d	12,95 (3,61)^	b/d	0,1 (b/d)	b/d
			0-30 tyg.	13,05 (3,95)^	b/d	11,08 (3,59)^	b/d	1,97 (b/d)	b/d
GRADE: jakość danych – niska (bardzo niska w przypadku danych odczytanych z wykresu), waga punktu końcowego – krytyczna									

*informacja podana w publikacji

**przedziały ufności odczytane z wykresu

***odstępiono od odczytu danych z wykresu, ponieważ w publikacji podano medianę wyniku początkowego oraz zmiany wyniku dla tego punktu czasowego i te dane wykorzystano jako bardziej wiarygodne

^dane odczytane z wykresu, średnia (błąd standardowy)

3.18.11.3. Średnie stężenie CRP

Średnie stężenie CRP nie uległo istotnej statystycznie poprawie w porównaniu z wartością początkową zarówno w 6., jak i w 14. tygodniu leczenia, przy czym w każdym z tych okresów obserwacji widoczne było obniżenie jego wartości, w szczególności w 14. tygodniu, w którym średnie stężenie mieściło się w granicach normy (do 5 mg/l). Można się zatem spodziewać, że tendencja ta utrzyma się w kolejnych tygodniach leczenia.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela
Stężenie CRP

58.

Badanie	Podgrupa	OBS	WED				
			Wartość początkowa, średnia (SE)	Wartość końcowa, średnia (SE)	MD (95% CI)	N	IS
Średnie stężenie CRP [mg/l]							
Vivio 2016	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (76%)	0-6 tyg.	7,4 (3,9)*	5,5 (3,8)*	1,9 (b/d)	21***	NIE p=0,38**
		0-14 tyg.	7,4 (3,9)*	2,4 (0,5)*	5,0 (b/d)	21***	NIE p=0,20**
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna							

*błąd standardowy podany w nawiasie odczytany z wykresu

**informacja podana w publikacji

***kohorta prospektywna

3.18.12. Odczyn Biernackiego

W czasie 14 tygodni odnotowano niższe wartości wyniku odczynu Biernackiego o 2 mm/godz. po 6 tyg. oraz o 8 mm/godz. po 14 tygodniach, względem wartości początkowej. Nie stwierdzono jednak istotności statystycznych zaobserwowanych zmian, niemniej jednak wartości uzyskane po 14 tygodniach wykazują tendencję poprawy wyniku w kierunku wartości prawidłowych dla zdrowych chorych.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela
Wynik odczynu Biernackiego
59.

Badanie	Podgrupa	OBS	WED				
			Wartość początkowa, średnia (SE)	Wartość początkowa, średnia (SE)	MD (95% CI)	N	IS
Średni wynik odczynu Biernackiego (mm/godz.)							
Vivio 2016	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (76%)	0-6 tyg.	21 (5)*	19 (5)*	2 (b/d)	21***	NIE p=0,78**
		0-14 tyg.	21 (5)*	13 (3)*	8 (b/d)	21***	NIE p=0,67**
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna							

*błąd standardowy podany w nawiasie odczytany z wykresu

**informacja podana w publikacji

***kohorta prospektywna

3.18.13. Stężenie kalprotektyny

Istotną statystycznie zmianę stężenia kalprotektyny w porównaniu z wartością początkową odnotowano w 6. i w 14. tygodniu leczenia w badaniu *Baumgart 2016*. W badaniu *Stallmach 2016* zmianę stężenia kalprotektyny oceniano w podgrupach – u chorych, którzy uzyskali remisję w 54. tygodniu, zmiana w 14. tygodniu w porównaniu z wartością początkową była istotna statystycznie. W przypadku pozostałych punktów odcięcia (30. i 54. tydzień) ocena istotności statystycznej nie była możliwa. W pozostałych podgrupach (brak remisji w 54. tygodniu lub zakończenie leczenia przed 54. tyg.) ocena zmiany stężenia kalprotektyny w porównaniu z wartością początkową była niemożliwa lub zmiana ta nie była znamienne statystycznie. W większości przypadków stężenie kalprotektyny gwałtownie zmniejszało się w kierunku prawidłowych wartości referencyjnych (poniżej 50 µg/g).

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela
Zmiana stężenia kalprotektyny

60.

Badanie	Podgrupa	OBS	WED						
			Wartość początkowa, mediana (95% CI)	N	Wartość końcowa, mediana (95% CI)	N	Zmiana wyniku	IS	
Zmiana stężenia kalprotektyny [mg/dl]**									
Baumgart 2016	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (74% chorych)	0-6 tyg.	1740 (b/d; 2106)	61	825 (b/d; 1202)	29	915	TAK p=0,023*	
		0-14 tyg.	1740 (b/d; 2106)	61	273 (b/d; 456)	26	1467	TAK p<0,0001*	
Zmiana stężenia kalprotektyny [mg/kg]									
Stallmach 2016	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (82%)	Remisja w 54. tyg.	0-14 tyg.	3000 (b/d)	b/d	354 (b/d)	15	2646	TAK p=0,002*
			0-30 tyg.	2172 (656)***	b/d	213 (80)***	b/d	1959	b/d
			0-54 tyg.	2172 (656)***	b/d	165 (81)***	b/d	2007	b/d
	Brak remisji w 54. tyg.	0-14 tyg.	854 (b/d)	b/d	631 (b/d)	b/d	223	NIE*	
		0-30 tyg.	967 (415)***	b/d	1325 (562)***	b/d	-358	b/d	
		0-54 tyg.	967 (415)***	b/d	245 (94)***	b/d	722	b/d	
	Zakończenie leczenia przed 54. tyg.	0-14 tyg.	895 (b/d)	b/d	704 (b/d)	b/d	191	NIE*	
GRADE: jakość danych – niska (bardzo niska w przypadku danych odczytanych z wykresu), waga punktu końcowego – krytyczna									

*informacja podana w publikacji

**przedziały ufności odczytane z wykresu

***dane odczytane z wykresu, średnia (błąd standardowy)

3.18.14. Stężenie hemoglobiny

Zmiana stężenia hemoglobiny w porównaniu z wartością początkową w badaniu *Baumgart 2016* nie była istotna statystycznie. W badaniu *Stallmach 2016* zmianę stężenia hemoglobiny oceniano w podgrupach – u chorych, którzy uzyskali remisję w 54. tygodniu odnotowano istotną statystycznie zmianę stężenia hemoglobiny w 54. tygodniu w porównaniu z wartością początkową. W przypadku pozostałych punktów odcięcia (14. i 30. tydzień) ocena istotności statystycznej nie była możliwa. W pozostałych podgrupach (brak remisji w 54. tygodniu lub zakończenie leczenia przed 54. tyg.) ocena zmiany stężenia hemoglobiny w porównaniu z wartością początkową była niemożliwa lub zmiana ta nie była znamienna statystycznie. W większości przypadków stężenie hemoglobiny zwiększało się w kierunku prawidłowych wartości referencyjnych (12-15 g/dl u kobiet oraz 13-17 g/dl u mężczyzn).

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela
Zmiana stężenia hemoglobiny

61.

Badanie	Podgrupa	OBS	WED					
			Wartość początkowa, mediana (95% CI)	Wartość końcowa, mediana (95% CI)	Zmiana wyniku	N	IS	
Zmiana stężenia hemoglobiny [mmol/l]								
<i>Baumgart 2016</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (74% chorych)	0-6 tyg.	8,3 (b/d; 8,5)**	8,2 (b/d; 8,59)**	0,1	64	NIE*	
		0-14 tyg.	8,3 (b/d; 8,5)**	8,51 (b/d; 8,82)**	-0,21	57	NIE*	
Zmiana stężenia hemoglobiny [g/dl]								
<i>Stallmach 2016</i>	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (82%)	Remisja w 54. tyg.	0-14 tyg.	12,89 (0,39)***	13,35 (0,53)***	-0,46	b/d	b/d
			0-30 tyg.	12,89 (0,39)***	13,64 (0,25)***	-0,75	b/d	b/d
			0-54 tyg.	13,0 (b/d)	14,8 (b/d)	-1,8	15	TAK p=0,004*
		Brak remisji w 54. tyg.	0-14 tyg.	13,39 (0,43)***	13,85 (0,62)***	-0,46	b/d	b/d
			0-30 tyg.	13,39 (0,43)***	13,89 (0,68)***	-0,50	b/d	b/d
			0-54 tyg.	13,39 (0,43)***	13,45 (0,64)***	-0,06	b/d	NIE^
		Zakończenie leczenia przed 54. tyg.	0-14 tyg.	12,31 (0,4)***	12,72 (0,47)***	-0,41	b/d	b/d
			0-30 tyg.	12,31 (0,4)***	12,80 (1,06)***	-0,49	b/d	b/d
GRADE: jakość danych – niska (bardzo niska w przypadku danych odczytanych z wykresu), waga punktu końcowego – krytyczna								

*informacja podana w publikacji; natomiast odnotowano różnicę istotną statystycznie między 6. a 14. tygodniem stosowania WED

**przedziały ufności odczytane z wykresu

***dane odczytane z wykresu, średnia (błąd standardowy)

^ informacja podana w publikacji

3.19. Ocena bezpieczeństwa wedolizumabu u chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem terapii inhibitorami TNF-alfa w porównaniu z infliksymabem – indukcja + leczenie podtrzymujące

Nie odnaleziono punktów końcowych dla infliksymabu, które umożliwiałyby wykonanie porównania pośredniego z wedolizumabem w ramach oceny profilu bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego. W związku z powyższym, ocenę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono jedynie na podstawie porównania pośredniego wedolizumabu z infliksymabem dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (tj. dla indukcji + leczenia podtrzymującego). Porównanie uwzględnia dane dla grupy leczonej wedolizumabem oraz dane dla grupy otrzymującej placebo przez cały okres leczenia, aby homogeniczność grup kontrolnych badania *GEMINI I* oraz badań *ACT I* i *ACT II* była jak najwyższa. Wyjątkowo, ze względu na brak innych danych, w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych grupę PLC z badania *GEMINI I*, stanowią chorzy otrzymujący placebo podczas leczenia podtrzymującego, a wedolizumab w indukcji. W badaniu *GEMINI I* okres obserwacji wynosił 52 tygodnie, natomiast w badaniach *ACT I* i *ACT II* 54 tygodnie.

Ponadto w ramach zestawienia wykorzystano dane z badania *GEMINI I* wyłącznie dla grupy chorych, u których nie odnotowano niepowodzenia terapii inhibitorami TNF-alfa, dzięki czemu populacja ta była bardziej homogeniczna z populacją z badań *ACT I* i *ACT II*, niż gdyby zestawiono wyniki z badania *GEMINI I* z populacji ogólnej. Należy jednak zaznaczyć, że wszystkie dane dotyczące bezpieczeństwa dla tej podgrupy pochodziły z nieopublikowanych źródeł od Zamawiającego. W związku z tym, dodatkowo przedstawiono także ocenę bezpieczeństwa z wykorzystaniem danych dla wedolizumabu ocenianego w populacji ogólnej (chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa). Wyniki dla tego zestawienia znajdują się w podrozdziale 3.20.

Analizowano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

Wyniki znajdują się w poniższych podrozdziałach.

3.19.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między wedolizumabem a infliksymabem podawanymi w ramach indukcji + leczenia podtrzymującego w odniesieniu do występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Wynik należy interpretować ostrożnie, z racji wykorzystania danych z badania *GEMINI 1* dla chorych otrzymujących placebo podczas leczenia podtrzymującego, a wedolizumab w indukcji. Należy jednak podkreślić, że odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie leczonej wedolizumabem nie przekraczał 8%.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem

62.

Punkt końcowy	GEMINI I (CSR 2012)					Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009) i ACT II (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009)					Wynik porównania pośredniego	
	WED/WED		WED/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)											
						43 (17,8)	242	57 (23,4)	244	OR=0,71 (0,45; 1,10)		
										RD=-0,06 (-0,13; 0,02)		
	GRADE: jakość danych – niska					GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – niska	
	GRADE: waga punktu końcowego – krytyczna											

3.19.2. Zdarzenia niepożądane

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między wedolizumabem a infliksymabem podawanymi w ramach indukcji + leczenia podtrzymującego w odniesieniu do występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u ok. 73% w grupie WED oraz u 86% chorych w grupie INF.

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem

63.

Punkt końcowy	GEMINI I (CSR 2012)					Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009) i ACT II (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009)					Wynik porównania pośredniego	
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane ogółem	52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)											
						208 (86,0)	242	196 (80,3)	244	OR=1,50 (0,93; 2,43)		
										RD=0,06 (-0,01; 0,12)		
	GRADE: jakość danych – niska					GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – niska	
	GRADE: waga punktu końcowego – krytyczna											

3.19.2.1. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

3.19.2.1.1 Zakażenie górnych dróg oddechowych

Zakażenia górnych dróg oddechowych występowały u niższego odsetka chorych leczonych WED niż u chorych leczonych INF, jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Stwierdzono heterogeniczność wyników w metaanalizie badania *ACT I* i *ACT II* (I^2 odpowiednio dla parametru OR i RD równe 52% oraz 56%), która nie była spowodowana brakiem homogeniczności badań. W związku z tym metaanalizę przeprowadzono metodą efektów losowych. Zarówno w badaniu *ACT I*, jak i *ACT II* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zakażeń górnych dróg oddechowych między grupą INF a PLC.

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela
Częstość występowania zakażenia górnych dróg oddechowych

64.

Punkt końcowy	GEMINI I (CSR 2012)					Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009) i ACT II (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009)					Wynik porównania pośredniego	
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zakażenie górnych dróg oddechowych	52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)											
						39 (16,1)	242	43 (17,6)	244	OR=0,92 (0,46; 1,84)		
										RD=-0,01 (-0,11; 0,09)		
	GRADE: jakość danych – niska					GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – niska	
GRADE: waga punktu końcowego – krytyczna												

3.19.2.2. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

3.19.2.2.1 Niedokrwistość

Niedokrwistość występowała u zbliżonego odsetka chorych leczonych wedolizumabem i infliksymabem. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela
Częstość występowania niedokrwistości

65.

Punkt końcowy	GEMINI I (CSR 2012)				Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009) i ACT II (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009)					Wynik porównania pośredniego		
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Niedokrwistość	52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)											
						11 (4,5)	242	25 (10,2)	244	OR=0,42 (0,20; 0,87)		
										RD=-0,06 (-0,10, -0,01)		
	GRADE: jakość danych – niska					GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – niska	
GRADE: waga punktu końcowego – krytyczna												

3.19.2.3. Zaburzenia układu nerwowego

3.19.2.3.1 Ból głowy

Częstość występowania bólu głowy była zbliżona wśród chorych leczonych wedolizumabem i infliksymabem, a różnice między grupami nie były istotne statystycznie

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela
Częstość występowania bólu głowy

66.

Punkt końcowy	GEMINI I (CSR 2012)					Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009) i ACT II (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009)					Wynik porównania pośredniego	
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Ból głowy	52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)											
						44 (18,2)	242	45 (18,4)	244	OR=0,98 (0,62; 1,55)		
										RD=-0,00 (-0,07; 0,07)		
	GRADE: jakość danych – niska					GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych –niska	
GRADE: waga punktu końcowego – krytyczna												

3.19.2.4. Zaburzenia żołądka i jelit

3.19.2.4.1 Zaostrzenie objawów wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Częstość występowania zaostrzenia objawów wrzodziejącego zapalenia jelita grubego była podobna wśród chorych leczonych wedolizumabem oraz infliksymabem. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela

67.

Częstość występowania zaostrzenia objawów wrzodziejącego zapalenie jelita grubego

Punkt końcowy	GEMINI I (CSR 2012)					Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009) i ACT II (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009)					Wynik porównania pośredniego	
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zaostrzenie objawów WZJG	52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)											
						36 (14,9)	242	61 (25,0)	244	OR=0,52 (0,32; 0,82)		
										RD=-0,10 (-0,17; -0,03)		
	GRADE: jakość danych – niska					GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – niska	
GRADE: waga punktu końcowego – krytyczna												

3.19.2.4.2 Ból brzucha

Ból brzucha występował istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej wedolizumabem w porównaniu do grupy leczonej infliksymabem. Należy jednak zaznaczyć, że zdarzenie to zgłaszano nie częściej niż u ok. 8% chorych leczonych WED.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela
Częstość występowania bólu brzucha

68.

Punkt końcowy	GEMINI I (CSR 2012)					Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009) i ACT II (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009)					Wynik porównania pośredniego		
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Ból brzucha	52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)												
	█	█	█	█	█	22 (9,1)	242	31 (12,7)	244	OR=0,69 (0,39; 1,22)	█	█	█
					█					RD=-0,04 (-0,09; 0,02)	█	█	█
	GRADE: jakość danych – niska					GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – niska		
GRADE: waga punktu końcowego – krytyczna													

3.19.2.4.3 Nudności

Nudności wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych leczonych wedolizumabem i infliksymabem. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania tego zdarzenia niepożądanego.

Wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela
Częstość występowania nudności

69.

Punkt końcowy	GEMINI I (CSR 2012)				Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009) i ACT II (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009)					Wynik porównania pośredniego		
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Nudności	52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)											
						21 (8,7)	242	23 (9,4)	244	OR=0,91 (0,49; 1,70)		
										RD=-0,01 (-0,06; 0,04)		
	GRADE: jakość danych – niska					GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – niska	
GRADE: waga punktu końcowego – krytyczna												

3.19.2.5. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

3.19.2.5.1 Ból stawów

U chorych leczonych wedolizumabem ból stawów występował ze zbliżoną częstością w porównaniu do chorych przyjmujących infliksymab. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do tego parametru w ramach porównania obu leków.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela
Częstość występowania bólu stawów

70.

Punkt końcowy	GEMINI I (CSR 2012)					Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009) i ACT II (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009)					Wynik porównania pośredniego	
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Ból stawów	52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)											
						40 (16,5)	242	26 (10,7)	244	OR=1,66 (0,98; 2,82)		
										RD=0,06 (-0,00; 0,12)		
	GRADE: jakość danych – niska					GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – niska	
GRADE: waga punktu końcowego – krytyczna												

3.19.2.6. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

3.19.2.6.1 Zmęczenie

Zmęczenie występowało z porównywalną częstością wśród chorych leczonych wedolizumabem i infliksymabem. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami w odniesieniu do tego zdarzenia niepożądanego.

Szczegółowe wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela
Częstość występowania zmęczenia

71.

Punkt końcowy	GEMINI I (CSR 2012)					Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009) i ACT II (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009)					Wynik porównania pośredniego	
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zmęczenie	52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)											
						21 (8,7)	242	19 (7,8)	244	OR=1,12 (0,59; 2,15)		
										RD=0,01 (-0,04; 0,06)		
	GRADE: jakość danych – niska					GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – niska	
GRADE: waga punktu końcowego – krytyczna												

3.19.2.6.2 Gorączka

Częstość występowania gorączki była zbliżona w grupach leczonych infliksymabem i wedolizumabem. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela
Częstość występowania gorączki

72.

Punkt końcowy	GEMINI I (CSR 2012)					Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009) i ACT II (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009)					Wynik porównania pośredniego	
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Gorączka	52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)											
						27 (11,2)	242	22 (9,0)	244	OR=1,27 (0,70; 2,29)		
										RD=0,02 (-0,03; 0,07)		
	GRADE: jakość danych – niska					GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – niska	
GRADE: waga punktu końcowego – krytyczna												

3.20. Ocena bezpieczeństwa wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa w porównaniu z infliksymabem – indukcja + leczenie podtrzymujące

Podobnie jak w przypadku podgrupy z badania *GEMINI I* z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa, również w populacji ogólnej (po niepowodzeniu leczenia standardowego lub po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa) nie odnaleziono punktów końcowych dla infliksymabu, które umożliwiałyby wykonanie porównania pośredniego z wedolizumabem w ramach oceny profilu bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego. W związku z powyższym, ocenę przeprowadzono jedynie na podstawie porównania pośredniego wedolizumabu z infliksymabem dla dłuższego okresu obserwacji (tj. dla indukcji + leczenia podtrzymującego). W badaniu *GEMINI I* okres obserwacji wynosił 52 tygodnie, natomiast w badaniach *ACT I* i *ACT 54* tygodnie. Porównanie uwzględnia dane dla grupy leczonej wedolizumabem oraz dane dla grupy otrzymującej placebo przez cały okres leczenia, aby homogeniczność grup kontrolnych badania *GEMINI I* oraz badań *ACT I* i *ACT II* była jak najwyższa. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania wedolizumabu w populacji z badania *GEMINI I*, bardziej dopasowanej do populacji z badań *ACT I* i *ACT II*, znajdują się w podrozdziale 3.19.

Dodatkowo należy wskazać, że w przypadku oceny bezpieczeństwa łącznie dla grupy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa oraz po niepowodzeniu leczenia standardowego, istnieje większe obciążenie chorych ze względu na wcześniejszą ekspozycję na leczenie biologiczne.

Analizowano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ zgon;
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane.

Wyniki znajdują się w poniższych podrozdziałach.

3.20.1. Zgon

W trakcie trwającego 52 tygodnie leczenia wedolizumabem, a także wśród chorych przyjmujących placebo, nie odnotowano wystąpienia zgonów. Podobne wyniki uzyskano w przypadku 54-tygodniowej terapii infliksymabem.

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela
Częstość występowania zgonów

73.

Punkt końcowy	GEMINI I (Feagan 2013)					Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009) i ACT II (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009)					Wynik porównania pośredniego	
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zgon	52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)											
	0 (0,0)	122	0 (0,0)	149	OR niemożliwe do obliczenia	0 (0,0)	242	0 (0,0)	244	OR niemożliwe do obliczenia	OR niemożliwe do obliczenia	NIE
					RD=0,00 (-0,01; 0,01)					RD=0,00 (-0,01; 0,01)	RD=0,00 (-0,01; 0,01)	
	GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – średnia	
GRADE: waga punktu końcowego – krytyczna												

3.20.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością wśród chorych leczonych wedolizumabem lub infliksymabem, czego dowodzi brak istotnych statystycznie różnic dotyczących tego punktu końcowego w ramach wykonanego porównania pośredniego.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem

74.

Punkt końcowy	GEMINI I (Feagan 2013)				Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009) i ACT II (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009)					Wynik porównania pośredniego		
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)											
	10 (8,2)	122	17 (11,4)	149	OR=0,69 (0,31; 1,58)	43 (17,8)	242	57 (23,4)	244	OR=0,71 (0,45; 1,10)	OR=0,97 (0,38; 2,46)	NIE
					RD=-0,03 (-0,10; 0,04)					RD=-0,06 (-0,13; 0,02)	RD=0,03 (-0,07; 0,13)	
	GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – średnia	
GRADE: waga punktu końcowego – krytyczna												

3.20.2.1. Ciężkie zakażenia

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między wedolizumabem a infliksymabem w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zakażeń. Dane dotyczące częstości występowania ciężkich zakażeń włączone do metaanalizy badań *ACT I* i *ACT II* charakteryzowała heterogeniczność (wartość I^2 dla parametru OR i RD w obu przypadkach wynosiła 53%), co wpływa na większą niepewność oszacowania wspólnego efektu. Heterogeniczność wyników nie była związana z brakiem homogeniczności badań, w związku z czym metaanalizę przeprowadzono metodą efektów losowych. Kierunek działania leku nie był jednakowy, jednak zarówno w badaniu *ACT I*, jak i badaniu *ACT II* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami badanymi a kontrolnymi.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela
Częstość występowania ciężkich zakażeń

75.

Punkt końcowy	GEMINI I (Feagan 2013)					Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009) i ACT II (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009)					Wynik porównania pośredniego	
	WEDWED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zakażenia*	52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)											
	3 (2,5)	122	4 (2,7)	149	OR=0,91 (0,20; 4,16)	7 (2,9)	242	6 (2,5)	244	OR=1,31 (0,20; 8,71)	OR=0,69 (0,06; 7,82)	NIE
					RD=-0,002 (-0,04; 0,04)					RD=0,01 (-0,04; 0,05)		
	GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – średnia	
GRADE: waga punktu końcowego – krytyczna												

*definiowane zgodnie z kryteriami MedDRA (wersja 15)

3.20.3. Zdarzenia niepożądane

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między wedolizumabem a infliksymabem podawanymi w ramach indukcji + leczenia podtrzymującego w odniesieniu do występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem

76.

Punkt końcowy	GEMINI I (Feagan 2013)				Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009) i ACT II (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009)					Wynik porównania pośredniego		
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane ogółem	52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)											
	100 (82,0)	122	114 (76,5)	149	OR=1,40 (0,77; 2,54)	208 (86,0)	242	196 (80,3)	244	OR=1,50 (0,93; 2,43)	OR=0,93 (0,43; 2,01)	NIE
					RD=0,05 (-0,04; 0,15)					RD=0,06 (-0,01; 0,12)	RD=-0,01 (-0,13; 0,11)	
	GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – średnia	
GRADE: waga punktu końcowego – krytyczna												

3.20.3.1. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

3.20.3.1.1 Zakażenia

W ramach wykonanego porównania pośredniego wedolizumabu oraz infliksymabu wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść wedolizumabu w odniesieniu do częstości występowania zakażeń.

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela
Częstość występowania zakażeń

77.

Punkt końcowy	GEMINI I (Feagan 2013)				Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009) i ACT II (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009)						Wynik porównania pośredniego		
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia	52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)												
	87 (71,3)	122	66 (44,3)	149	OR=3,13 (1,88; 5,20)	94 (38,8)	242	80 (32,8)	244	OR=1,30 (0,90; 1,90)	OR=2,41 (1,28; 4,53)	4 (2; 14)	TAK
					RD=0,27 (0,16; 0,38)					RD=0,06 (-0,02; 0,14)	RD=0,21 (0,07; 0,35)		
	GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – średnia		
GRADE: waga punktu końcowego – krytyczna													

3.20.3.1.2 Zakażenie górnych dróg oddechowych

Wykazano brak istotnej różnicy w częstości występowania zakażeń dróg oddechowych w trakcie leczenia wedolizumabem oraz infliksymabem. Zbliżone wyniki dla wedolizumabu odnotowano w podgrupie chorych, u których nie odnotowano niepowodzenia leczenia inhibitorami TNF-alfa. Stwierdzono heterogeniczność wyników w metaanalizie badania *ACT I* i *ACT II* (I^2 odpowiednio dla parametru OR i RD równe 52% oraz 56%), która nie była spowodowana brakiem homogeniczności badań. W związku z tym metaanalizę przeprowadzono metodą efektów losowych. Zarówno w badaniu *ACT I*, jak i *ACT II* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zakażeń górnych dróg oddechowych między grupą INF a PLC.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela
Częstość występowania zakażenia górnych dróg oddechowych

78.

Punkt końcowy	GEMINI I (Feagan 2013)				Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009) i ACT II (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009)					Wynik porównania pośredniego		
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)		INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N		
Zakażenie górnych dróg oddechowych	52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)											
	12 (9,8)	122	8 (5,4)	149	OR=1,92 (0,76; 4,87)	39 (16,1)	242	43 (17,6)	244	OR=0,92 (0,46; 1,84)	OR=2,09 (0,65; 6,65)	NIE
					RD=0,04 (-0,02; 0,11)					RD=-0,01 (-0,11; 0,09)	RD=0,05 (-0,07; 0,17)	
	GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – średnia	
GRADE: waga punktu końcowego – krytyczna												

3.20.3.1.3 Zapalenie zatok

Zapalenie zatok występowało ze zbliżoną częstością u chorych leczonych wedolizumabem i infliksymabem. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela
Częstość występowania zapalenia zatok

79.

Punkt końcowy	GEMINI I (Feagan 2013)					Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009) i ACT II (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009)					Wynik porównania pośredniego	
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zapalenie zatok	52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)											
	2 (1,6)	122	2 (1,3)	149	OR=1,23 (0,17; 8,83)	20 (8,3)	242	12 (4,9)	244	OR=1,75 (0,83; 3,67)	OR=0,70 (0,09; 5,80)	NIE
					RD=0,00 (-0,03; 0,03)					RD=0,03 (-0,01; 0,08)	RD=-0,03 (-0,08; 0,02)	
	GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – średnia	
	GRADE: waga punktu końcowego – krytyczna											

3.20.3.2. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

3.20.3.2.1 Niedokrwistość

Niedokrwistość występowała u zbliżonego odsetka chorych leczonych wedolizumabem i infliksymabem. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela
Częstość występowania niedokrwistości

80.

Punkt końcowy	GEMINI I (EMA 2014)				Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009) i ACT II (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009)					Wynik porównania pośredniego		
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Niedokrwistość	52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)											
	5 (4,1)	122	11 (7,4)	149	OR=0,54 (0,18; 1,59)	11 (4,5)	242	25 (10,2)	244	OR=0,42 (0,20; 0,87)	OR=1,29 (0,35; 4,78)	NIE
					RD=-0,03 (-0,09; 0,02)					RD=-0,06 (-0,10; -0,01)	RD=0,03 (-0,04; 0,10)	
	GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – średnia	
GRADE: waga punktu końcowego – krytyczna												

3.20.3.3. Zaburzenia układu nerwowego

3.20.3.3.1 Ból głowy

Częstość występowania bólu głowy była zbliżona wśród chorych leczonych wedolizumabem i infliksymabem. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela
Częstość występowania bólu głowy

81.

Punkt końcowy	GEMINI I (EMA 2014)					Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009) i ACT II (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009)					Wynik porównania pośredniego	
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Ból głowy	52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)											
	16 (13,1)	122	13 (8,7)	149	OR=1,58 (0,73; 3,43)	44 (18,2)	242	45 (18,4)	244	OR=0,98 (0,62; 1,55)	OR=1,61 (0,66; 3,96)	NIE
					RD=0,04 (-0,03; 0,12)					RD=-0,00 (-0,07; 0,07)		
	GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – średnia	
GRADE: waga punktu końcowego – krytyczna												

3.20.3.4. Zaburzenia żołądka i jelit

3.20.3.4.1 Zaostrzenie objawów wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Częstość występowania zaostrzenia objawów wrzodziejącego zapalenia jelita grubego była podobna wśród chorych leczonych wedolizumabem oraz infliksymabem. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela

82.

Częstość występowania zaostrzenia objawów wrzodziejącego zapalenie jelita grubego

Punkt końcowy	GEMINI I (EMA 2014)					Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009) i ACT II (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009)					Wynik porównania pośredniego	
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zaostrzenie objawów WZJG	52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)											
	15 (12,3)	122	29 (19,5)	149	OR=0,58 (0,30; 1,14)	36 (14,9)	242	61 (25,0)	244	OR=0,52 (0,32; 0,82)	OR=1,12 (0,49; 2,52)	NIE
					RD=-0,07 (-0,16; 0,01)					RD=-0,10 (-0,17; -0,03)	RD=0,03 (-0,08; 0,14)	
	GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – średnia	
GRADE: waga punktu końcowego – krytyczna												

3.20.3.4.2 Ból brzucha

Ból brzucha występował u zbliżonego odsetka chorych leczonych wedolizumabem i infliksymabem. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do tego zdarzenia niepożądanego.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

Tabela
Częstość występowania bólu brzucha

83.

Punkt końcowy	GEMINI I (EMA 2014)				Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009) i ACT II (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009)						Wynik porównania pośredniego	
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Ból brzucha	52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)											
	9 (7,4)	122	8 (5,4)	149	OR=1,40 (0,52; 3,76)	22 (9,1)	242	31 (12,7)	244	OR=0,69 (0,39; 1,22)	OR=2,03 (0,65; 6,36)	NIE
					RD=0,02 (-0,04; 0,08)					RD=-0,04 (-0,09; 0,02)	RD=0,06 (-0,02; 0,14)	
	GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – średnia	
GRADE: waga punktu końcowego – krytyczna												

3.20.3.4.3 Nudności

Nudności wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych leczonych wedolizumabem i infliksymabem. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do tego zdarzenia niepożądanego.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela
Częstość występowania nudności

84.

Punkt końcowy	GEMINI I (EMA 2014)				Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009) i ACT II (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009)					Wynik porównania pośredniego		
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Nudności	52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)											
	4 (3,3)	122	11 (7,4)	149	OR=0,43 (0,13; 1,37)	21 (8,7)	242	23 (9,4)	244	OR=0,91 (0,49; 1,70)	OR=0,47 (0,12; 1,79)	NIE
					RD=-0,04 (-0,09; 0,01)					RD=-0,01 (-0,06; 0,04)	RD=-0,03 (-0,10; 0,04)	
	GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – średnia	
GRADE: waga punktu końcowego – krytyczna												

3.20.3.5. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

3.20.3.5.1 Ból stawów

U chorych leczonych wedolizumabem bóle stawów występowały ze zbliżoną częstością w porównaniu z chorymi przyjmującymi infliksymab. Nie stwierdzono istotniej statystycznie różnicy w odniesieniu do tego parametru w ramach porównania obu leków.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela
Częstość występowania bólu stawów

85.

Punkt końcowy	GEMINI I (EMA 2014)				Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009) i ACT II (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009)					Wynik porównania pośredniego		
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Ból stawów	52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)											
	11 (9,0)	122	10 (6,7)	149	OR=1,38 (0,56; 3,36)	40 (16,5)	242	26 (10,7)	244	OR=1,66 (0,98; 2,82)	OR=0,83 (0,29; 2,35)	NIE
					RD=0,02 (-0,04; 0,09)					RD=0,06 (-0,00; 0,12)	RD=-0,04 (-0,13; 0,05)	
	GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – średnia	
GRADE: waga punktu końcowego – krytyczna												

3.20.3.6. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

3.20.3.6.1 Reakcja związana z wlewem

Reakcje związane z wlewem występowały u zbliżonego odsetka chorych leczonych wedolizumabem i infliksymabem, a różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe zestawienie danych.

Tabela
Częstość występowania reakcji związanych z wlewem

86.

Punkt końcowy	GEMINI I (Feagan 2013)					ACT I (Rutgeerts 2005)					Wynik porównania pośredniego	
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Reakcja związana z wlewem	52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)											
	7 (5,7)	122	1 (0,7)	149	OR=9,01 (1,09; 74,26)	12 (9,9)	121	13 (10,7)	121	OR=0,91 0,40; 2,09)	OR=9,90 (1,03; 95,53)	NIE
					RD=0,05 (0,01; 0,09)					RD=-0,01 (-0,08; 0,07)		
	GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – średnia	
GRADE: waga punktu końcowego – krytyczna												

3.20.3.6.2 Zmęczenie

U chorych leczonych wedolizumabem zmęczenie występowało ze zbliżoną częstością w porównaniu z chorymi przyjmującymi infliksymab. Nie stwierdzono istotniej statystycznie różnicy w odniesieniu do tego punktu końcowego w ramach porównania obu leków.

Wyniki zaprezentowano w sposób szczegółowy w poniższej tabeli.

Tabela
Częstość występowania zmęczenia

87.

Punkt końcowy	GEMINI I (EMA 2014)				Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009) i ACT II (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009)					Wynik porównania pośredniego		
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zmęczenie	52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)											
	5 (4,1)	122	5 (3,4)	149	OR=1,23 (0,35; 4,35)	21 (8,7)	242	19 (7,8)	244	OR=1,12 (0,59; 2,15)	OR=1,10 (0,27; 4,53)	NIE
					RD=0,01 (-0,04; 0,05)					RD=0,01 (-0,04; 0,06)	RD=0,00 (-0,07; 0,07)	
	GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – średnia	
GRADE: waga punktu końcowego – krytyczna												

3.20.3.6.3 Gorączka

Częstość występowania gorączki była zbliżona w grupach leczonych wedolizumabem i infliksymabem, a różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela
Częstość występowania gorączki

88.

Punkt końcowy	GEMINI I (EMA 2014)				Metaanaliza badań ACT I (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009) i ACT II (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009)					Wynik porównania pośredniego		
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Gorączka	52 tyg. (wedolizumab) – 54 tyg. (infliksymab)											
	3 (2,5)	122	5 (3,4)	149	OR=0,73 (0,17; 3,10)	27 (11,2)	242	22 (9,0)	244	OR=1,27 (0,70; 2,29)	OR=0,57 (0,12; 2,76)	NIE
					RD=-0,01 (-0,05; 0,03)					RD=0,02 (-0,03; 0,07)	RD=-0,03 (-0,09; 0,03)	
	GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – wysoka					GRADE: jakość danych – średnia	
GRADE: waga punktu końcowego – krytyczna												

3.21. Ocena bezpieczeństwa wedolizumabu po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa w porównaniu z terapią standardową – indukcja oraz indukcja + leczenie podtrzymujące

Ocenę profilu bezpieczeństwa stosowania wedolizumabu w ramach indukcji oraz indukcji połączonej z leczeniem podtrzymującym przeprowadzono na podstawie porównania częstości występowania zdarzeń niepożądanych w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, którzy przyjmowali odpowiednio wedolizumab lub placebo. Należy jednak zaznaczyć, że wszystkie dane dotyczące bezpieczeństwa dla tej podgrupy pochodziły z nieopublikowanych źródeł od Zamawiającego. W związku z tym, dodatkowo przedstawiono także ocenę bezpieczeństwa z wykorzystaniem opublikowanych danych dla wedolizumabu ocenianego w populacji ogólnej (chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa). Wyniki dla tego zestawienia znajdują się w podrozdziale 3.22.

Wyniki dla grupy PLC uzyskane w czasie indukcji + leczenia podtrzymującego dotyczą chorych, którzy przez cały okres leczenia przyjmowali PLC, a zatem niezależnie od uzyskanego efektu terapeutycznego.

Analizowano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

Wyniki znajdują się w poniższych podrozdziałach.

3.21.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych. W czasie całego okresu leczenia do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych należało zaostrzenie objawów WZJG. Częstość występowania tego zdarzenia w grupie WED nie przekroczyła 3% i nie różniła się istotnie statystycznie w porównaniu z grupą PLC.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

89.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED/WED		PLC/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
GEMINI I (CSR 2012)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	6 tyg.	██████	██	██████	██	██████	██████	██
		52 tyg.	██████	██	██████	██	██████	██████	██
	Zaostrzenie objawów WZJG		██████	██	██████	██	██████	██████	██
GRADE: jakość danych – niska; waga punktu końcowego – krytyczna									

3.21.2. Zdarzenia niepożądane

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem wśród chorych po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa, którym podawano wedolizumab nie różniła się istotnie statystycznie w porównaniu do chorych otrzymujących placebo w czasie indukcji, jednak w czasie całego okresu leczenia zdarzenia te występowały znamienne statystycznie częściej w grupie badanej. W czasie 52 tygodni zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 98% w grupie WED oraz u 84% w grupie PLC.

W przypadku poszczególnych zdarzeń nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami zarówno w czasie indukcji, jak i indukcji + leczenia podtrzymującego.

W czasie pełnego okresu leczenia do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych w grupie WED zaliczono zapalenie nosogardzieli (26%), zapalenie oskrzeli (16%), zaostrzenie objawów WZJG (16%), zakażenie górnych dróg oddechowych (14%) oraz ból głowy (12%). Pozostałe zdarzenia niepożądane występowały rzadziej niż u 10% chorych.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

90.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED/WED		PLC/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane										
GEMINI I (CSR 2012)	Zdarzenia niepożądane ogółem	6 tyg.	██████	██	██████	██	██████████	██████████	██	██
		52 tyg.	██████	██	██████	██	██████████	██████████	██	██
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
GEMINI I (CSR 2012)	Niedokrwistość	6 tyg.	████	██	████	██	██████████	██████████	██	██
		52 tyg.	████	██	████	██	██████████	██████████	██	██
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
GEMINI I (CSR 2012)	Zapalenie nosogardzieli	6 tyg.	████	██	████	██	██████████	██████████	██	██
		52 tyg.	████	██	████	██	██████████	██████████	██	██
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	6 tyg.	████	██	████	██	██████████	██████████	██	██
		52 tyg.	████	██	████	██	██████████	██████████	██	██
Zapalenie oskrzeli	52 tyg.	████	██	████	██	██████████	██████████	██	██	
Zaburzenia układu nerwowego										
GEMINI I (CSR 2012)	Ból głowy	6 tyg.	████	██	████	██	██████████	██████████	██	██
		52 tyg.	████	██	████	██	██████████	██████████	██	██
	Zawroty głowy	6 tyg.	████	██	████	██	██████████	██████████	██	██
		52 tyg.	████	██	████	██	██████████	██████████	██	██
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
GEMINI I (CSR 2012)	Grypa	6 tyg.	████	██	████	██	██████████	██████████	██	██
		52 tyg.	████	██	████	██	██████████	██████████	██	██

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED/WED		PLC/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	Kaszel	6 tyg.	████	█	████	█	██████████	██████████	█	█
		52 tyg.	████	█	████	█	██████████	██████████	█	█
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>GEMINI I (CSR 2012)</i>	Zaostrzenie objawów WZJG	6 tyg.	████	█	████	█	██████████	██████████	█	█
		52 tyg.	████	█	████	█	██████████	██████████	█	█
	Ból brzucha	6 tyg.	████	█	████	█	██████████	██████████	█	█
		52 tyg.	████	█	████	█	██████████	██████████	█	█
	Ból jamy ustnej i gardła	6 tyg.	████	█	████	█	██████████	██████████	█	█
		52 tyg.	████	█	████	█	██████████	██████████	█	█
	Nudności	6 tyg.	████	█	████	█	██████████	██████████	█	█
		52 tyg.	████	█	████	█	██████████	██████████	█	█
	Zapalenie żołądka i jelit	6 tyg.	████	█	████	█	██████████	██████████	█	█
		52 tyg.	████	█	████	█	██████████	██████████	█	█
Wymioty	6 tyg.	████	█	████	█	██████████	██████████	█	█	
	52 tyg.	████	█	████	█	██████████	██████████	█	█	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
<i>GEMINI I (CSR 2012)</i>	Ból mięśni	6 tyg.	████	█	████	█	██████████	██████████	█	█
	Ból stawów		████	█	████	█	██████████	██████████	█	█
	Ból pleców	52 tyg.	████	█	████	█	██████████	██████████	█	█
			████	█	████	█	██████████	██████████	█	█
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>GEMINI I (CSR 2012)</i>	Zmęczenie	6 tyg.	████	█	████	█	██████████	██████████	█	█
		52 tyg.	████	█	████	█	██████████	██████████	█	█
	Astenia	6 tyg.	████	█	████	█	██████████	██████████	█	█

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED/WED		PLC/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	Gorączka		████	█	████	█	██████████	██████	█	█
		52 tyg.	████	█	████	█	██████████	██████████	█	█
GRADE: jakość danych – niska; waga punktu końcowego – krytyczna										

3.22. Ocena bezpieczeństwa wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa w porównaniu z terapią standardową – indukcja oraz indukcja + leczenie podtrzymujące

W analizie porównano częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie indukcji oraz indukcji połączonej z leczeniem podtrzymującym u chorych leczonych wedolizumabem w populacji ogólnej, tj. u chorych z niepowodzeniem leczenia standardowego lub niepowodzeniem terapii inhibitorami TNF-alfa, w porównaniu z leczeniem standardowym.

Wyniki dla okresu indukcji dotyczą chorych, którzy w tej fazie badania przyjmowali PLC. Wyniki dla grupy PLC uzyskane w czasie indukcji połączonej z leczeniem podtrzymującym dotyczą chorych, którzy w indukcji byli skutecznie leczeni wedolizumabem, natomiast w leczeniu podtrzymującym przyjmowali PLC.

Analizowano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ zgon;
- ⊗ ciężkie działania niepożądane;
- ⊗ działania niepożądane;
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane.

Wyniki zamieszczono w poniższych podrozdziałach.

3.22.1. Zgon

Wśród chorych otrzymujących wedolizumab w ramach indukcji + leczenia podtrzymującego nie odnotowano zgonów.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 91.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
GEMINI I (EMA 2014)	Zgon	52 tyg.	0 (0,0)	122	0 (0,0)	126	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
	Zgon (niespowodowany zaburzeniami żołądka i jelit)		0 (0,0)	122	0 (0,0)	126	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka; waga punktu końcowego – krytyczna									

3.22.2. Ciężkie działania niepożądane

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między wedolizumabem a leczeniem standardowym w odniesieniu do częstości występowania ciężkich działań niepożądanych (w tym działań niezwiązanych z zaburzeniami żołądka i jelit). Ciężkie działania niepożądane, niezależnie od przyczyny, zgłaszano u nieznacznego odsetka chorych leczonych wedolizumabem (poniżej 3% chorych).

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

Tabela 92.
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
GEMINI I (EMA 2014)	Ciężkie działania niepożądane ogółem	52 tyg.	3 (2,5)	122	4 (3,2)	126	0,77 (0,17; 3,51)	-0,01 (-0,05; 0,03)	NIE
	Ciężkie działania niepożądane ogółem (z wykluczeniem zaburzeń żołądka i jelit)		3 (2,5)	122	4 (3,2)	126	0,77 (0,17; 3,51)	-0,01 (-0,05; 0,03)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka; waga punktu końcowego – krytyczna									

3.22.3. Działania niepożądane

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między wedolizumabem a leczeniem standardowym w odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych (w tym działań z wykluczeniem zaburzeń żołądka i jelit). Działania niepożądane, niezależnie od przyczyny, u chorych leczonych WED obserwowano u ok. 30% chorych.

Wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 93.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
GEMINI I (EMA 2014)	Działania niepożądane ogółem	52 tyg.	37 (30,3)	122	40 (31,7)	126	0,94 (0,55; 1,60)	-0,01 (-0,13; 0,10)	NIE
	Działania niepożądane ogółem (z wykluczeniem zaburzeń żołądka i jelit)		37 (30,3)	122	40 (31,7)	126	0,94 (0,55; 1,60)	-0,01 (-0,13; 0,10)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka; waga punktu końcowego – krytyczna									

3.22.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W czasie indukcji ciężkie zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie przyjmującej wedolizumab, natomiast w czasie całego okresu leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą przyjmującą wedolizumab a grupą przyjmującą placebo. Różnic między grupami nie odnotowano także w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych (z wykluczeniem zaburzeń żołądka i jelit) oraz w przypadku zakażeń.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

94.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
GEMINI I (Feagan 2013)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	6 tyg.	5 (2,2)	225	10 (6,7)	149	0,32 (0,11; 0,94)	-0,04 (-0,09; -0,0003)	25 (12; 3334)	TAK
		52 tyg.	10 (8,2)	122	20 (15,9)	126	0,47 (0,21; 1,06)	-0,08 (-0,16; 0,004)	n/d	NIE
GEMINI I (EMA 2014)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (z wykluczeniem zaburzeń żołądka i jelit)	52 tyg.	7 (5,7)	122	13 (10,3)	126	0,53 (0,20; 1,37)	-0,05 (-0,11; 0,02)	n/d	NIE
GEMINI I (Feagan 2013)	Zakażenia*	6 tyg.	1 (0,4)	225	3 (2,0)	149	0,22 (0,02; 2,11)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
		52 tyg.	3 (2,5)	122	4 (3,2)	126	0,77 (0,17; 3,51)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka; waga punktu końcowego – krytyczna										

*definiowane zgodnie z kryteriami MedDRA (wersja 15)

3.22.5. Zdarzenia niepożądane

W czasie indukcji oraz indukcji połączonej z leczeniem podtrzymującym nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem występowania bólu brzucha oraz bólu jamy ustnej i gardła w czasie całego okresu leczenia. Zdarzenia te występowały istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych WED. Z kolei częstość występowania zaostrzenia objawów WZJG w czasie całego okresu leczenia była istotnie statystycznie wyższa w grupie kontrolnej.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

Tabela
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

95.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane										
GEMINI I (Feagan 2013)	Zdarzenia niepożądane ogółem	6 tyg.	90 (40,0)	225	69 (46,3)	149	0,77 (0,51; 1,17)	-0,06 (-0,17; 0,04)	n/d	NIE
		52 tyg.	100 (82,0)	122	106 (84,1)	126	0,86 (0,44; 1,67)	-0,02 (-0,12; 0,07)	n/d	NIE
GEMINI I (EMA 2014)	Zdarzenia niepożądane ogółem (z wykluczeniem zaburzeń żołądka i jelit)	52 tyg.	97 (79,5)	122	92 (73,0)	126	1,43 (0,79; 2,59)	0,06 (-0,04; 0,17)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
GEMINI I (Feagan 2013)	Nowotwór złośliwy	6 tyg.	0 (0,0)	225	0 (0,0)	149	Nieosiągalne do policzenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		52 tyg.	1 (0,8)*	122	2 (1,6)**	126	0,51 (0,05; 5,72)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
GEMINI I (EMA 2014)	Niedokrwistość	52 tyg.	5 (4,1)	122	5 (4,0)	126	1,03 (0,29; 3,67)	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
GEMINI I (Feagan 2013)	Zakażenia	6 tyg.	31 (13,8)	225	22 (14,8)	149	0,92 (0,51; 1,66)	-0,01 (-0,08; 0,06)	n/d	NIE
GEMINI I (Feagan 2013)	Zakażenie górnych dróg oddechowych	52 tyg.	87 (71,3)	122	89 (70,6)	126	1,03 (0,60; 1,79)	0,01 (-0,11; 0,12)	n/d	NIE
			12 (9,8)	122	13 (10,3)	126	0,95 (0,41; 2,17)	-0,005 (-0,08; 0,07)	n/d	NIE
			19 (15,6)	122	15 (11,9)	126	1,37 (0,66; 2,83)	0,04 (-0,05; 0,12)	n/d	NIE
			7 (5,7)	122	7 (5,6)	126	1,03 (0,35; 3,04)	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
			5 (4,1)	122	6 (4,8)	126	0,85 (0,25; 2,88)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
			2 (1,6)	122	6 (4,8)	126	0,33 (0,07; 1,68)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
Zaburzenia układu nerwowego											
<i>GEMINI I (Feagan 2013)</i>	Ból głowy	6 tyg.	15 (6,7)	225	7 (4,7)	149	1,45 (0,58; 3,64)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE	
<i>GEMINI I (EMA 2014)</i>		Zawroty głowy	52 tyg.	16 (13,1)	122	15 (11,9)	126	1,12 (0,53; 2,37)	0,01 (-0,07; 0,09)	n/d	NIE
					1 (0,8)	122	3 (2,4)	126	0,34 (0,03; 3,30)	-0,02 (-0,05; 0,02)	n/d
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia											
<i>GEMINI I (Feagan 2013)</i>	Grypa	52 tyg.	8 (6,6)	122	3 (2,4)	126	2,88 (0,75; 11,11)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE	
<i>GEMINI I (EMA 2014)</i>	Kaszel		9 (7,4)	122	6 (4,8)	126	1,59 (0,55; 4,62)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE	
Zaburzenia żołądka i jelit											
<i>GEMINI I (Feagan 2013)</i>	Zaostrzenie objawów WZJG	6 tyg.	6 (2,7)	225	8 (5,4)	149	0,48 (0,16; 1,42)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE	
<i>GEMINI I (EMA 2014)</i>		52 tyg.		15 (12,3)	122	29 (23,0)	126	0,47 (0,24; 0,93)	-0,11 (-0,20; -0,01)	NNT=10 (5; 100)	TAK
			Ból brzucha	9 (7,4)	122	2 (1,6)	126	4,94 (1,04; 23,34)	0,06 (0,01; 0,11)	NNH=16 (9; 100)	TAK
			Nudności	4 (3,3)	122	8 (6,3)	126	0,50 (0,15; 1,71)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE
			Ból jamy ustnej i gardła	7 (5,7)	122	1 (0,8)	126	7,61 (0,92; 62,79)	0,05 (0,01; 0,09)	NNH=20 (11; 100)	TAK
			Wymioty	0 (0,0)	122	1 (0,8)	126	0,14 (0,003; 7,04)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
<i>GEMINI I (Feagan 2013)</i>		Zapalenie żołądka i jelit	3 (2,5)	122	5 (4,0)	126	0,61 (0,14; 2,61)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej											
<i>GEMINI I (EMA 2014)</i>	Ból stawów	52 tyg.	11 (9,0)	122	15 (11,9)	126	0,73 (0,32; 1,67)	-0,03 (-0,10; 0,05)	n/d	NIE	
	Ból pleców		1 (0,8)	122	0 (0,0)	126	7,64 (0,15; 384,99)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>GEMINI I</i> (Feagan 2013)	Reakcja związana z wlewem	6 tyg.	2 (0,9)	225	1 (0,7)	149	1,33 (0,12; 14,77)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
			7 (5,7)	122	2 (1,6)	126	3,77 (0,77; 18,54)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
<i>GEMINI I</i> (EMA 2014)	Zmęczenie	52 tyg.	5 (4,1)	122	5 (4,0)	126	1,03 (0,29; 3,67)	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
	Gorączka		3 (2,5)	122	7 (5,6)	126	0,43 (0,11; 1,70)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka; waga punktu końcowego – krytyczna										

*rak okrężnicy

**rak okrężnicy oraz rak przejściowokomórkowy

3.23. Ocena bezpieczeństwa wedolizumabu po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa na podstawie badań jednoramiennych – indukcja oraz indukcja + leczenie podtrzymujące

3.23.1. Zgon

W badaniu *Stallmach 2016* nie odnotowano zgonów w czasie 54 tygodni.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela
Częstość występowania zgonów

96.

Badanie	Podgrupa	Punkt końcowy	OBS	WED	
				n (%)	N
<i>Stallmach 2016</i>	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (82%)	Zgon	54 tyg.	0 (0,0)	60
GRADE: jakość danych – niska; waga punktu końcowego – krytyczna					

3.23.2. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem występowały u 7-29% w czasie indukcji (do 14. tygodnia) oraz u 62% w czasie pełnego okresu leczenia (do 54 tygodni).

W czasie pełnego okresu leczenia do najczęściej występujących zdarzeń zaliczono zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem (22%), w tym zapalenie nosogardzieli (17%), a także zmęczenie (15%), ostrą uogólnioną wysypkę krostkową (13%), ból mięśni/ból stawów (10%). Pozostałe zdarzenia nie występowały u więcej niż 10% chorych.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe wyniki.

Tabela
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

97.

Badanie	Podgrupa	Punkt końcowy	OBS	WED	
				n (%)*	N
Zdarzenia niepożądane					
<i>Vivio 2016</i>	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (76%)	Zdarzenia niepożądane ogółem	14 tyg.	6 (28,6)^	21
				2 (6,7)^^	30
<i>Kopylov 2017</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (85% chorych, w tym 2 inhibitorami TNF-alfa 34%), WZJG (93%)		11 (14,9)	74	
<i>Stallmach 2016</i>	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (82%)		54 tyg.	37 (61,7)	60
		Inne, niesklasyfikowane		6 (10,0)	60
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
<i>Stallmach 2016</i>	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (82%)	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	54 tyg.	13 (21,7)	60
<i>Kopylov 2017</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (85% chorych, w tym 2 inhibitorami TNF-alfa 34%), WZJG (93%)	Zapalenie nosogardzieli	14 tyg.	2 (2,7)	74
<i>Baumgart 2016</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (74% chorych)			4 (3,5)	115
<i>Stallmach 2016</i>	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (82%)		54 tyg.	10 (16,7)	60
<i>Baumgart 2016</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (74% chorych)	Objawy grypopodobne		2 (3,3)	60
<i>Kopylov 2017</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (85% chorych, w tym 2 inhibitorami TNF-alfa 34%), WZJG (93%)	Zakażenie wywołane <i>Clostridium difficile</i>	14 tyg.	2 (2,7)	74
<i>Stallmach 2016</i>	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (82%)		54 tyg.	2 (3,3)	60
<i>Kopylov 2017</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (85% chorych, w tym 2 inhibitorami TNF-alfa 34%), WZJG (93%)	Zakażenie wywołane cytomegalowirusem	14 tyg.	1 (1,4)	74
<i>Baumgart 2016</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (74% chorych)	Gorączka z potami		1 (0,9)	115

Badanie	Podgrupa	Punkt końcowy	OBS	WED	
				n (%)*	N
Kopylov 2017	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (85% chorych, w tym 2 inhibitorami TNF-alfa 34%), WZJG (93%)	Zakażenie	54 tyg.	1 (0,9)	115
		Zakażenie wywołane <i>Campylobacter</i>		0 (0,0)	74
		Zapalenie mózgu		0 (0,0)	74
		Zapalenie płuc		0 (0,0)	74
Baumgart 2016	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (74% chorych)	Zapalenie żołądka wywołane <i>Helicobacter</i>	54 tyg.	0 (0,0)	115
Stallmach 2016	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (82%)	Ropień wewnątrzbrzuszy	54 tyg.	0 (0,0)	60
		Zakażenie dróg moczowych		0 (0,0)	60
		Zapalenie płuc/zapalenie oskrzeli		0 (0,0)	60
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
Stallmach 2016	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (82%)	Nowotwór złośliwy	54 tyg.	0 (0,0)	60
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
Kopylov 2017	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (85% chorych, w tym 2 inhibitorami TNF-alfa 34%), WZJG (93%)	Małopłytkowość	14 tyg.	1 (1,4)	74
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
Baumgart 2016	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (74% chorych)	Niedożywienie	14 tyg.	0 (0,0)	115
Zaburzenia psychiczne					
Kopylov 2017	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (85% chorych, w tym 2 inhibitorami TNF-alfa 34%), WZJG (93%)	Psychoza	14 tyg.	0 (0,0)	74
Zaburzenia układu nerwowego					
Stallmach 2016	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (82%)	Zawroty głowy	54 tyg.	5 (8,3)	60
Baumgart 2016	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (74% chorych)	Parestezje	14 tyg.	2 (1,7)	115
		Upośledzenie pamięci		1 (0,9)	115

Badanie	Podgrupa	Punkt końcowy	OBS	WED	
				n (%)*	N
<i>Kopylov 2017</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (85% chorych, w tym 2 inhibitorami TNF-alfa 34%), WZJG (93%)	Ból głowy	54 tyg.	1 (1,4)	74
<i>Baumgart 2016</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (74% chorych)			0 (0,0)	115
<i>Stallmach 2016</i>	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (82%)			5 (8,3)	60
Zaburzenia oka					
<i>Vivio 2016</i>	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (76%)	Zapalenie spojówek	<14 tyg.	1 (4,8)^	21
Zaburzenia ucha i błędnika					
<i>Kopylov 2017</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (85% chorych, w tym 2 inhibitorami TNF-alfa 34%), WZJG (93%)	Utrata słuchu	14 tyg.	1 (1,4)	74
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
<i>Baumgart 2016</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (74% chorych)	Kaszel	14 tyg.	1 (0,9)	115
<i>Kopylov 2017</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (85% chorych, w tym 2 inhibitorami TNF-alfa 34%), WZJG (93%)	Duszność		0 (0,0)/ 1 (1,4)**	74
Zaburzenia żołądka i jelit					
<i>Stallmach 2016</i>	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (82%)	Nudności/wymioty	54 tyg.	3 (5,0)	60
<i>Baumgart 2016</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (74% chorych)	Wrzód aftowy	14 tyg.	1 (0,9)	115
		Zaostrzenie WZJG		1 (0,9)	115
		Zapalenie okrężnicy wywołane <i>Clostridium difficile</i>		1 (0,9)	115
		Ból brzucha		0 (0,0)	115
		Nudności		0 (0,0)	115
		Szczelina odbytu		0 (0,0)	115
		Choroba Leśniowskiego-Crohna		0 (0,0)	115
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					

Badanie	Podgrupa	Punkt końcowy	OBS	WED	
				n (%)*	N
<i>Baumgart 2016</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (74% chorych)	Trądzik	14 tyg.	6 (5,2)	115
		Rumień guzowaty		2 (1,7)	115
<i>Kopylov 2017</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (85% chorych, w tym 2 inhibitorami TNF-alfa 34%), WZJG (93%)	Wykwit skórny		1 (1,4)	74
<i>Baumgart 2016</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (74% chorych)	Ostra uogólniona wysypka krostkowa	14 tyg.	1 (0,9)	115
<i>Stallmach 2016</i>	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (82%)		54 tyg.	8 (13,3)	60
<i>Baumgart 2016</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (74% chorych)	Suchość skóry	14 tyg.	1 (0,9)	115
		Wysypka		1 (0,9)	115
		Świąd		0 (0,0)	115
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
<i>Baumgart 2016</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (74% chorych)	Ból stawów	14 tyg.	12 (10,4)	115
		Zapalenie stawów		4 (3,5)	115
<i>Kopylov 2017</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (85% chorych, w tym 2 inhibitorami TNF-alfa 34%), WZJG (93%)	Ból mięśni/ból stawów		0 (0,0)	74
<i>Stallmach 2016</i>	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (82%)		54 tyg.	6 (10,0)	60
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
<i>Baumgart 2016</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (74% chorych)	Ostra niewydolność nerek	14 tyg.	0 (0,0)	115
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy					
<i>Kopylov 2017</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (85% chorych, w tym 2 inhibitorami TNF-alfa 34%), WZJG (93%)	Poronienie	14 tyg.	0 (0,0)	74
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
<i>Baumgart 2016</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (74% chorych)	Zmęczenie	14 tyg.	1 (0,9)	115
<i>Stallmach 2016</i>	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (82%)		54 tyg.	9 (15,0)	60
<i>Vivio 2016</i>	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (76%)	Gorączka	24 godz.	1 (4,8)^	21

Badanie	Podgrupa	Punkt końcowy	OBS	WED	
				n (%)*	N
<i>Kopylov 2017</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (85% chorych, w tym 2 inhibitorami TNF-alfa 34%), WZJG (93%)		14 tyg.	0 (0,0)	74
		Ostra reakcja na infuzję		0 (0,0)	74
		Zgon		0 (0,0)	74
<i>Stallmach 2016</i>	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (82%)	Reakcje anafilaktyczne/reakcje nadwrażliwości (ostre lub opóźnione)	54 tyg.	0 (0,0)	60
Badania diagnostyczne					
<i>Kopylov 2017</i>	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF-alfa (85% chorych, w tym 2 inhibitorami TNF-alfa 34%), WZJG (93%)	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych w badaniach laboratoryjnych	14 tyg.	1 (1,4)	74
Procedury medyczne i chirurgiczne					
<i>Vivio 2016</i>	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF-alfa (76%)	Całkowita proktokolektomia	<14 tyg.	2 (9,5)^	21
				2 (6,7)^^^	30
		Ileostomia pętlowa	>14 tyg.	1 (4,8)^	21
				1 (4,8)^	21
GRADE: jakość danych – niska; waga punktu końcowego – krytyczna					

*w publikacji *Baumgart 2016* nie podano czy podane wartości oznaczają liczbę zdarzeń czy liczbę chorych, u których wystąpiło dane zdarzenie – w analizie przyjęto, że podane wartości to liczba chorych, u których wystąpiło zdarzenie. Nie podano również okresu obserwacji – przyjęto, że jest to maksymalny okres obserwacji oceniany w badaniu, czyli 14 tygodni

**w publikacji podano dwie wartości

^kohorta prospektywna

^^kohorta retrospektywna

3.24. Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa wedolizumabu u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa – indukcja

W ramach uzupełniającej oceny bezpieczeństwa uwzględniono wyniki dla grupy, która otrzymała dwie dawki wedolizumabu w sposób niezaślepiony w czasie indukcji (w przypadku danych z publikacji *Feagan 2017* uwzględnione dane dotyczą chorych leczonych w sposób zaślepiony i niezaślepiony). Wyniki przedstawiono w populacji docelowej, tj. po niepowodzeniu leczenia standardowego lub po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa).

Nie uwzględniano danych z okresu leczenia podtrzymującego, ponieważ w dostępnych źródłach wyniki dla tego etapu leczenia przedstawiano dla dawki wedolizumabu stosowanej co 4 tygodnie i co 8 tygodni łącznie.

Oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane
- ⊗ zdarzenia niepożądane.

Wyniki zamieszczono w poniższych podrozdziałach.

3.24.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u ok. 3-4% chorych w podgrupie chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa, w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. U chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz u chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa ciężkie zakażenia nie występowały częściej niż u 1% chorych.

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych
98.

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	OBS	WED/WED	
				n (%)	N
<i>GEMINI I (CSR 2012)</i>	Nieodnotowane niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	6 tyg.	██████	██
<i>GEMINI I (Feagan 2017)</i>	Niepowodzenie leczenia standardowego			11 (2,8)	388
	Niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa	12 (3,9)		304	
<i>GEMINI I (Feagan 2017)</i>	Niepowodzenie leczenia standardowego	Zakażenia*		2 (0,5)	388
	Niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa		2 (0,7)	304	
GRADE: jakość danych – niska; waga punktu końcowego – krytyczna					

*definiowane zgodnie z kryteriami MedDRA (wersja 15)

3.24.2. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem w czasie indukcji zgłaszano u 38% chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz u 54% chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami w grupie po niepowodzeniu leczenia standardowego był ból głowy (7%), natomiast w grupie po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa ból głowy (9%) i zapalenie nosogardzieli (6%). Pozostałe zdarzenia w obu grupach występowały rzadziej niż u 5% chorych.

Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych
99.

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	OBS	WED	
				n (%)	N
Zdarzenia niepożądane					
<i>GEMINI I (Feagan 2017)</i>	Niepowodzenie leczenia standardowego	Zdarzenia niepożądane ogółem	6 tyg.	149 (38,4)	388
	Niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa			164 (53,9)	304
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
<i>GEMINI I (Feagan 2017)</i>	Niepowodzenie leczenia standardowego	Zapalenie nosogardzieli	6 tyg.	9 (2,3)	388
	Niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa			17 (5,6)	304
	Niepowodzenie leczenia standardowego	Zakażenie górnych dróg oddechowych		10 (2,6)	388
	Niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa			6 (2,0)	304
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	OBS	WED	
				n (%)	N
<i>GEMINI I</i> (Feagan 2017)	Niepowodzenie leczenia standardowego	Niedokrwistość	6 tyg.	12 (3,1)	388
	Niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa			2 (0,7)	304
Zaburzenia układu nerwowego					
<i>GEMINI I</i> (Feagan 2017)	Niepowodzenie leczenia standardowego	Ból głowy	6 tyg.	26 (6,7)	388
	Niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa			27 (8,9)	304
Zaburzenia żołądka i jelit					
<i>GEMINI I</i> (Feagan 2017)	Niepowodzenie leczenia standardowego	Zaostrzenie objawów WZJG	6 tyg.	8 (2,1)	388
	Niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa			11 (3,6)	304
<i>GEMINI I</i> (Feagan 2017)	Niepowodzenie leczenia standardowego	Nudności	6 tyg.	10 (2,6)	388
	Niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa			9 (3,0)	304
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
<i>GEMINI I</i> (Feagan 2017)	Niepowodzenie leczenia standardowego	Kaszel	6 tyg.	8 (2,1)	388
	Niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa			8 (2,6)	304
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
<i>GEMINI I</i> (Feagan 2017)	Niepowodzenie leczenia standardowego	Ból stawów	6 tyg.	8 (2,1)	388
	Niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa			11 (3,6)	304
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
<i>GEMINI I</i> (Feagan 2017)	Niepowodzenie leczenia standardowego	Zmęczenie	6 tyg.	5 (1,3)	388
	Niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa			12 (3,9)	304
	Niepowodzenie leczenia standardowego	Gorączka		4 (1,0)	388
	Niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa			9 (3,0)	304
GRADE: jakość danych – wysoka; waga punktu końcowego – krytyczna					

3.25. Długookresowa ocena bezpieczeństwa wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa

Długookresowa ocena wedolizumabu została przeprowadzona na podstawie badania *GEMINI LTS* (fazy przedłużonej badania *GEMINI I*), w którym analizowano wyniki dla chorych, którzy uprzednio uczestniczyli w badaniu *GEMINI I*, chorych nieleczonych uprzednio wedolizumabem oraz chorych z badania II fazy, których leczono dawką inną niż zalecana w ChPL. Wszyscy

chorzy w ramach badania otrzymywali dawkę wedolizumabu co 4 tyg. W ramach analizy bezpieczeństwa możliwe było wykorzystanie jedynie wyników łącznych dla podgrup wskazanych poniżej:

- ⊗ chorzy z badania *GEMINI I*:
 - ⊗ leczeni PLC w indukcji;
 - ⊗ leczeni w indukcji WED, w leczeniu podtrzymującym WED w dawce co 4 tyg. (chorzy leczeni w indukcji w sposób zaślepiony i otwarty);
 - ⊗ leczeni w indukcji WED, w leczeniu podtrzymującym WED w dawce co 8 tyg. (chorzy leczeni w indukcji w sposób zaślepiony i otwarty);
 - ⊗ chorzy nieleczeni uprzednio WED, zakwalifikowani do badania *GEMINI LTS*;
 - ⊗ chorzy z badania II fazy.

W badaniu udział wzięło ok. 52% chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa. Długookresowa ocena profilu bezpieczeństwa wedolizumabu trwała do 3 lat. W ramach analizy badania *GEMINI LTS* oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ zgon;
- ⊗ ciężkie działania niepożądane;
- ⊗ działania niepożądane;
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane.

O ile było to możliwe, uwzględniano wyniki dla grup, wśród których byli chorzy leczeni w czasie badania *GEMINI I* dawką WED co 8 tyg. Nie uwzględniano wyników wyłącznie dla dawki WED co 4 tyg. Analizowano wyniki możliwie najbardziej odpowiadające populacji docelowej.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższych podrozdziałach.

3.25.1. Zgon

Zgon nastąpił u nieznacznego odsetka chorych leczonych WED (0,3%).

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela
Częstość występowania zgonów
100.

Badanie	Punkt końcowy	OBS	WED	
			n (%)	N
<i>GEMINI LTS</i>	Zgon	Do 3 lat	3 (0,3)	894
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna				

3.25.2. Ciężkie działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane obserwowano u niewielkiego odsetka chorych (tj. ok. 3%).

Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.

Tabela
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych
101.

Badanie	Punkt końcowy	OBS	WED	
			n (%)	N
<i>GEMINI LTS</i>	Ciężkie działania niepożądane*	Do 3 lat	24 (2,7)	894
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna				

*w ocenie badacza

3.25.3. Działania niepożądane

Działania niepożądane odnotowano u ok. 36% chorych.

Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela
Częstość występowania działań niepożądanych
102.

Badanie	Punkt końcowy	OBS	WED	
			n (%)	N
<i>GEMINI LTS</i>	Działania niepożądane*	Do 3 lat	317 (35,5)	894
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna				

*w ocenie badacza

3.25.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 21% chorych, w tym zakażenia dotyczyły niemal 5% chorych.

Wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych
103.

Badanie	Punkt końcowy	OBS	WED	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem				
<i>GEMINI LTS</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Do 3 lat	183 (20,5)	894
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>GEMINI LTS</i>	Zakażenia	Do 3 lat	42 (4,7)	894
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna				

3.25.5. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 88% chorych. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaliczono zapalenie nosogardzieli (23%), ból głowy (16%), zakażenie górnych dróg oddechowych (15%), ból stawów (14%) oraz kaszel (11%). Pozostałe zdarzenia zgłaszano u maksymalnie 10% chorych. Co istotne, nie odnotowano żadnego przypadku PML.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych
104.

Badanie	Punkt końcowy	OBS	WED	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane				
<i>GEMINI LTS</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem	Do 3 lat	789 (88,3)	894
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
<i>GEMINI LTS</i>	Nowotwór złośliwy*	Do 3 lat	6 (0,7)	894
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
<i>GEMINI LTS</i>	Niedokrwistość	Do 3 lat	76 (8,5)	894
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>GEMINI LTS</i>	Zaostrzenie objawów WZJG	Do 3 lat	218 (24,4)	894
	Zapalenie nosogardzieli		207 (23,2)	894
	Zakażenie górnych dróg oddechowych		136 (15,2)	894
	Zapalenie żołądka i jelit		63 (7,0)	894
	Zapalenie zatok		59 (6,6)	894
	Zakażenie oskrzeli		56 (6,3)	894
	Zakażenia dróg moczowych		48 (5,4)	894
	Pooperacyjne zakażenie rany		2 (0,2)	894
	Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa		0 (0,0)	894

Badanie	Punkt końcowy	OBS	WED	
			n (%)	N
Zaburzenia układu nerwowego				
GEMINI LTS	Ból głowy	Do 3 lat	142 (15,9)	894
	Zawroty głowy		42 (4,7)	894
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
GEMINI LTS	Kaszel	Do 3 lat	99 (11,1)	894
	Grypa		66 (7,4)	894
	Ból jamy ustnej i gardła		55 (6,2)	894
Zaburzenia żołądka i jelit				
GEMINI LTS	Nudności	Do 3 lat	81 (9,1)	894
	Ból brzucha		78 (8,7)	894
	Biegunka		55 (6,2)	894
	Ból nadbrzusza		41 (4,6)	1107
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
GEMINI LTS	Wysypka	Do 3 lat	47 (5,3)	894
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
GEMINI LTS	Ból stawów	Do 3 lat	127 (14,2)	894
	Ból pleców		60 (6,7)	894
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
GEMINI LTS	Zmęczenie	Do 3 lat	72 (8,1)	894
	Gorączka		66 (7,4)	894
	Reakcje w miejscu podania		28 (3,1)	894
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna				

*czerniak złośliwy (2 chorych), po 1 przypadku: rak piersi *in situ*, przerzuty do otrzewnej/rak okrężnicy, rak odbytnicy, złośliwy nowotwór płuc

3.26. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Analiza bezpieczeństwa wedolizumabu w ramach PSUR obejmowała okres od 20 maja 2016 roku do 19 listopada 2016 roku, jednak w publikacji odniesiono się także do zdarzeń raportowanych od chwili rejestracji leku (m.in. dane z badań klinicznych). Ekspozycji na wedolizumab w ramach badań klinicznych sponsorowanych przez Takeda zostało poddanych łącznie 4 967 chorych. W bieżącym okresie sprawozdawczym szacunkowa ekspozycja na produkt Entyvio® (bez uwzględnienia ekspozycji w badaniach klinicznych) wynosiła 30 415 pacjentolat oraz 77 382 pacjentolat łącznie od chwili rejestracji leku. Ogólny stosunek korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem wedolizumabu został oceniony jako pozytywny na podstawie przeglądu danych dotyczących skuteczności z badań klinicznych, dostępnej literatury oraz oceny profilu bezpieczeństwa w okresie po dopuszczeniu leku do obrotu.

Nie zaobserwowano nowych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa w bieżącym (najbardziej aktualnym) okresie sprawozdawczym. W ramach badań klinicznych sponsorowanych przez firmę Takeda, wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych najczęściej odnotowano zaburzenia żołądka i jelit (1 010 przypadków) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze (341 przypadków). W przypadku działań niepożądanych zgłaszanych spontanicznie (ciężkich oraz innych niż ciężkie) najczęściej zgłaszano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (2 233 przypadki), zaburzenia żołądka i jelit (1 096 przypadków), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (834 przypadki), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (696 przypadków), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (742 przypadki), zaburzenia układu nerwowego (764 przypadki) oraz urazy, zatrucia oraz powikłania po zabiegach (684 przypadki). Również w czasie nieinterwencyjnych badań z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu powyższe kategorie działań niepożądanych należały do najczęstszych.

Do obecnie rozpoznanych zagrożeń należą:

- ⊗ reakcje związane z wlewem, w tym reakcje nadwrażliwości;
- ⊗ zakażenia górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie oskrzeli, grypa, zapalenie nosogardzieli, zapalenie zatok.

Do potencjalnych zagrożeń należą:

- ⊗ zakażenia:
 - ⊗ zakażenia żołądka i jelit oraz zakażenia układowe (ciężkie i inne niż ciężkie);
 - ⊗ inne ciężkie zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne takie jak PML;
- ⊗ stosowanie pozarejestrowane (łagodna postać WZJG lub ChLC, dzieci i młodzież, jednoczesne stosowanie z inhibitorami TNF-alfa);
- ⊗ nowotwory.

Brak szczegółowych danych dotyczących stosowania produktu u kobiet w ciąży lub karmiących, u dzieci, osób starszych, chorych z niewydolnością wątroby, nerek lub serca. Niepełne są również dane na temat długookresowego bezpieczeństwa stosowania u chorych leczonych uprzednio natalizumabem lub rytuksymabem bądź jednoczesnego stosowania z biologicznymi lekami immunosupresyjnymi.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Entyvio® oceniono jako pozytywny.

3.27. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊗ PRAC 2016;
- ⊗ PRAC 2015;
- ⊗ Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio®;
- ⊗ FDA 2014;
- ⊗ dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków.

3.27.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC

Odnaleziono dokumenty wydane przez PRAC: *Minutes of the meeting on 08-11 June 2015 (PRAC 2015)*, *PRAC recommendations on signals adopted at PRAC meeting of 10-13 May 2016 (PRAC 2016)* oraz *PRAC Minutes of the meeting on 6-9 June 2016 (PRAC 2016a)* odnoszące się do wedolizumabu.

PRAC 2016a

W dokumencie Komisja oceniła dokument PSUR dla wedolizumabu. Stosunek korzyści do ryzyka wedolizumabu pozostaje bez zmian (pozostaje korzystny) w odniesieniu do poprzednich rekomendacji. Komisja zaleciła jednocześnie, aby podmiot odpowiedzialny w kolejnym dokumencie PSUR zaktualizował sekcję dotyczącą uszkodzenia wątroby, podkreślając, że stanowi ono ważne potencjalne ryzyko i szczegółowo opisał związane z tym zagadnieniem bezpieczeństwo stosowania leku. Ponadto, podmiot odpowiedzialny powinien opracować propozycję kwestionariusza stosowanego podczas badań klinicznych do raportowania zdarzeń występujących po wprowadzeniu leku do obrotu, pozwalającego na uzupełniającą ocenę występowania zaburzeń wątroby oraz zapalenia wątroby o podłożu autoimmunologicznym.

PRAC 2016

W dokumencie Komisja zaleca rozpatrzenie nowego zgłoszenia dotyczącego hepatotoksyczności wedolizumabu w trybie wspólnej oceny okresowych raportów

o bezpieczeństwie, mającej wpływ na treść okresowego raportu dotyczącego bezpieczeństwa (PSUR).

PRAC 2015

W dokumencie Komisja oceniła dokument PSUR dla wedolizumabu. Stosunek korzyści do ryzyka wedolizumabu jest korzystny. Komisja zaleciła jednocześnie, aby podmiot odpowiedzialny w kolejnym dokumencie PSUR zwiększył stopień ostrzeżenia odnoszącego się do reakcji nadwrażliwości oraz określił sposoby postępowania w przypadku wystąpienia ostrej reakcji nadwrażliwości (w tym anafilaksji) wywołanej podaniem wedolizumabu, m.in. przez zawarcie odpowiednich zaleceń dotyczących dawkowania i sposobu podania. Komisja zaleciła również dodanie do listy zdarzeń niepożądanych częste występowanie bólu kończyn.

3.27.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.27.2.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

W celu zapewnienia właściwej opieki w przypadku wystąpienia ostrych reakcji nadwrażliwości, w tym wstrząsu anafilaktycznego, wedolizumab należy podawać w placówkach ochrony zdrowia. W czasie podawania wedolizumabu należy zapewnić bezpośrednią możliwość odpowiedniego monitorowania chorego i postępowania medycznego. Podczas wlewu wszystkich chorych należy objąć ciągłą obserwacją. W przypadku pierwszych dwóch wlewów chorych należy także obserwować przez około dwie godziny po zakończeniu wlewu pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów ostrej reakcji nadwrażliwości. Przy kolejnych wlewach chorych należy obserwować przez około godzinę po zakończeniu wlewu.

Reakcje związane z wlewem

W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie reakcji związanych z wlewem (IRR, ang. *infusion-related reactions*) i reakcji nadwrażliwości. Większość tych reakcji miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. W razie wystąpienia ciężkiej IRR, reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji należy natychmiast przerwać podawanie wedolizumabu i wdrożyć odpowiednie leczenie. W razie wystąpienia łagodnej lub umiarkowanej IRR można zmniejszyć prędkość podawania lub wstrzymać wlew i wdrożyć odpowiednie leczenie. Po ustąpieniu łagodnej lub umiarkowanej IRR można kontynuować wlew. U chorych z łagodną lub umiarkowaną IRR na wedolizumab w wywiadzie, aby zminimalizować zagrożenie, można rozważyć zastosowanie premedykacji przed kolejnym wlewem.

Zakażenia

Należy mieć świadomość potencjalnego zwiększenia ryzyka zakażeń oportunistycznych lub zakażeń, dla których jelito stanowi barierę obronną. Nie wolno rozpoczynać leczenia wedolizumabem u chorych z czynnym, ciężkim zakażeniem do czasu opanowania zakażenia. Należy rozważyć wstrzymanie leczenia u chorych, u których dojdzie do ciężkiego zakażenia podczas długotrwałego leczenia wedolizumabem. Należy zachować ostrożność przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu leczenia u chorych z opanowanym, przewlekłym ciężkim zakażeniem lub nawracającymi ciężkimi zakażeniami w wywiadzie. Przed rozpoczęciem leczenia, w czasie leczenia oraz po jego zakończeniu chorych należy dokładnie obserwować, czy występują u nich zakażenia. Wedolizumab jest przeciwwskazany u chorych z czynną gruźlicą. Przed rozpoczęciem leczenia chorzy muszą przejść badanie przesiewowe wykluczające gruźlicę zgodnie z lokalnie przyjętą praktyką. Jeśli przed rozpoczęciem leczenia zostanie rozpoznana utajona gruźlica, należy wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwgruźlicze zgodnie z miejscowymi wytycznymi. W przypadku chorych, u których rozpoznano gruźlicę podczas leczenia wedolizumabem, należy przerwać leczenie do czasu ustąpienia zakażenia gruźliczego.

Niektórzy antagoniści integryny i niektóre działające ogólnoustrojowo leki immunosupresyjne (w tym także infliksymab) związane są z występowaniem PML, rzadkiego i często prowadzącego do zgonu zakażenia oportunistycznego wywołanego przez wirusa Johna Cunninghama.

Nie zaobserwowano ogólnoustrojowego działania immunosupresyjnego u zdrowych ochotników podczas stosowania wedolizumabu, jednak działanie produktu na ogólnoustrojową czynność układu odpornościowego u chorych z chorobą zapalną jelit jest nieznane.

W badaniach klinicznych nie zgłaszano przypadków PML. Mimo to, personel medyczny powinien obserwować chorych leczonych wedolizumabem pod kątem pojawienia się nowych lub nasilenia przedmiotowych i podmiotowych objawów neurologicznych określonych w materiałach informacyjnych i rozważyć konsultację neurologiczną w razie ich wystąpienia. Chory powinien otrzymać Kartę Ostrzeżeń dla Pacjenta. W razie podejrzenia PML należy wstrzymać leczenie, a w razie jego potwierdzenia należy zaprzestać leczenia.

Nowotwory złośliwe

U chorych na WZJG istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego. Produkty o działaniu immunomodulującym mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego.

Wcześniejsze i jednoczesne stosowanie produktów biologicznych

Nie ma danych z badań klinicznych obejmujących stosowanie wedolizumabu u chorych leczonych wcześniej natalizumabem lub rytuksymabem. Należy zachować ostrożność przy rozważaniu stosowania wedolizumabu u tych chorych.

Chorzy z wcześniejszą ekspozycją na natalizumab powinni odczekać co najmniej 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia wedolizumabem, chyba że stan kliniczny chorego wymaga innego postępowania.

Nie ma danych z badań klinicznych dotyczących jednoczesnego stosowania wedolizumabu z biologicznymi produktami immunosupresyjnymi. W związku z tym nie zaleca się stosowania wedolizumabu w tej grupie chorych.

Żywe i doustne szczepionki

W badaniu kontrolowanym placebo z udziałem zdrowych ochotników pojedyncza dawka 750 mg wedolizumabu nie obniżyła wskaźników ochrony odpornościowej przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B u osób, które otrzymały domięśniowo trzy dawki rekombinowanego antygeny powierzchniowego zapalenia wątroby typu B. Chorzy po ekspozycji na wedolizumab mieli mniejsze wskaźniki serokonwersji po otrzymaniu doustnej zabitej szczepionki przeciwko cholercie. Wpływ na inne szczepionki doustne i donosowe jest nieznan. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia wszyscy chorzy uzupełnili pominięte szczepienia zgodnie z aktualnymi lokalnymi zaleceniami dotyczącymi szczepień. Chorzy leczeni wedolizumabem mogą w dalszym ciągu otrzymywać szczepionki inne niż żywe. Nie ma danych na temat wtórnego przeniesienia zakażenia przez żywe szczepionki u chorych otrzymujących wedolizumab. Podanie szczepionki przeciwko grypie powinno być wykonane przez wstrzyknięcie zgodnie z rutynową praktyką kliniczną. Inne żywe szczepionki mogą być podawane jednocześnie z wedolizumabem tylko wtedy, gdy korzyści będą zdecydowanie przeważać nad zagrożeniem.

Kobiety w wieku rozrodczym, ciąża i karmienie piersią

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednią metodę antykoncepcji, aby zapobiec ciąży i kontynuować jej stosowanie przez co najmniej 18 tygodni od zakończenia otrzymywania terapii wedolizumabem. Wedolizumab należy stosować w czasie ciąży wyłącznie, gdy korzyści wyraźnie przeważają nad potencjalnym zagrożeniem zarówno dla matki, jak i dla płodu. Z uwagi na potencjalną możliwość przenikania wedolizumabu do mleka, zaleca się podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać/wstrzymać leczenie wedolizumabem, po rozpatrzeniu korzyści wynikających z karmienia piersią dla dziecka i korzyści wynikających z leczenia dla matki.

3.27.2.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Wedolizumab oceniany był w trzech badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, z udziałem chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (*GEMINI I*) lub na ChLC (*GEMINI II* i *GEMINI III*). W dwóch kontrolowanych badaniach (*GEMINI I* i *II*), w których uczestniczyło 1 434 chorych otrzymujących 300 mg wedolizumabu w tygodniu 0., tygodniu 2. i następnie co osiem tygodni, lub co cztery tygodnie od 6 tygodnia przez okres do 52 tygodni, oraz 297 chorych otrzymujących placebo przez okres do 52 tygodni, zdarzenia niepożądane zgłoszono u 84% chorych leczonych wedolizumabem i u 78% chorych otrzymujących placebo. W czasie 52 tygodni ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 19% chorych otrzymujących wedolizumab oraz u 13% chorych otrzymujących placebo. W badaniach klinicznych III fazy obserwowano podobne wskaźniki występowania zdarzeń niepożądanych w grupach otrzymujących produkt co osiem tygodni oraz co cztery tygodnie. Odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wynosił 9% dla chorych leczonych wedolizumabem i 10% dla chorych otrzymujących placebo. Łącznie w badaniach *GEMINI I* i *GEMINI II* do działań niepożądanych, które wystąpiły z częstością > 5%, zaliczono nudności, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból stawów, gorączkę, zmęczenie, ból głowy i kaszel. U 4% chorych otrzymujących wedolizumab zgłoszono reakcje związane z wlewem.

W krótszym (10-tygodniowym), kontrolowanym placebo badaniu indukcji odpowiedzi (*GEMINI III*) zgłaszano podobne działania niepożądane, jednak występowały one rzadziej niż w badaniach trwających 52 tygodnie.

Dodatkowych 279 chorych otrzymało wedolizumab w tygodniu 0. i w tygodniu 2., a następnie placebo przez okres do 52 tygodni. Wśród tych chorych, zdarzenia niepożądane wystąpiły u 84%, a ciężkie zdarzenia niepożądane u 15% chorych.

Chorzy (N=1822) włączeni wcześniej do badań wedolizumabu II i III fazy, kwalifikowali się do włączenia do trwającego otwartego badania, w którym otrzymywali 300 mg wedolizumabu co cztery tygodnie.

Poniższe zestawienie działań niepożądanych oparte jest na doświadczeniu z badań klinicznych. Działania wymienione są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. W klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane są uszeregowane w zależności od częstości występowania w następujących kategoriach: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) oraz niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 105.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Entyvio®

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	Bardzo często
	Zapalenie oskrzeli, zapalenie przewodu pokarmowego, zakażenie górnych dróg oddechowych, grypa, zapalenie zatok, zapalenie gardła	Często
	Zakażenie dróg oddechowych, kandydoza sromu i pochwy, kandydoza jamy ustnej	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Parestezje	Często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból jamy ustnej i gardła, niedrożność nosa, kaszel	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ropień odbytu, szczelina odbytu, nudności, niestrawność, zaparcie, rozdęcie jamy brzusznej, wzdęcie z oddawaniem wiatrów, guzy krwawnicze odbytu	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, świąd, wyprysk, rumień, nocne poty, trądzik	Często
	Zapalenie mieszków włosowych	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów	Bardzo często
	Skurcze mięśni, ból pleców, osłabienie mięśni, zmęczenie, bóle kończyn	Często
	Gorączka	Często

	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Reakcja w miejscu wlewu (obejmująca: ból w miejscu wlewu i podrażnienie w miejscu wlewu), reakcja związana z wlewem, dreszcze, uczucie zimna	Niezbyt często

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z wlewem

W kontrolowanych placebo badaniach *GEMINI I* i *GEMINI II* u 4% chorych otrzymujących wedolizumab i 3% chorych otrzymujących placebo wystąpiło zdarzenie niepożądane, zdefiniowane przez badacza jako reakcja związana z wlewem. Żadne z pojedynczych zdarzeń zgłoszonych w terminologii jako IRR nie występowało z częstością ponad 1%. Większość IRR miała nasilenie łagodne lub umiarkowane, a u < 1% konieczne było przerwanie leczenia w ramach badania. Obserwowane IRR ustępowały bez interwencji lub po minimalnej interwencji po zakończeniu infuzji. Większość reakcji związanych z wlewem wystąpiła w ciągu 2 pierwszych godzin. Wśród chorych, u których wystąpiła reakcja związana z wlewem, większa liczba reakcji w ciągu pierwszych dwóch godzin po zakończeniu wlewu wystąpiła u chorych otrzymujących wedolizumab niż u chorych otrzymujących placebo. Większość reakcji związanych z wlewem nie była ciężka i wystąpiła w trakcie wlewu lub w ciągu godziny od jej zakończenia.

Zgłoszono jedno ciężkie zdarzenie niepożądane w postaci IRR u chorego na ChLC podczas drugiego wlewu (zgłoszone objawy obejmowały duszność, skurcz oskrzeli, pokrzywkę, uderzenia gorąca, wysypkę oraz zwiększenie ciśnienia krwi i częstości serca). Zdarzenie to skutecznie opanowano, przerywając wlew oraz podając lek przeciwhistaminowy i hydrokortyzon dożylnie. Wśród chorych, którzy otrzymywali wedolizumab w tygodniu 0. i 2., a następnie placebo, nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania IRR po wznowieniu leczenia wedolizumabem po utracie odpowiedzi.

Zakażenia

W kontrolowanych badaniach *GEMINI I* i *GEMINI II* wskaźnik występowania zakażeń wynosił 0,85 na pacjentorok u chorych otrzymujących wedolizumab oraz 0,70 na pacjenta-rok u chorych otrzymujących placebo. Zakażenia te obejmowały głównie zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok i zakażenia dróg moczowych. Większość chorych kontynuowała leczenie wedolizumabem po ustąpieniu zakażenia.

W kontrolowanych badaniach *GEMINI I* i *GEMINI II* wskaźnik występowania ciężkich zakażeń wynosił 0,07 na pacjentorok u chorych otrzymujących wedolizumab oraz 0,06 na pacjentorok u chorych otrzymujących placebo. Nie stwierdzono znaczącego wzrostu wskaźnika występowania ciężkich zakażeń wraz z czasem trwania leczenia.

W badaniach kontrolowanych i w badaniach otwartych z udziałem dorosłych chorych leczonych wedolizumabem zgłaszano ciężkie zakażenia obejmujące gruźlicę, posocnicę (w niektórych przypadkach zakończoną zgonem), posocnicę spowodowaną przez *Salmonella*, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych spowodowane przez *Listeria monocytogenes* oraz zapalenie jelita grubego spowodowane przez wirusa cytomegalii.

Immunogenność

W kontrolowanych badaniach *GEMINI I* i *GEMINI II* wskaźnik immunogenności wedolizumabu wynosił 4% (u 56 z 1434 chorych otrzymujących ciągle leczenie wedolizumabem wykryto przeciwciała przeciwko wedolizumabowi w trakcie leczenia). U 9 z 56 chorych miano przeciwciał było trwale dodatnie (obecność przeciwciał przeciwko wedolizumabowi podczas dwóch lub więcej wizyt w trakcie badania), a u 33 chorych pojawiły się neutralizujące przeciwciała przeciwko wedolizumabowi.

Częstość występowania przeciwciał przeciwko wedolizumabowi wykrytych u chorych 16 tygodni po ostatniej dawce (około pięciu okresów półtrwania po ostatniej dawce) wynosiła w badaniach *GEMINI I* i *GEMINI II* około 10%.

W kontrolowanych badaniach *GEMINI I* i *GEMINI II* 5% (3 z 61) chorych, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane uznane przez badacza za IRR, miano przeciwciał przeciwko wedolizumabowi było trwale dodatnie.

Nie stwierdzono wyraźnej korelacji pomiędzy powstawaniem przeciwciał przeciwko wedolizumabowi a odpowiedzią kliniczną ani zdarzeniami niepożądanymi. Mimo to, liczba chorych, u których wystąpiły przeciwciała przeciwko wedolizumabowi była zbyt mała, dla dokonania ostatecznej oceny.

Nowotwory złośliwe

Wyniki uzyskane do tej pory z programu badań klinicznych nie wskazują na zwiększenia ryzyka nowotworów złośliwych w związku z leczeniem wedolizumabem, jednak liczba nowotworów

złośliwych była niska, a ekspozycja długoterminowa była ograniczona. Obecnie trwa długoterminowa obserwacja w kierunku bezpieczeństwa.

3.27.3. Porównanie wedolizumabu i infliksymabu na podstawie charakterystyk produktów leczniczych

W poniższej tabeli wskazano częstość występowania zdarzeń niepożądanych obserwowanych w czasie leczenia infliksymabem i wedolizumabem. Należy wskazać, że u chorych leczonych infliksymabem istnieje ryzyko rozwoju m.in. gruźlicy, nowotworów lub reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, a dodatkowo lek ten powoduje więcej rodzajów zaburzeń. Zestawienie przygotowano na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Entyvio®* oraz *Charakterystyki Produktu Leczniczego Remsima®* [6, 7]. Kody ICD-10 przypisano działaniom niepożądanym, które występowały bardzo często.

Tabela 106.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Entyvio®

	Działania niepożądane		Częstość występowania
	WED	INF	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej (ICD-10: J00.3)	Zakażenia wirusowe, np. grypa (ICD-10: J10.11), zakażenia wirusem <i>herpes</i> (ICD-10: B00)	Bardzo często
	Zapalenie oskrzeli, zapalenie przewodu pokarmowego, zakażenie górnych dróg oddechowych, grypa, zapalenie zatok, zapalenie gardła	Zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień)	Często
	Zakażenie dróg oddechowych, kandydoza sromu i pochwy, kandydoza jamy ustnej	Gruźlica, zakażenia grzybicze (np. kandydoza)	Niezbyt często
	n/d	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia oportunistyczne (takie jak inwazyjne zakażenia grzybicze [pneumocystoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcydiodomykoza, kryptokokoza, blastomykoza], zakażenia bakteryjne [zakażenia atypowymi mykobakteriami, listerioza, salmonelloza] oraz zakażenia wirusowe [wirus cytomegalii]), zakażenia pasożytnicze, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B	Rzadko

	Działania niepożądane		Częstość występowania
	WED	INF	
		Zakażenie przełomowe po zaszczepieniu (po narażeniu w okresie życia płodowego na infliksymab)	Częstość nieznana
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	n/d	Chłoniak, chłoniak nieziarniczy, choroba Hodgkina, białaczka, czerniak, rak szyjki macicy	Rzadko
		Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (szczególnie u młodzieży oraz młodych dorosłych pacjentów z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego), rak z komórek Merkla	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	n/d	Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych	Często
		Małopłytkowość, limfopenia, limfocytoza	Niezbyt często
		Agranulocytoza (w tym u niemowląt po narażeniu w okresie życia płodowego na infliksymab), zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, samoistna plamica małopłytkowa	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	n/d	Reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego	Często
		Reakcje anafilaktyczne, zespół toczniopodobny, choroba posurowicza, objawy przypominające chorobę posurowiczą	Niezbyt często
		Wstrząs anafilaktyczny, zapalenie naczyń, reakcja sarkoidopodobna	Rzadko
Zaburzenia psychiczne	n/d	Depresja, bezsenność	Często
		Amnezja, pobudzenie, splątanie, senność, nerwowość	Niezbyt często
		Apatia	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy (ICD-10: R51)	Ból głowy (ICD-10: R51)	Bardzo często
	Parestezje	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczulica, parestezja	Często
	n/d	Napad padaczkowy, neuropatia	Niezbyt często

	Działania niepożądane		Częstość występowania
	WED	INF	
		Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego (choroba podobna do stwardnienia rozsianego i zapalenie nerwu wzrokowego), choroby demielinizacyjne obwodowego układu nerwowego (takie jak: zespół Guillain-Barré, przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna i wieloogniskowa neuropatia ruchowa).	Rzadko
Zaburzenia w obrębie oka	n/d	Zapalenie spojówek	Często
		Zapalenie rogówki, obrzęk okołoczołowy, jęczmień	Niezbyt często
		Wewnętrzne zapalenie oka	Rzadko
		Przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w ciągu dwóch godzin po infuzji	Częstość nieznana
Zaburzenia serca	n/d	Tachykardia, kołatania serca	Często
		Niewydolność serca (nowe zachorowania lub nasilenie), arytmia, omdlenia, bradykardia	Niezbyt często
		Sinica, wysięk osierdziowy	Rzadko
		Niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego występujące w czasie infuzji lub w ciągu dwóch godzin po infuzji	Częstość nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy	Często
	n/d	Niedokrwienie obwodowe, zakrzepowe zapalenie żył, krwiaki	Niezbyt często
		Niewydolność krążenia, wybroczyny, skurcz naczyń	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	n/d	Zakażenia górnych dróg oddechowych (ICD-10: J06.912), zapalenie zatok (ICD-10: ostre: od J01.0 do J01.9; przewlekłe: od J32.0 do J32.8)	Bardzo często
	Ból jamy ustnej i gardła, niedrożność nosa, kaszel	Zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa	Często
	n/d	Obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, zapalenie opłucnej, wysięk opłucnowy	Niezbyt często

	Działania niepożądane		Częstość występowania
	WED	INF	
		Śródmiąższowe choroby płuc (w tym choroba gwałtownie postępująca, zwłóknienie płuc oraz zapalenie płuc).	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	n/d	Bóle brzucha (ICD-10 od R10.0 do R10.9), nudności (ICD-10: R11)	Bardzo często
	Ropień odbytu, szczelina odbytu, nudności, niestrawność, zaparcie, rozdęcie jamy brzusznej, wzdęcie z oddawaniem wiatrów, guzy krwawnicze odbytu	Krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie	Często
	n/d	Perforacja jelit, zwężenie jelit, zapalenie uchyłka, zapalenie trzustki, zapalenie warg	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	n/d	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz	Często
		Zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, zapalenie pęcherzyka żółciowego	Niezbyt często
		Autoimmunologiczne zapalenie wątroby, żółtaczką	Rzadko
		Niewydolność wątroby	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, świąd, wyprysk, rumień, nocne poty, trądzik	Nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycy krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie	Często
	Zapalenie mieszków włosowych	Wysypka pęcherzowa, grzybica paznokci, łojotok, trądzik różowaty, brodawka skórna, hiperkeratoza, nieprawidłowa pigmentacja skóry	Niezbyt często
	n/d	Martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, czyraczność	Rzadko
		Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów (ICD-10: M25.5)	n/d	Bardzo często
	Skurcze mięśni, ból pleców, osłabienie mięśni, zmęczenie, bóle kończyn	Bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	n/d	Zakażenie układu moczowego	Często
		Odmiedniczkowe zapalenie nerek	Niezbyt często

	Działania niepożądane		Częstość występowania
	WED	INF	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	n/d	Zapalenie pochwy	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	n/d	Reakcje związane z infuzją (ICD-10: T80), ból (ICD-10: R52)	Bardzo często
	Gorączka	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk	Często
	Reakcja w miejscu wlewu (obejmująca: ból w miejscu wlewu i podrażnienie w miejscu wlewu), reakcja związana z wlewem, dreszcze, uczucie zimna	Zaburzenia procesów gojenia	Niezbyt często
	n/d	Zmiany ziarniniakowe	Rzadko
Badania diagnostyczne	n/d	Dodatnie autoprzeciwciała	Niezbyt często
		Nieprawidłowy układ dopełniacza	Rzadko

3.27.4. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA

W dokumencie odnalezionym na stronie FDA z 2014 roku zamieszczono informację, że stosowanie wedolizumabu u chorych na WZJG może być związane z ryzykiem wystąpienia przedstawionych poniżej działań niepożądanych.

Reakcje związane z wlewem i reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznej (w tym duszności, pokrzywki, wysypki, skurczu oskrzeli, zwiększenia ciśnienia krwi oraz częstości skurczu mięśnia sercowego). Większość tych reakcji miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. W razie wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej lub reakcji anafilaktycznej należy natychmiast przerwać podawanie wedolizumabu i wdrożyć odpowiednie leczenie. Doświadczenie z zastosowaniem innych leków biologicznych wskazuje, że w przypadku wedolizumabu reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w czasie wlewu, po jego zakończeniu lub nawet do kilku godzin od podania leku.

Zakażenia

U chorych stosujących wedolizumab występuje zwiększone ryzyko rozwoju zakażeń. W badaniach klinicznych w grupie stosującej WED częściej zgłaszano występowanie zakażeń w obrębie górnych dróg oddechowych i błony śluzowej nosa w przeciwieństwie do grupy

otrzymującej PLC. Wśród chorych stosujących wedolizumab zgłaszano także występowanie ciężkich zakażeń m.in. ropni odbytu, posocznicy, gruźlicy, wywołanego przez bakterie *Listeria* zapalenia opon mózgowych, a także przypadków zachorowań na lambliozę oraz zapalenie jelita grubego wywołanego przez wirusa cytomegalii.

Nie wolno rozpoczynać leczenia wedolizumabem u chorych z czynnym, ciężkim zakażeniem do czasu opanowania zakażenia. Należy rozważyć wstrzymanie leczenia u chorych, u których dojdzie do ciężkiego zakażenia podczas leczenia wedolizumabem. Należy zachować ostrożność przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu leczenia u chorych z nawracającymi zakażeniami o ciężkim nasileniu w wywiadzie. Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć wykonanie badania przesiewowego wykluczającego gruźlicę zgodnie z lokalnie przyjętą praktyką.

Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa

Inni antagoniści integryny związani są z występowaniem PML, rzadkiego i często prowadzącego do zgonu zakażenia oportunistycznego ośrodkowego układu nerwowego wywoływanego przez wirusa Johna Cunninghama. Zakażenie to występuje u chorych z obniżoną odpornością.

W badaniach klinicznych nie zgłaszano przypadków PML. Mimo to, nie można wykluczyć występowania ryzyka rozwoju PML u chorych leczonych wedolizumabem. Należy monitorować chorych pod kątem pojawienia się nowych lub nasilenia objawów neurologicznych. W razie podejrzenia PML należy wstrzymać leczenie, a w razie jego potwierdzenia należy zaprzestać leczenia.

Uszkodzenie wątroby

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki zwiększenia stężenia aminotransferaz i/lub bilirubiny u chorych stosujących wedolizumab. Jednoczesne zwiększenie stężenia aminotransferaz i bilirubiny bez występowania udowodnionej niedrożności uważane jest za czynnik wskazujący na uszkodzenie wątroby o ciężkim nasileniu, które może prowadzić do zgonu lub konieczności przeszczepienia wątroby. Należy przerwać stosowanie wedolizumabu u chorych z żółtaczką lub innym znaczącym uszkodzeniem wątroby.

Żywe i doustne szczepionki

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia wszyscy chorzy uzupełnili pominięte szczepienia zgodnie z aktualnymi lokalnymi zaleceniami dotyczącymi szczepień. Chorzy leczeni wedolizumabem mogą w dalszym ciągu otrzymywać szczepionki inne niż żywe. Inne żywe szczepionki mogą być podawane jednocześnie z wedolizumabem tylko wtedy, gdy korzyści będą zdecydowanie przeważać nad zagrożeniem. Nie ma danych na temat wtórnego przeniesienia zakażenia przez żywe szczepionki u chorych otrzymujących wedolizumab.

Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach klinicznych

Wśród 769 chorych na WZJG uczestniczących w badaniach klinicznych, zdarzenia niepożądane występowały u 49% chorych leczonych wedolizumabem i 37% chorych stosujących PLC, zaś ciężkie zdarzenia niepożądane występowały odpowiednio u 8% i 7% chorych.

W badaniach klinicznych u 6 (4,0%) z 1434 chorych stosujących wedolizumab raportowano występowanie nowotworów złośliwych (w tym m.in. raka okrężnicy i raka piersi). W przypadku chorych otrzymujących PLC odnotowano 1 (0,3%) przypadek nowotworu złośliwego. Ogółem częstość występowania nowotworów złośliwych w badaniach klinicznych była niewielka, jednak dane dotyczące długotrwałej ekspozycji na lek są ograniczone.

Ogółem w badaniach klinicznych dla wedolizumabu (chorzy na ChLC lub WZJG) najczęściej (u co najmniej 3% chorych stosujących WED i co najmniej 1% u chorych otrzymujących PLC) raportowano występowanie (odpowiednio w grupie WED i PLC) następujących zdarzeń niepożądanych: zapalenie nosogardzieli (13% vs 7%), ból głowy (12% vs 11%), ból stawów (12% vs 10%), nudności (9% vs 8%), gorączkę (9% vs 7%), zakażenie górnych dróg oddechowych (7% vs 6%), zmęczenie (6% vs 3%), kaszel (5% vs 3%), zapalenie oskrzeli (4% vs 3%), grypę (4% vs 2%), ból pleców (4% vs 3%), wysypkę (3% vs 2%), świąd (3% vs 1%), zapalenie zatok (3% vs 1%), ból jamy ustnej gardła (3% vs 1%), ból kończyn (3% vs 1%).

3.27.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

W Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków raportowano przypadki zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych WED, które zostały wskazane w tabeli poniżej. Dane te zbierano do lutego 2017 roku. Jak podano na stronie internetowej bazy, zamieszczone informacje 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, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

Łącznie odnotowano 2 263 przypadki zdarzeń niepożądanych. Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (316 przypadków), zaburzeń żołądka i jelit (309 przypadków), zakażeń i zarażeń pasożytniczych (256 przypadków) oraz zaburzeń układu nerwowego (207 przypadków).

Tabela 107. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych wedolizumabem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	246
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	66
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	40
Zaburzenia układu immunologicznego	44
Zaburzenia endokrynologiczne	4
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	49
Zaburzenia psychiczne	47
Zaburzenia układu nerwowego	207
Zaburzenia w obrębie oka	40
Zaburzenia ucha i błędnika	11
Zaburzenia serca	39
Zaburzenia naczyniowe	50
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	106
Zaburzenia żołądka i jelit	309
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	44
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	106
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	156
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	23

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	37
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	10
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	3
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	316
Badania diagnostyczne	138
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	113
Uwarunkowania społeczne	3
Procedury medyczne i chirurgiczne	55
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issues</i>)	1

4. Ograniczenia

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

- ⊗ Brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo wedolizumabu z infliksymabem w populacji docelowej, przy czym przeprowadzono porównanie pośrednie na wysokiej jakości badaniach randomizowanych.
- ⊗ Nie odnaleziono badań analizujących wpływ wedolizumabu na przeżycie chorych w populacji docelowej, przy czym dostępne są dane dotyczące częstości występowania zgonów (zgon w badaniu *GEMIN 1* odnotowano tylko u 1 chorego leczonego wedolizumabem).
- ⊗ Populacja wnioskowana różni się w pewnym stopniu od populacji leczonej w badaniach włączonych do analizy. Proponowany oraz obecny program lekowy zakłada kwalifikację chorych z wynikiem powyżej 6 punktów w skali Mayo, natomiast w badaniach udział wzięli chorzy z wynikiem od 6 do 12 punktów³⁸. Zapis ten wynika bezpośrednio z dopasowania kryteriów włączenia programu do obecnej praktyki klinicznej w Polsce (tj. programu lekowego dla infliksymabu). Ponadto w badaniach włączonych do analizy, do leczenia wedolizumabem lub infliksymabem kwalifikują się chorzy po niepowodzeniu korytkosteroidów lub leczenia immunosupresyjnego – w projekcie programu lekowego (oraz w obecnie obowiązującym programie lekowym) u chorego należy odnotować niepowodzenie zarówno po leczeniu korytkosteroidami, jak i merkaptopuryną lub azatiopryną. W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono jednak badań, które

³⁸ ograniczenie dotyczy także badania *Baumgart 2015* oraz *GEMINI LTS*

spełniałyby powyższe kryteria, dlatego wyniki opracowano na podstawie najlepszych dostępnych dowodów – tj. w populacji chorych, u których niepowodzenie terapii standardowej określano jako niepowodzenie leczenia kortykosteroidami lub merkaptopuryną lub azatiopryną. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniu *GEMINI I* w ośrodkach ze Stanów Zjednoczonych chorzy po niepowodzeniu leczenia jedynie glikokortykosteroidami nie byli włączani (ok. 30-40% chorych leczono w ośrodkach w Stanach Zjednoczonych). Można zatem przypuszczać, że u części z tych chorych odnotowano niepowodzenie zarówno glikokortykosteroidami, jak i lekami immunosupresyjnymi.

- ⊗ Odnotowano heterogeniczność populacji w badaniach dotyczących wedolizumabu oraz infliksymabu wynikającą z różnego odsetka chorych leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa w momencie rozpoczęcia terapii indukcyjnej. We wszystkich badaniach dotyczących infliksymabu (*ACT I*, *ACT II*, *Kobayashi 2016* oraz *Jiang 2016*) oceniano wyłącznie chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa (obecny program lekowy w leczeniu WZJG nie wyklucza ponownej terapii infliksymabem), natomiast w badaniu dotyczącym wedolizumabu (*GEMINI I*) chorzy nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-alfa stanowili 50-60% badanej populacji. W celu zachowania porównywalności analizowanych populacji, skuteczność i bezpieczeństwo wedolizumabu oceniano, o ile było to możliwe, w obrębie populacji, w której oceniany był komparator oraz w obrębie populacji opisanej w proponowanym programie lekowym. Wyjątek stanowi część wyników dla jakości życia z badania *GEMINI I* oraz część analizy bezpieczeństwa, które przedstawiono dla populacji ogólnej.
- ⊗ W porównaniu pośrednim wedolizumabu z infliksymabem część wyników z badania *GEMINI I* przedstawiono dla podgrup, które nie odpowiadały w pełni populacji z badań dla infliksymabu, tj. podgrupa chorych, u których nie odnotowano niepowodzenia inhibitorami TNF-alfa oraz dla podgrupy z niepowodzeniem terapii lekami immunosupresyjnymi, ale nieodnotowanym niepowodzeniem inhibitorami TNF-alfa oraz wyłącznie niepowodzeniem leczenia kortykosteroidami. Oznacza to, że wśród chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa mogli potencjalnie znajdować się chorzy, którzy stosowali uprzednio takie leczenie. Dane dla tej podgrupy nie odpowiadają populacji z badań dla infliksymabu, jednak odpowiadają w pełni populacji docelowej opisanej w projekcie programu lekowego. Zamiarem analityków było przedstawienie możliwie najbardziej pełnego obrazu skuteczności wedolizumabu w analizowanej grupie chorych.
- ⊗ W badaniach włączonych do analizy odnotowano różnice w odsetkach chorych stosujących leczenie towarzyszące, jednak kluczowy wydaje się przede wszystkim fakt, że

w każdym z badań zdecydowana większość chorych stosowała terapię standardową jako leczenie wspomagające. Według opinii analityków oraz na podstawie wyników uzyskanych w analizie, różnice w leczeniu podtrzymującym nie wpłynęły w znaczący sposób na przeprowadzone porównania, a homogeniczność włączonych do analizy badań była wystarczająca, aby przeprowadzić metaanalizy i porównanie pośrednie. Zasadność ich wykonania dodatkowo potwierdza NICE [21], która przeprowadziła porównanie pośrednie na podstawie badań *GEMINI I* oraz *ACT I* i *ACT II*, analizy weryfikacyjne AOTMiT [2, 3], w których wykonano metaanalizy badań *ACT I* i *ACT II* oraz przeglądy systematyczne włączone do niniejszej analizy, w których przeprowadzono porównania pośrednie (m.in. wedolizumab w porównaniu z infliksymabem).

- ⊕ W przypadku badania *GEMINI I* część danych dla populacji docelowej oraz dla podgrup o charakterystyce zbliżonej do populacji docelowej pochodzi z nieopublikowanych źródeł.
- ⊕ Nie jest dostępna charakterystyka wyjściowa dla każdej z analizowanych podgrup z badania *GEMINI I*. Po analizie charakterystyki wyjściowej populacji ogólnej uczestniczącej w badaniu oraz danych dla podgrupy nieleczonej uprzednio inhibitorami TNF-alfa, można wnioskować, że są one zbliżone. Prawdopodobnie charakterystyka wyjściowa była zbliżona także w podgrupach, dla których nie są dostępne dane. W badaniu *Baumgart 2015* również nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki dla populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego.
- ⊕ W badaniu *GEMINI I* oddzielnie analizowano skuteczność leczenia indukcyjnego oraz indukcji + leczenia podtrzymującego. Przeprowadzono dwukrotną randomizację, w wyniku czego do zaślepionej części badania w fazie leczenia podtrzymującego zostali zakwalifikowani chorzy z potwierdzoną odpowiedzią kliniczną na leczenie indukcyjne. W badaniu *ACT I* oraz *ACT II*, a także *Jiang 2015* randomizację przeprowadzono jednokrotnie, a leczenie podtrzymujące otrzymywali wszyscy chorzy wyjściowo zakwalifikowani do badania, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi po zakończonej indukcji. Taki sposób postępowania jest niezgodny z praktyką kliniczną, gdyż do leczenia podtrzymującego inhibitorem TNF-alfa kwalifikują się wyłącznie chorzy, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną. Jedynie w badaniu *Kobayashi 2015* leczenie podtrzymujące kontynuowali wyłącznie chorzy z odpowiedzią kliniczną w 8. tygodniu. Należy podkreślić jednak, że odmienny przebieg badań dotyczył leczenia podtrzymującego, uznano zatem, że nie miał wpływu na ocenę skuteczności etapu indukcji (zatem ograniczenie istnieje tylko w przypadku rozpatrywania łącznego okresu leczenia – indukcja+leczenie podtrzymujące).

- ⊗ Czas prowadzenia terapii indukcyjnej wedolizumabem lub infliksymabem wynosi we włączonych badaniach odpowiednio 6 tygodni oraz 8 tygodni, podczas gdy z zapisów w ChPL dla tych produktów wynika, że odpowiedź kliniczną w przypadku wedolizumabu uzyskuje się w ciągu 10 tygodni leczenia, a w przypadku infliksymabu w ciągu 14 tygodni leczenia (w obu przypadkach po podaniu trzech dawek).
- ⊗ Porównanie pośrednie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia wedolizumabem oraz infliksymabem przeprowadzono dla możliwie najbardziej zbliżonych okresów obserwacji (różnica w okresach obserwacji wynosiła maksymalnie 2 tygodnie). Należy podkreślić jednak fakt, że ocena odpowiedzi klinicznej w badaniu *GEMINI I* po 6. tygodniach była przedwczesna, gdyż chorzy otrzymali zaledwie dwie z przewidzianych trzech dawek wedolizumabu. Zamawiający dostarczył jednak wyniki dla 10 tygodnia (tj. po trzech dawkach wedolizumabu), aby zminimalizować to ograniczenie. Wyniki skuteczności leczenia infliksymabem oceniane po 8. tygodniu od przyjęcia pierwszej dawki leku porównano w związku z tym z wynikami dla wedolizumabu ocenionymi po 6. oraz po 10. tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Należy w tym miejscu dodatkowo podkreślić, że w 10. tygodniu odsetek odpowiedzi klinicznej (a w następstwie także remisji klinicznej) jest zgodny z podejściem konserwatywnym, gdyż w 6. tygodniu chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie przydzielano do niezaślepionego leczenia wedolizumabem w ramach odrębnej grupy. Ocena w 10. tygodniu nie uwzględnia zatem chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie po 6. tygodniu (dane z *Model 2014*). Zamawiający dostarczył również dane jednostkowe (*Takeda 2014a*), które umożliwiały ocenę odpowiedzi klinicznej w 10. tygodniu w pierwotnej populacji przydzielonej do grupy leczonej wedolizumabem lub placebo w ramach populacji ITT (tj. uwzględniono dane dla chorych, którzy w 6. tygodniu ze względu na brak odpowiedzi zostali przydzieleni do leczenia niezaślepionego). Wyniki w 10. tygodniu można uznać za bardziej miarodajne, gdyż dotyczą pełnego cyklu indukcji, jednak należy mieć na uwadze, że dane te nie zostały opublikowane, przez co mogą mieć niższą wiarygodność.
- ⊗ Remisję kliniczną i odpowiedź kliniczną w ramach indukcji w badaniu *GEMINI I* w 10. tygodniu oceniano w częściowej skali Mayo, natomiast w badaniach *ACT I* i *ACT II* w 8. tygodniu w pełnej skali Mayo. W opracowaniu *CSR 2012* dotyczącym badania *GEMINI I* przeprowadzono porównanie wyników przedstawionych w oparciu o obie skale. Korelacja pomiędzy skalami została oceniona jako wysoka (przykładowo współczynnik korelacji Pearsona dla danych otrzymanych w tygodniu 6. przedstawionych w obu skalach przyjął wartość 0,98). Należy podkreślić, że obie skale stanowią wiarygodny wskaźnik oceny skuteczności leczenia, a wnioski są spójne niezależnie od zastosowanej skali.

- ⊗ W badaniu *GEMINI I* w grupach przyjmujących wedolizumab (WED/WED) lub placebo (WED/PLC) w czasie leczenia podtrzymującego, w ramach indukcji mógł być stosowany wedolizumab w sposób niezaślepiony, gdyż do leczenia podtrzymującego powtórnie zrandomizowano chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie wedolizumabem w 6. tyg. (niezależnie od tego czy byli leczeni w sposób zaślepiony czy otwarty).
- ⊗ W grupie PLC/PLC z badania *GEMINI I* (terapia PLC przez cały okres trwania badania) chorzy nie zostali powtórnie zrandomizowani do leczenia podtrzymującego, przez co byli leczeni w tym czasie w sposób niezaślepiony. Na potrzeby porównań pośrednich wykorzystano jednak dane dla tej grupy, w celu zachowania jak najwyższej homogeniczności pomiędzy grupami kontrolnymi z badań dla WED i INF. Jest to jedyny sposób wykonania porównań pośrednich, zapewniający zachowanie odpowiednio wysokiej wiarygodności. Wykorzystanie do tego celu wyników dla grupy WED/PLC byłoby na tyle znaczącym ograniczeniem, że wnioskowanie na podstawie takiego porównania byłoby nieuprawnione.
- ⊗ Populacja z badania *Jiang 2015*, w porównaniu z badaniami *ACT I*, *ACT II* oraz *Kobayashi 2016*, odpowiadała w najmniejszym stopniu populacji z badania *GEMINI I*. Dodatkowo zwracają uwagę nieścisłości w publikacji *Jiang 2015*, np. stratyfikacja ze względu na ośrodek badawczy, podczas gdy podana jest informacja, że było to badanie jednoośrodkowe, rozbieżne kryteria włączenia i wykluczenia oraz brak informacji na temat sposobu klasyfikacji nasilenia WZJG, co uniemożliwiało jednoznaczne określenie charakterystyki chorych kwalifikowanych do badania. Ze względu na te ograniczenia wyniki z tego badania przedstawiono jedynie w ramach analizy wrażliwości. Nie odnotowano jednak znacznych różnic w wynikach metaanaliz, w których uwzględniono badanie *Jiang 2015*. Dodatkowo autorzy tego badania w ramach dyskusji porównywali uzyskane wyniki z wynikami z badań *ACT I* i *ACT II*, co dodatkowo potwierdza wiarygodność wyników przedstawionych w analizie wrażliwości.
- ⊗ We wszystkich badaniach dotyczących infliksymabu nie zamieszczono opisu metody zaślepienia.
- ⊗ W ramach oceny jakości życia w czasie leczenia wedolizumabem w porównaniu z infliksymabem możliwe było zestawienie tylko jednego punktu końcowego w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego. W populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa możliwe było przedstawienie wyników w porównaniu z leczeniem standardowym, jednak liczba punktów końcowych, na podstawie których przeprowadzono porównanie również była ograniczona. W związku z tym zdecydowano o przedstawieniu wyników jakości życia również w populacji ogólnej (niezależnie od wcześniejszego

leczenia) w porównaniu z leczeniem standardowym oraz punktów końcowych w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego w porównaniu z leczeniem standardowym.

- ⊗ Dla części punktów końcowych przeprowadzono analizę *post-hoc*, która przeważnie uważana jest za mniej wartościową od analizy wykonanej zgodnie z protokołem badania. Należy jednak zaznaczyć, że analizę tę wykonano dla zdecydowanej mniejszości punktów i ich ocena nie wpływa na ogólne wnioskowanie.
- ⊗ Niewielka ilość danych dla długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa wedolizumabu w analizowanej populacji (dostępne są jedynie informacje dotyczące długoterminowego badania *GEMINI LTS* dotyczące bezpieczeństwa w populacji chorych na WZJG w populacji ogólnej).
- ⊗ W badaniu *GEMINI LTS* chorzy stosowali wedolizumab co 4 tygodnie – dawka ta nie jest zgodna z wnioskiem refundacyjnym, jednak biorąc pod uwagę wyniki z badania *GEMINI I* dla WED stosowanego co 4 tyg. można wnioskować o zbliżonym profilu bezpieczeństwa dla dawki podawanej co 8 tyg. Dodatkowo uwzględnienie wyników bezpieczeństwa dla częściej stosowanej dawki, czyli dawki o potencjalnie większej toksyczności, jest zgodne z podejściem konserwatywnym.
- ⊗ Część danych wykorzystane do oceny skuteczności praktycznej wedolizumabu dotyczy niewielkiej grupy chorych.
- ⊗ Część danych w analizie odczytano z wykresów, w związku z czym wiąże się z nimi pewne ryzyko niepewności.
- ⊗ W badaniu *Vivio 2016* nie podano charakterystyki chorych dla kohorty ocenianej w sposób retrospektywny.
- ⊗ W badaniu *Kopylov 2017* u ok. 7% chorych w grupie chorych na WZJG rozpoznano niesklasyfikowany typ nieswoistej choroby zapalnej jelita grubego. Wyniki dla tych chorych przedstawiano łącznie w grupie chorych na WZJG. Należy jednak podkreślić, że liczebność chorych z rozpoznaniem innym niż WZJG była niewielka i z dużym prawdopodobieństwem można stwierdzić, że nie miała wpływu na wyniki.
- ⊗ W badaniach *Amiot 2016*, *Baumgart 2016*, *Kopylov 2017*, *Stallmach 2016*, *Vivio 2016*, na podstawie których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, odpowiednio 3%, 24%, 15%, 18%, 24% chorych nie stosowało uprzednio inhibitora TNF-alfa.
- ⊗ W badaniach *Baumgart 2016*, na podstawie którego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, niepowodzenie tej terapii odnotowano u 74%,

- ⊗ W badaniach *Amiot 2016*, *Arijs 2016*, *Stallmach 2016* oraz *Vivio 2016* nie podano, u ilu chorych odnotowano niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa, jednak wiadomo, że zdecydowana większość chorych była nimi uprzednio leczona.
- ⊗ W badaniu *Vivio 2016* u 29% spośród wszystkich chorych uczestniczących w badaniu w grupie chorych na WZJG rozpoznano postać łagodną choroby – nie ma pewności czy taki sam odsetek chorych z postacią łagodną dotyczy podgrupy po uprzednim leczeniu inhibitorami TNF-alfa. Należy jednak przypuszczać, że może on być niższy, gdyż chorzy w tej podgrupie wykorzystali więcej opcji leczenia. Zakłada się zatem, że analizowana podgrupa chorych spełnia kryteria włączenia do analizy.
- ⊗ W przypadku porównania pośredniego wedolizumabu i infliksymabu dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa oraz jakości życia u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego występuje niecisłość w charakterze stanowiącej wspólną referencję grupy leczonej placebo. W badaniu *GEMINI I* grupa PLC obejmuje chorych, którzy wykazali odpowiedź kliniczną na leczenie wedolizumabem w fazie indukcji, natomiast w badaniu *ACT I* grupa kontrolna otrzymywała PLC przez cały okres badania. Źródłem tej różnicy jest odmiennie zaprojektowany przebieg obu badań. Należy jednak zaznaczyć, że dobór takiej podgrupy zmniejsza efekt kliniczny dla grupy WED/WED w porównaniu z grupą WED/PLC, a zatem wykorzystanie tych wyników jest zgodne z podejściem konserwatywnym. Ograniczenie to dotyczy również wyników dla chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.
- ⊗ W przypadku nielicznych wyników parametr OR dla porównania wedolizumabu z leczeniem standardowym był mniej korzystny niż w przypadku porównania wedolizumabu z infliksymabem – wynika to z faktu, iż w populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa należy oczekiwać gorszych wyników niż w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego. Sytuacja ta miała jednak miejsce na tyle rzadko, że nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków – w zdecydowanej większości przypadków parametr OR był korzystniejszy dla porównania WED vs PLC.
- ⊗ W ramach porównania pośredniego wedolizumabu i infliksymabu oceniającego jakość życia istnieje nieznaczna rozbieżność w przypadku analizowanego punktu końcowego – w badaniu *GEMINI I* oceniano skorygowaną zmianę wyniku kwestionariusza IBDQ – w badaniu *ACT I* zmiana ta nie była skorygowana.
- ⊗ W przypadku oceny częstości występowania zdarzeń niepożądanych w publikacji *Baumgart 2016* nie podano, czy podane wartości oznaczają liczbę zdarzeń czy liczbę chorych, u których wystąpiło dane zdarzenie – w analizie przyjęto, że podane wartości to

liczba chorych, u których wystąpiło zdarzenie. Nie podano również okresu obserwacji – przyjęto, że jest to maksymalny okres obserwacji oceniany w badaniu, czyli 14 tygodni.

- ⊗ Ze względu na brak danych niemożliwe było wykonanie porównania w zakresie oceny bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego wedolizumabem oraz infliksymabem. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa infliksymabu raportowano wyłącznie z całego okresu leczenia (indukcja + leczenie podtrzymujące), dla którego przeprowadzono porównanie.
- ⊗ Odnotowano w kilku przypadkach istotną heterogeniczność wyników w metaanalizach która nie była związana z brakiem homogeniczności badań. Heterogeniczność dotyczyła następujących punktów końcowych: remisja kliniczna oceniana w 8. tygodniu (metaanaliza badań *ACT I*, *ACT II* z badaniem *Kobayashi 2016* oraz bez badania *Kobayashi 2016*, a także z badaniem *Jiang 2015*), częstość występowania ciężkich zakażeń oraz zakażeń górnych dróg oddechowych po 54. tygodniach leczenia (metaanaliza badań *ACT I* i *ACT II*). W związku z tym metaanalizę przeprowadzono metodą efektów losowych.
- ⊗ W badaniu *GEMINI LTS* analizowano wyniki przedstawione w populacji szerszej niż w populacja docelowa (u ponad 40% chorych odnotowano uprzednio niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa, a zatem niemożliwe było wykorzystanie wyników dla wybranej podgrupy, np. tylko chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego). Większość chorych leczona była dawką WED co 4 tyg., tj. niezgodną z określoną we wniosku refundacyjnym (w ramach badania *GEMINI I* i/lub w ramach badania *GEMINI LTS*), część chorych w ramach badania *GEMINI I* leczona była PLC. Badanie to postanowiono jednak uwzględnić w analizie, ponieważ dotyczyło długookresowej oceny profilu bezpieczeństwa.
- ⊗ W badaniach włączonych do analizy utracono stosunkowo znaczny odsetek chorych (nawet do 72% wśród chorych leczonych wedolizumabem, u których nie odnotowano odpowiedzi w 6. tygodniu w badaniu *GEMINI I*, przy czym należy wskazać, że grupa ta była szczególnie narażona na utratę chorych).

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność leczenia wedolizumabem w porównaniu z infliksymabem w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz w porównaniu z leczeniem standardowym w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W przypadku obu porównań wedolizumab jest skuteczniejszy w czasie całego okresu leczenia oraz w czasie indukcji (oprócz porównania z infliksymabem, który w indukcji ma zbliżoną skuteczność do wedolizumabu). Profil bezpieczeństwa wedolizumabu

w porównaniu z infliksymabem w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego oceniono dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (nie było możliwe porównanie w indukcji), natomiast w porównaniu z leczeniem standardowym w populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa zarówno w indukcji, jak i w leczeniu podtrzymującym. Wnioski dotyczące profilu bezpieczeństwa dla wedolizumabu są spójne niezależnie od tego, czy obserwacja była prowadzona w ramach warunków eksperymentalnych, praktyki klinicznej, pochodzi z danych pierwotnych czy opracowań wtórnych – lek jest dobrze tolerowany, u podstaw czego stoi jego selektywny mechanizm działania. Profil bezpieczeństwa wedolizumabu oceniany na podstawie badań eksperymentalnych jest zbliżony do profilu bezpieczeństwa infliksymabu.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie wedolizumabu w praktyce klinicznej w ramach pełnego kursu terapii (indukcja + leczenie podtrzymujące).

Ocena jakości życia u chorych w czasie leczenia WED po niepowodzeniu leczenia standardowego w porównaniu z INF – indukcja + leczenie podtrzymujące

Skorygowana zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ w porównaniu z wartością początkową nie różniła się istotnie statystycznie między wedolizumabem a infliksymabem, mimo że zmiana w porównaniu z PLC wyniku była większa w grupie leczonej wedolizumabem w badaniu *GEMINI I*. Należy mieć także na uwadze, że wyniki dla infliksymabu zostały odczytane z wykresu, a zmiana wyniku między grupą WED/WED oraz WED/PLC jest zaniżona w porównaniu z wynikiem INF/INF i PLC/PLC.

Ocena jakości życia u chorych w czasie leczenia WED po niepowodzeniu leczenia standardowego w porównaniu z leczeniem standardowym – indukcja oraz indukcja + leczenie podtrzymujące

W populacji ogólnej chorzy leczeni wedolizumabem zarówno w fazie indukcji, jak i indukcji połączonej z leczeniem podtrzymującym, wykazywali w porównaniu do grupy kontrolnej (w przypadku indukcji chorzy stosowali wyłącznie leczenie standardowe, a w przypadku indukcji + leczenia podtrzymującego WED w indukcji i placebo w leczeniu podtrzymującym) znamiennej statystycznie poprawę jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariuszy IBDQ (w tym wyższy odsetek chorych z wynikiem powyżej 170 punktów równoznaczny z uzyskaniem remisji klinicznej), SF-36 (w tym wyższy odsetek chorych z istotną klinicznie poprawą wyniku dotyczącego fizycznego aspektu jakości życia), EQ-5D (w tym EQ-5D w skali VAS oraz wyższy odsetek z istotną klinicznie poprawą wyniku kwestionariusza EQ-5D VAS). Ponadto różnice

wyników IBDQ w ocenie ogółem między grupą przyjmującą wedolizumab a grupą przyjmującą placebo przekroczyły próg istotności klinicznej. Zmiana w porównaniu z wartością początkową w grupie leczonej wedolizumabem również była istotna klinicznie. Istotną klinicznie zmianę w porównaniu z wartością początkową odnotowano także w przypadku wyniku według kwestionariusza SF-36 (podskala dotycząca stanu fizycznego). Dla oceny stanu psychicznego znamiennej klinicznie różnicę zaobserwowano w 52. tygodniu w grupie badanej w porównaniu z wartością początkową oraz w porównaniu z grupą PLC. Ponadto w grupie leczonej WED wykazano istotną klinicznie zmianę wartości użyteczności uzyskanych z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D oraz wyniku EQ-VAS w porównaniu z wartością początkową oraz w porównaniu z grupą PLC.

W podgrupie chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa, u chorych z wynikiem w skali Mayo <9 oraz z wynikiem w skali Mayo ≥9 obserwowano znamiennej statystycznie różnicę na korzyść WED w porównaniu z grupą PLC w przypadku skorygowanej zmiany ogólnego wyniku kwestionariusza IBDQ po 52 tygodniach oraz fizyczny i psychiczny aspekt jakości życia oceniany według kwestionariusza SF-36 po 52 tygodniach. U chorych z wynikiem w skali Mayo <9 w przypadku zdrowia psychicznego różnica była także istotna klinicznie. W podgrupie chorych z wynikiem w skali Mayo <9 oraz z wynikiem w skali Mayo ≥9 odnotowano istotną statystycznie różnicę w grupie przyjmującej WED w porównaniu z grupą PLC w zakresie skorygowanej zmiany wyniku EQ-VAS (LOCF). Różnica między grupami była także istotna klinicznie. Dla skorygowanej zmiany użyteczności dla EQ-5D (LOCF) różnica była istotna statystycznie u chorych z wynikiem w skali Mayo ≥9.

U chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa, obserwowano istotną statystycznie różnicę w grupie przyjmującej WED w porównaniu z grupą PLC w zakresie zarówno fizycznego, jak i psychicznego aspektu jakości życia ocenianego za pomocą kwestionariusza SF-36, a także w zakresie skorygowanej zmiany wyniku EQ-VAS oraz użyteczności dla EQ-5D. Co więcej, w odniesieniu do wyniku według kwestionariusza SF-36 dotyczącego aspektu psychicznego oraz użyteczności dla EQ-5D różnica między grupami była znamiennej klinicznie.

U chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą przyjmującą wedolizumab a grupą przyjmującą placebo.

Ocena skuteczności eksperymentalnej wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia standardowego w porównaniu z infliksymabem – indukcja

W ramach porównania pośredniego wedolizumabu oraz infliksymabu stosowanych w indukcji oceniono, że leki wykazują równoważną skuteczność w każdej z analizowanych podgrup, niezależnie od przyjętego okresu obserwacji dla WED (6 tyg. lub 10 tyg.) – odpowiedź kliniczna wystąpiła u 52-65% chorych z grupy WED i 63-67% z grupy INF. Należy jednak zauważyć, że odsetek chorych wykazujących odpowiedź kliniczną na leczenie wedolizumabem był wyższy po 10. tygodniach leczenia niż po 6. tygodniach (w 6. tygodniu chorzy otrzymali zaledwie dwie z trzech dawek podawanych w indukcji, dlatego różnice w odsetku odpowiedzi między 6. i 10. tygodniem były spodziewanym efektem). Z kolei infliksymab oceniano po 3 dawkach. Równoważną skuteczność odnotowano również w częstości występowania remisji klinicznej w 6. i 10. tyg. u chorych leczonych WED i chorych leczonych INF niemal we wszystkich analizowanych wariantach. Ponadto, stwierdzono równoważną skuteczność w częstości występowania wygojenia błony śluzowej w grupie WED i grupie INF w każdym z analizowanych wariantów.

Ocena skuteczności eksperymentalnej wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia standardowego w porównaniu z infliksymabem – indukcja + leczenie podtrzymujące

Częstość występowania remisji klinicznej w ramach podtrzymującego leczenia WED trwającego 52 tygodnie (44-46%) była znamienne statystycznie wyższa w porównaniu z infliksymabem (35%) w podgrupach chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem terapii inhibitorami TNF-alfa oraz nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa. O wysokiej skuteczności terapii wedolizumabem w porównaniu z infliksymabem świadczą niskie wartości NNT (maksymalna wartość NNT wynosiła 6) dla tego punktu końcowego.

Trwałą remisję kliniczną ocenianą po 52. tygodniach indukcji + leczenia podtrzymującego odnotowano u zbliżonego odsetka chorych w grupie WED w porównaniu z infliksymabem (22% vs 20%). Należy zauważyć, że trwała remisja kliniczna w badaniu *GEMINI I* definiowana była jako remisja zarówno w 6., jak i w 52. tygodniu. Punkt ten może nie być w pełni miarodajny, gdyż w chwili oceny w 6. tygodniu chorzy dostali zaledwie dwie dawki WED (z trzech dawek podawanych w ramach indukcji). W związku z tym ocena ta była najprawdopodobniej przedwczesna i nie uwzględniała chorych, u których remisję odnotowano dopiero po zastosowaniu trzech dawek WED.

W podgrupie chorych stosujących kortykosteroidy na początku badania remisję kliniczną z jednoczesnym zaprzestaniem przyjmowania kortykosteroidów odnotowano u wyższego odsetka chorych w grupie WED niż u chorych otrzymujących INF (36% vs 26%). Mimo że różnica między grupami była znaczna, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między

WED a INF. Ze względu na niewielką liczbę osób z badania *GEMINI I* (39 w grupie WED i 43 w grupie PLC) w analizowanych podgrupach, interpretacja wyniku powinna być ostrożna.

Częstość występowania trwałej odpowiedzi klinicznej na leczenie wedolizumabem w porównaniu z infliksymabem była znamienne statystycznie wyższa (62-65% vs 39%). O dużej sile interwencji świadczy niska wartość NNT (poniżej 4).

Wygojenie się błony śluzowej obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie WED w porównaniu z grupą INF u chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa. O dużej sile interwencji świadczą także niskie wartości NNT (nieprzekraczające 6). Również w przypadku chorych, u których odnotowano niepowodzenie terapii lekami immunosupresyjnymi, ale nie odnotowano niepowodzenia inhibitorami TNF-alfa lub odnotowano wyłącznie niepowodzenie leczenia kortykosteroidami zaobserwowano częstsze wygojenie się błony śluzowej w grupie leczonej wedolizumabem. Różnica między WED a INF nie była jednak istotna statystycznie. Wygojenie błony śluzowej u chorych przyjmujących WED obserwowano w 57-60% przypadków.

Ocena skuteczności eksperymentalnej wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa w porównaniu z leczeniem standardowym – indukcja

Odpowiedź kliniczna występowała istotnie statystycznie częściej w grupie WED niż w grupie PLC (39-46% vs 21-27%) zarówno w 6., jak i w 10. tygodniu (oprócz wyniku na podstawie danych jednostkowych, które umożliwiały ocenę odpowiedzi klinicznej w 10. tygodniu w pierwotnej populacji przydzielonej do grupy leczonej wedolizumabem lub placebo w ramach populacji ITT). Niskie wartości NNT (NNT=6) świadczą o dużej sile interwencji. W przypadku podgrup znamienne statystycznie różnicę na korzyść WED odnotowano jedynie w subpopulacji chorych z utratą odpowiedzi na leczenie inhibitorem TNF-alfa, a niska wartość NNT (NNT=3) świadczy o dużej sile interwencji. Wśród chorych z niewystarczającą odpowiedzią oraz z brakiem tolerancji na leczenie inhibitorami TNF-alfa nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic.

Remisja kliniczna występowała istotnie statystycznie częściej w grupie przyjmującej WED jedynie w 10. tygodniu leczenia (12% vs 3%). W pozostałych przypadkach (w tym także w podgrupach chorych w zależności od rodzaju niepowodzenia leczenia inhibitorami TNF-alfa) nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między WED a PLC.

Częstość wygojenia błony śluzowej była istotnie statystycznie wyższa jedynie w podgrupie chorych z utratą odpowiedzi na leczenie inhibitorem TNF-alfa (34% vs 12%). Niska wartość NNT (NNT=5) wskazuje na dużą siłę interwencji. W pozostałych podgrupach, a także w całej analizowanej populacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między WED a PLC.

Wszystkie wyniki w podgrupach należy jednak interpretować z ostrożnością ze względu na niską liczebność chorych. Należy także mieć na uwadze, że wyniki w 6. tygodniu leczenia dotyczą jedynie dwóch zamiast trzech dawek wedolizumabu, a zatem nie są w pełni miarodajne i mogą być zaniżone.

Ocena skuteczności eksperymentalnej wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa w porównaniu z leczeniem standardowym – indukcja + leczenie podtrzymujące

Remisja kliniczna oraz trwała odpowiedź kliniczna występowała istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej wedolizumabem w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 37% vs 5% oraz 47% vs 16%), a niskie wartości NNT (NNT=4) wskazują na dużą siłę interwencji. Trwałą remisję kliniczną oraz remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów również obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej wedolizumabem niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 21% vs 3% oraz 23% vs 4%), a niskie wartości NNT (NNT=6) wskazują na dużą siłę interwencji. Również częstość występowania wygojenia błony śluzowej była istotnie statystycznie wyższa w grupie przyjmującej wedolizumab w porównaniu z grupą przyjmującą PLC (42% vs 8%). Niska wartość NNT (NNT=3) wskazuje dodatkowo na dużą siłę interwencji

Ocena skuteczności praktycznej wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia standardowego – indukcja oraz indukcja + leczenie podtrzymujące

Odsetek chorych leczonych wedolizumabem, u których stwierdzono stan remisji klinicznej w czasie indukcji oraz pełnego okresu leczenia wyniósł odpowiednio 39,3% i 54,5%. Wyniki te przewyższają odsetki remisji klinicznej obserwowane w badaniu randomizowanym *GEMINI I* w 6. i 10. tygodniu leczenia wedolizumabem (odpowiednio 23,1% i 27,7%) oraz w 52. tygodniu leczenia (44%-46%). Liczebność grupy badanej była jednak niewielka, a dodatkowo (w przypadku wyniku dla 14. tygodnia) ocenę wykonywano później niż w badaniu *GEMINI I*, dlatego otrzymany wynik należy interpretować z ostrożnością. Można jednak przypuszczać, że w praktyce klinicznej leczenie wedolizumabem przynosi więcej korzyści niż w przypadku badań eksperymentalnych.

Ocena skuteczności praktycznej wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa – indukcja oraz indukcja + leczenie podtrzymujące

W ocenie według kwestionariusza SIBDQ istotną statystycznie zmianę w porównaniu z wartością początkową odnotowano w 6. i w 14. tygodniu leczenia wedolizumabem (zmiana była również istotna klinicznie w 14. tygodniu).

Remisję kliniczną w 6. i 14 tygodniu obserwowano odpowiednio u 11-32% oraz u 18-55% chorych. W 30. oraz 54. tygodniu remisja wystąpiła odpowiednio u 18% i maksymalnie u 85% chorych (w podgrupie, w której odnotowano remisję w indukcji). Remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 6. i 14. tygodniu obserwowano odpowiednio u 9-36% oraz u 14-24% chorych. W 30. i 54. tygodniu remisja wystąpiła odpowiednio u 15% i 22% chorych.

Odpowiedź kliniczna w 6. i 14. tygodniu występowała u 41-43% i 43-57% chorych. W 30. i 54. tygodniu odpowiedź obserwowano odpowiednio u 47% i 38% chorych. Odpowiedź kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 6. i 14. tygodniu odnotowano u 26% chorych i 50% chorych.

W czasie leczenia WED wygojenie błony śluzowej w badaniu histologicznym u chorych z obecnym wygojeniem błony śluzowej w badaniu endoskopowym obserwowano u 50-67% chorych, w zależności od terminu przeprowadzania badania. U chorych, u których nie nastąpiło wygojenie błony śluzowej w badaniu endoskopowym, wygojenie błony śluzowej w badaniu histologicznym obserwowano maksymalnie u 10% chorych, co oznacza, że wyniki badania endoskopowego oraz histologicznego są dość spójne. Poprawę wyniku w badaniu endoskopowym w 22. tygodniu odnotowano u 76% chorych.

Brak zmian strukturalnych (stopień 0,0) w indeksie Geboesa stwierdzono u 14% chorych w 52. tygodniu leczenia. Zmiany łagodne (w stopniu 0,1) – u 71,4% chorych, a zmiany łagodne do umiarkowanych (w stopniu 0,2) – u 14,3% chorych. Przez cały okres badania u żadnego chorego nie odnotowano zmian strukturalnych w stopniu 0,3 (nasilenie ciężkie zmian). U 29% chorych wystąpił przewlekły naciek zapalny w (stopniu 1,0) w 52. tygodniu leczenia, a u 71% chorych stwierdzono łagodny, ale wyraźny wzrost nacieku zapalnego u chorych (stopień 1,1). Od 6. tygodnia badania nie odnotowano zmian strukturalnych o większym nasileniu (w stopniu 1,2 i 1,3).

Wygojenie błony śluzowej odnotowano u 69% chorych w 22. tygodniu.

Zmiana wyniku w skali Mayo w badaniach *Amiot 2016* i *Vivio 2016* była istotna statystycznie w porównaniu z wartością początkową w 6. i w 14. tygodniu. W badaniu *Stallmach 2016* widoczne było obniżenie wyniku w skali Mayo, jednak nie była możliwa ocena istotności statystycznej. Uzyskane wyniki wskazywały na obniżenie nasilenia WZJG w czasie leczenia do postaci łagodnej lub łagodnej-umiarkowanej. Mediana wyniku w skali Mayo była niższa po 6 i po 14 tygodniach leczenia w porównaniu z wartością początkową – obniżyła się odpowiednio o 2 i 3 punkty, wskazując, że w 14. tygodniu nasilenie choroby obniżono z umiarkowanego do łagodnego.

W badaniu *Baumgart 2016* w 6. i 14. tygodniu skuteczne zmniejszenie dawki kortykosteroidów odnotowano u odpowiednio 31% i 18%. Różnice między wartością początkową a wynikami w 6. i 14. tygodniu były istotne statystycznie. W badaniu *Vivio 2016* do 14. tygodnia skutecznie obniżono dawkę kortykosteroidów nawet u 73%, a różnica między wartością początkową a końcową była istotna statystycznie. W badaniu *Stallmach 2016* w 54. tygodniu odsetek chorych niestosujących kortykosteroidów był bardzo wysoki i wynosił już 83%, a różnica między wartością początkową a końcową była znamienna statystycznie.

Prawidłowe stężenie CRP w 14. tygodniu leczenia wedolizumabem odnotowano u 41% chorych. Istotną statystycznie zmianę stężenia CRP obserwowano w przypadku wyniku w 54. tygodniu na podstawie publikacji *Stallmach 2016* u chorych z remisją w 54 tygodniu. Średnie stężenie CRP nie uległo istotnej statystycznie poprawie w porównaniu z wartością początkową zarówno w 6., jak i w 14. tygodniu leczenia, przy czym w każdym z tych okresów obserwacji widoczne było obniżenie jego wartości, w szczególności w 14. tygodniu, w którym średnie stężenie mieściło się w granicach normy.

W czasie 14 tygodni odnotowano niższe wartości wyniku odczynu Biernackiego po 6 tyg. oraz po 14 tygodniach, względem wartości początkowej, ale nie stwierdzono istotności statystycznej w zakresie obserwowanych zmian. Wartości uzyskane po 14 tygodniach wykazują jednak tendencję poprawy wyniku w kierunku wartości normalnych dla zdrowych chorych.

Istotną statystycznie zmianę stężenia kalprotektyny w porównaniu z wartością początkową odnotowano w 6. i w 14. tygodniu leczenia w badaniu *Baumgart 2016*. W badaniu *Stallmach 2016* zmianę stężenia kalprotektyny oceniano w podgrupach: u chorych, którzy uzyskali remisję w 54. tygodniu – zmiana w 14. tygodniu w porównaniu z wartością początkową była istotna statystycznie. W przypadku pozostałych punktów odcięcia (30. i 54. tydzień) ocena

istotności statystycznej nie była możliwa. W większości przypadków stężenie kalprotektyny gwałtownie zmniejszało się w kierunku prawidłowych wartości referencyjnych.

W badaniu *Stallmach 2016* zmianę stężenia hemoglobiny oceniano w podgrupach: u chorych, którzy uzyskali remisję w 54. tygodniu – odnotowano istotną statystycznie zmianę stężenia hemoglobiny w 54. tygodniu w porównaniu z wartością początkową. W przypadku pozostałych punktów odcięcia (14. i 30. tydzień) ocena istotności statystycznej nie była możliwa. W większości przypadków stężenie hemoglobiny zwiększało się w kierunku prawidłowych wartości referencyjnych (12-15 g/dl u kobiet oraz 13-17 g/dl u mężczyzn).

Ocena bezpieczeństwa wedolizumabu u chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem terapii inhibitorami TNF-alfa w porównaniu z infliksymabem – indukcja + leczenie podtrzymujące

W ramach randomizowanych badań klinicznych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między wedolizumabem a infliksymabem podawanymi w ramach leczenia podtrzymującego w odniesieniu do występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Należy podkreślić, że odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie leczonej wedolizumabem nie przekraczał 8%, a w grupie INF 18%. Nie odnotowano także istotnych statystycznie różnic w przypadku zdarzeń niepożądanych ogółem, które odnotowano u ok. 73% w grupie WED oraz u 86% chorych w grupie INF. Zakażenia górnych dróg oddechowych występowały u niższego odsetka chorych leczonych WED niż u chorych leczonych INF (10% vs 16%), jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W przypadku zdarzeń niepożądanych, których zestawienie było możliwe w ramach porównania pośredniego (tj. niedokrwistość, ból głowy, zaostrzenie objawów wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, nudności, ból stawów, zmęczenie, gorączka) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami, a częstość ich występowania była zbliżona. Ból brzucha występował istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej wedolizumabem w porównaniu do grupy leczonej infliksymabem. Należy jednak zaznaczyć, że zdarzenie to zgłaszano nie częściej niż u ok. 8% chorych leczonych WED.

Ocena bezpieczeństwa wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa w porównaniu z infliksymabem – indukcja + leczenie podtrzymujące

W trakcie trwającego 52 tygodnie leczenia nie odnotowano zgonów w żadnej z grup. Podobne wyniki uzyskano w przypadku 54-tygodniowej terapii infliksymabem, w związku z czym ryzyko

wystąpienia zgonu podczas leczenia wedolizumabem lub infliksymabem nie różniło się w sposób istotny statystycznie. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w obu grupach. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między wedolizumabem a infliksymabem w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zakażeń. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między wedolizumabem a infliksymabem podawanymi w ramach indukcji + leczenia podtrzymującego w odniesieniu do występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Dla zdecydowanej większości zdarzeń niepożądanych, których zestawienie możliwe było w ramach porównania pośredniego wedolizumabu z infliksymabem (tj. zakażenia dróg oddechowych, zapalenie zatok, niedokrwistość, ból głowy, zaostrzenie objawów wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, ból brzucha, nudności, bóle stawów, reakcje związane z wlewem, zmęczenie, gorączka), nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania. Wykazano jednak istotną statystycznie różnicę na niekorzyść wedolizumabu w odniesieniu do częstości występowania zakażeń.

Ocena bezpieczeństwa wedolizumabu po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa w porównaniu z terapią standardową – indukcja oraz indukcja + leczenie podtrzymujące

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych. W czasie całego okresu leczenia do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych należało zaostrzenie objawów WZJG. Częstość występowania tego zdarzenia w grupie WED nie przekroczyła 3% i nie różniła się istotnie statystycznie w porównaniu z grupą PLC. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem wśród chorych przyjmujących wedolizumab nie różniła się istotnie statystycznie w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo w czasie indukcji, jednak w czasie całego okresu leczenia zdarzenia te występowały znamienne statystycznie częściej w grupie badanej. W czasie 52 tygodni zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 98% w grupie WED oraz u 84% w grupie PLC. W przypadku poszczególnych zdarzeń nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami zarówno w czasie indukcji, jak i indukcji połączonej z leczeniem podtrzymującym.. W czasie pełnego okresu leczenia do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w grupie WED zaliczono zapalenie nosogardzieli (26%), zapalenie oskrzeli (16%), zaostrzenie objawów WZJG (16%), zakażenie górnych dróg oddechowych (14%) oraz ból głowy (12%). Pozostałe zdarzenia niepożądane występowały nie częściej niż u 10% chorych.

Ocena bezpieczeństwa wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa w porównaniu z terapią standardową – indukcja oraz indukcja + leczenie podtrzymujące

Wśród chorych otrzymujących wedolizumab w ramach indukcji + leczenia podtrzymującego nie stwierdzono występowania zgonów. Nie odnotowano także istotnych statystycznie różnic między wedolizumabem a leczeniem standardowym w odniesieniu do częstości występowania ciężkich działań niepożądanych (w tym działań niezwiązanych z zaburzeniami żołądka i jelit), które zgłaszano u niskiego odsetka chorych leczonych wedolizumabem (poniżej 3% chorych). Nie odnotowano również istotnych statystycznie różnic między wedolizumabem a leczeniem standardowym w odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych (w tym działań z wykluczeniem zaburzeń żołądka i jelit), które obserwowano, u ok. 30% chorych leczonych WED. W czasie indukcji ciężkie zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie przyjmującej wedolizumab, natomiast w czasie całego okresu leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym zdarzeń z wykluczeniem zaburzeń żołądka i jelit) oraz ciężkich zakażeń między grupą przyjmującą wedolizumab a grupą przyjmującą placebo. Różnic nie zaobserwowano także w przypadku zdarzeń niepożądanych w czasie indukcji oraz indukcji + leczenia podtrzymującego, z wyjątkiem występowania bólu brzucha oraz bólu jamy ustnej i gardła, które w czasie całego okresu leczenia występowały istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych WED. Z kolei w czasie całego okresu leczenia częstość występowania zaostrzenia objawów WZJG była istotnie statystycznie wyższa w grupie kontrolnej.

Ocena bezpieczeństwa wedolizumabu po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa na podstawie badań jednoramiennych – indukcja oraz indukcja + leczenie podtrzymujące

Nie odnotowano zgonów w czasie 54 tygodni leczenia. Zdarzenia niepożądane ogółem występowały u 7-29% w czasie indukcji (do 14 tygodnia) oraz u 62% w czasie pełnego okresu leczenia (do 54 tygodni). W czasie pełnego okresu leczenia do najczęściej występujących zdarzeń zaliczono zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem (22%), w tym zapalenie nosogardzieli (17%), a także zmęczenie (15%), ostrą uogólnioną wysypkę krostkową (13%), ból mięśni/ból stawów (10%). Pozostałe zdarzenia nie występowały częściej niż u 10% chorych.

Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa wedolizumabu u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa – indukcja

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u ok. 3-4% chorych w podgrupie chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa, w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. U chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz u chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa ciężkie zakażenia występowały rzadziej niż u 1% chorych. Zdarzenia niepożądane ogółem w czasie indukcji zgłaszano odpowiednio u 38% i 54% chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami w grupie po niepowodzeniu leczenia standardowego był ból głowy (7%), natomiast w grupie po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa ból głowy (9%) i zapalenie nosogardzieli (6%). Pozostałe zdarzenia w obu grupach występowały rzadziej niż u 5% chorych.

Długookresowa ocena bezpieczeństwa wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa

Długookresowa ocena profilu bezpieczeństwa wedolizumabu trwała do 3 lat. Zgon nastąpił u nieznacznego odsetka chorych leczonych WED (0,3%), tj. u 3 chorych. Ciężkie działania niepożądane obserwowano u niewielkiego odsetka chorych (tj. ok. 3%), a działania niepożądane odnotowano u ok. 36% chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 21% chorych, w tym zakażenia dotyczyły niemal 5% chorych. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaliczono zapalenie nosogardzieli (23%), ból głowy (16%), zakażenie górnych dróg oddechowych (15%), ból stawów (14%) oraz kaszel (11%). Pozostałe zdarzenia zgłaszano u maksymalnie 10% chorych. Co istotne, nie odnotowano żadnego przypadku PML.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa:

Do obecnie rozpoznanych zagrożeń należą:

- ⊕ reakcje związane z wlewem, w tym reakcje nadwrażliwości;
- ⊕ zakażenia górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie oskrzeli, grypa, zapalenie nosogardzieli, zapalenie zatok.

Do potencjalnych zagrożeń należą:

- ⊕ zakażenia:
 - ⊕ zakażenia żołądka i jelit oraz zakażenia układowe (ciężkie i inne niż ciężkie);
 - ⊕ inne ciężkie zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne takie jak PML;
- ⊕ stosowanie pozarejestrowane (łagodna postać WZJG lub ChLC, dzieci i młodzież, jednoczesne stosowanie z inhibitorami TNF-alfa);

⊕ nowotwory.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Entyvio® oceniono jako pozytywny.

Wnioski

Wśród chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego analiza skuteczności wedolizumabu w porównaniu z infliksymabem w indukcji wykazała porównywalną skuteczność obu leków oraz wyższą skuteczność wedolizumabu w czasie całego okresu leczenia (indukcja + leczenie podtrzymujące). Z kolei wśród chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa wedolizumab zarówno w czasie indukcji, jak i w czasie indukcji połączonej z leczeniem podtrzymującym jest istotnie statystycznie bardziej skuteczny niż leczenie standardowe. Profil bezpieczeństwa wedolizumabu w porównaniu z infliksymabem jest porównywalny, natomiast w porównaniu z leczeniem standardowym jest korzystniejszy. Ponadto profil bezpieczeństwa leku jest zbliżony, niezależnie od wcześniej stosowanego leczenia (jedynie leczenie standardowe lub leczenie standardowe i inhibitory TNF-alfa). Co istotne, w ramach długookresowej oceny bezpieczeństwa nie odnotowano żadnego przypadku PML (ryzyko powstania tego zdarzenia jest związane z leczeniem infliksymabem).

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie wedolizumabu w praktyce klinicznej. Należy go uznać za skuteczną metodę dostępną obecnie w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Lek ten stanowi równoważny wybór dla obecnie stosowanego infliksymabu oraz spełnia niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

6. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na porównywalną skuteczność wedolizumabu i infliksymabu w indukcji oraz wyższą skuteczność wedolizumabu w indukcji + leczeniu podtrzymującym. Należy dodatkowo wspomnieć, że wyniki uzyskane w czasie leczenia wedolizumabem są także istotne klinicznie. Na podstawie randomizowanych badań klinicznych można ocenić, że profil bezpieczeństwa wedolizumabu jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa infliksymabu. Na podstawie ChPL wedolizumabu i infliksymabu można jednak przyjąć, że wedolizumab prawdopodobnie cechuje lepszy profil bezpieczeństwa niż infliksymab (patrz *Analiza Problemu Decyzyjnego*). Dodatkowo w ramach długookresowej oceny bezpieczeństwa nie odnotowano żadnego przypadku PML (ryzyko powstania tego zdarzenia jest związane z leczeniem infliksymabem).

Jakość wyników według GRADE oceniono w sposób szczegółowy w podrozdziale 3.8.3.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych ze zróżnicowaną grupą chorych. Dodatkowo przedstawiono wyniki z jednoramiennych badań obserwacyjnych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia. W analizie uwzględniono zarówno randomizowane badania kliniczne, jak i badania obserwacyjne. Wyniki badań klinicznych pokrywają się z wynikami przedstawionymi w badaniach obserwacyjnych, a nawet pozwalają przypuszczać, że skuteczność wedolizumabu w praktyce klinicznej jest wyższa niż udowodniona w badaniach klinicznych. Można zatem wnioskować o wysokiej wiarygodności i spójności wyników skuteczności eksperymentalnej i praktycznej. Należy jednak zaznaczyć, że populacja chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego opisana we wniosku refundacyjnym różni się nieznacznie od populacji leczonej w badaniach włączonych do analizy. Może jednak zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

Wyniki dla wedolizumabu w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego oceniano wyłącznie na podstawie wyselekcjonowanych podgrup, czego celem była prezentacja danych w populacji najbardziej odpowiadającej badaniom dla infliksymabu oraz populacji najbardziej odpowiadającej kryteriom wniosku refundacyjnym). Wyniki dla wedolizumabu, zostały przedstawione w kilku podgrupach i każdorazowo potwierdziły wysoką skuteczność oraz korzystny profil bezpieczeństwa tego leku. Dane dla każdej z podgrup były zbliżone oraz pozwalały sformułować spójne wnioski. Z doborem odpowiednich podgrup często związana była konieczność wykorzystania nieopublikowanych danych od Zamawiającego. Ich zbieżność z wynikami opublikowanymi pozwala jednak wnioskować o ich wysokiej wiarygodności.

Dodatkowo, oprócz wyników dla jakości życia w podgrupach, uwzględniono wyniki, które dostępne były jedynie w szerszej populacji (tj. u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego lub po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa), gdyż uznano, że dane te są kluczowe do oceny wedolizumabu i stanowią odzwierciedlenie skuteczności leczenia oceniane przez samego chorego.

Należy także wspomnieć, że wedolizumab wpisuje się w jeden z głównych celów terapeutycznych WZJG, tj. uzyskanie remisji bez zastosowania kortykosteroidów. W badaniu *GEMINI I* przedstawiono wyniki dotyczące redukcji prednizonu w populacji ogólnej. Zgodnie

z wynikami, dawka prednizonu uległa istotnej statystycznie redukcji w grupie leczonej WED, licząc od 6. tygodnia do 52. tygodnia w porównaniu z grupą kontrolną. Korzystne wyniki dotyczące zmniejszenia dawki kortykosteroidów odnotowano także w populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa na podstawie badań obserwacyjnych. Redukcja lub odstawienie kortykosteroidów jest szczególnie istotne ze względu na ich liczne działania niepożądane. W krótkookresowej ocenie bezpieczeństwa stwierdza się m.in. występowanie twarzy księżycowatej (47%), trądziku (30%), zakażeń (27%), wybroczyny (17%), nadciśnienie (15%) czy hirsutyzm (7%). W czasie przewlekłego stosowania u chorych mogą występować liczne ciężkie działania niepożądane, takie jak nadciśnienie, cukrzyca, martwicę kości, osteoporozę, miopatię, psychozę, zaćmę lub jaskrę [19].

W przypadku populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego ocenę profilu bezpieczeństwa stosowania wedolizumabu w ramach indukcji (6 tygodni) oraz indukcji połączonej z leczeniem podtrzymującym (52 tygodnie) przeprowadzano w podgrupie chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem terapii inhibitorami TNF-alfa, którzy przyjmowali odpowiednio wedolizumab lub placebo. Należy jednak zaznaczyć, że wszystkie dane dotyczące bezpieczeństwa dla tej podgrupy pochodziły z nieopublikowanych źródeł od Zamawiającego. To samo ograniczenie dotyczyło chorych po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa. W związku z tym, dodatkowo przedstawiono także ocenę bezpieczeństwa z wykorzystaniem danych dla wedolizumabu ocenianego w populacji ogólnej (chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa). Zdaniem analityków, dzięki przedstawieniu uzupełniających danych dla populacji ogólnej, możliwa była pełniejsza ocena wedolizumabu pod względem jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa. Ponadto dane dotyczące profilu bezpieczeństwa w populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa uzupełniono o dane z badań obserwacyjnych.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono liczne opracowania wtórne, w którym analizowane były wyniki skuteczności i bezpieczeństwa wedolizumabu. Opracowania te dotyczyły zarówno badań, które nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie ze względu na niespełnianie kryteriów włączenia (m.in. niewłaściwe dawkowanie), jak i badania *GEMINI I* włączonego do analizy. Zgodnie z wynikami przeglądów można wnioskować o wysokiej skuteczności wedolizumabu u chorych na WZJG w indukcji + leczeniu podtrzymującym zarówno w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego, jak i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W ramach jednej z metaanaliz sieciowych we włączonych przeglądach przeprowadzono porównanie wedolizumabu z innymi lekami biologicznymi (INF, GOL, ADA) w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego.

Zgodnie z wynikami metaanalizy, zgodnymi z wnioskami niniejszej analizy, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w przypadku odpowiedzi klinicznej, remisji klinicznej ani wygojenia błony śluzowej w fazie indukcji, jednak w przypadku leczenia podtrzymującego odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść WED w porównaniu z INF w odniesieniu do trwałej odpowiedzi klinicznej, oraz remisji klinicznej. Istotne statystycznie różnice w czasie leczenia podtrzymującego na korzyść WED odnotowano również w porównaniu z GOL w odniesieniu do trwałej odpowiedzi klinicznej, a także w porównaniu z ADA w odniesieniu do trwałej odpowiedzi klinicznej oraz wygojenia błony śluzowej. Wśród chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa przeprowadzono metaanalizę sieciową porównującą WED z ADA. Istotne statystycznie różnice na korzyść WED odnotowano w przypadku wygojenia błony śluzowej w czasie leczenia podtrzymującego. Ponadto wykazano w populacji ogólnej, że najprawdopodobniej wedolizumab jest najbezpieczniejszą opcją leczenia biologicznego w indukcji w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zakażeń oraz w leczeniu podtrzymującym w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych, nudności i zapalenia zatok. Należy mieć na uwadze, że w zdecydowanej większości przeglądy dotyczyły szerszej populacji niż wnioskowana, tj. chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego lub po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa (wyniki przedstawione łącznie). W związku z tym wnioski z przeglądów należy traktować z ostrożnością.

W czasie przeglądu rejestrów badań klinicznych odnaleziono trwające badania dla wedolizumabu, m.in. badanie oceniające wedolizumab w podaniu podskórnym lub badanie porównujące wedolizumab w podaniu podskórnym. Planowane zakończenie odnalezionych badaniach przypada jednak nie wcześniej niż na koniec 2017 roku.

Wedolizumab jest lekiem działającym selektywnie (w obrębie jelit), w odróżnieniu od infliksymabu, który działa układowo. Selektywne działanie wedolizumabu potencjalnie umożliwia zapobieganie immunosupresji układowej [60]. Dzięki innowacyjnemu działaniu, wedolizumab jest alternatywą dla inhibitorów TNF-alfa, które stanowią standard leczenia u chorych, u których odnotowano niepowodzenie leczenia standardowego oraz kolejną linią leczenia w przypadku niepowodzenia terapii inhibitorami TNF-alfa.

W publikacji *Arijs 2016* [58], przedstawiającej wyniki dla chorych z badania *GEMINI I* oraz *GEMINI LTS* (chorzy leczeni w jednej z placówek w Belgii) w porównaniu z wynikami dla chorych leczonych infliksymabem, po raz pierwszy przedstawiono poprawę histologiczną uzyskaną dzięki leczeniu wedolizumabem. Wszyscy analizowani chorzy przyjmujący wedolizumab byli uprzednio leczeni infliksymabem (a zatem z dużym prawdopodobieństwem

można stwierdzić, że u większości odnotowano niepowodzenie leczenia inhibitorem TNF-alfa). Wyniki dla porównania z infliksymabem nie zostały przedstawione w analizie, ponieważ infliksymab nie stanowi komparatora w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W badaniu udział wzięło jedynie 41 chorych leczonych wedolizumabem oraz 23 chorych leczonych infliksymabem, a wyniki przedstawiono w grupach o bardzo niskiej liczebności. W związku z tym wnioskowanie na podstawie tej publikacji jest znacznie ograniczone. Można jednak wskazać na występowanie pewnych trendów. Spośród 22 chorych leczonych wedolizumabem, u których doszło do zagojenia błony śluzowej w ocenie endoskopowej, na podstawie wyników biopsji oceniono, że u 12 (54,5%) uzyskano także histologiczne zagojenie błony śluzowej: tj. u 3 chorych w 6. tygodniu, u 2 chorych w 12. tygodniu oraz 7 chorych w 52. tygodniu. Autorzy publikacji wskazali, że uzyskanie odpowiedzi klinicznej może mieć miejsce później niż w 6. tygodniu leczenia, co potwierdzają wyniki badania *GEMINI I*, a u niektórych chorych nawet po 12. tygodniu leczenia. Ponadto autorzy stwierdzili, że większość zmian w ekspresji genów obserwowanych w 52. tygodniu u chorych leczonych WED, których stan ulegał poprawie, była zbliżona do zmian między 4. a 6. tygodniem w przypadku chorych leczonych INF. Wskazuje to na zbliżony mechanizm działania obu leków, który jednak aktywuje się w innych punktach czasowych. Jak podkreślają autorzy publikacji, badanie przeprowadzono na chorych, którzy byli uprzednio leczeni infliksymabem – w ich opinii chorzy nieleczeni uprzednio inhibitorami TNF-alfa mogą uzyskać jeszcze lepsze wyniki. Ponadto zidentyfikowali u chorych na WZJG utrzymujące się nieprawidłowości (histologiczne i genowe), mimo zagojenia błony śluzowej, co może wyjaśniać gwałtowny nawrót zmian w śluzówce w przypadku braku leczenia podtrzymującego. Fakt ten potwierdza konieczność kontynuacji leczenia po zagojeniu błony śluzowej. Dodatkowo należy zaznaczyć, że autorzy publikacji podkreślają, że maksymalna korzyść histologiczna została osiągnięta w 52. tygodniu, co pozwala zrozumieć tempo pojawiania się korzyści klinicznych w czasie leczenia wedolizumabem.

Zgodnie z opinią EMA badania oceniające wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w wystarczający sposób dowodzą skuteczności leku. Dodatkowo EMA wskazała, że badanie *GEMINI I* zaprojektowano w sposób typowy dla badań oceniających leki stosowane w terapii nieswoistych zapalnych chorób jelit, w których do leczenia podtrzymującego kwalifikuje się wyłącznie chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie w fazie indukcji. EMA zaakceptowała także włączenie do badania dodatkowej grupy chorych, która była leczona wedolizumabem w sposób niezaślepiony, aby zapewnić wystarczającą liczbę chorych konieczną do utrzymania mocy statystycznej badania. EMA uznała, mimo pewnych ograniczeń (np. brak aktywnego leczenia, tj. inhibitora TNF-alfa w grupie kontrolnej), że

badanie *GEMINI 1* jest zaprojektowane w sposób prawidłowy. **Dodatkowo wskazała, że skuteczność wedolizumabu jest istotna klinicznie, a korzyści z leczenia przeważają ryzyko związane z brakiem wystarczających dowodów długoterminowego bezpieczeństwa.**

Należy zaznaczyć, że analiza została przeprowadzona na podstawie najlepszych dostępnych danych i, mimo opisanych ograniczeń, pozwala dokonać spójnej i wiarygodnej oceny. Ograniczenia wynikające z analizy w znacznej mierze spowodowane były sposobem refundacji leczenia WZJG w Polsce, rozbieżnym z wytycznymi klinicznymi oraz z dostępnymi badaniami klinicznymi.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, wedolizumab stanowiłby nie tylko alternatywę dla infliksymabu dla chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego, ale także zagwarantowałby chorym możliwość skutecznego i bezpiecznego leczenia w populacji po niepowodzeniu inhibitora TNF-alfa oraz uniknięcia przeprowadzenia trwale okaleczającego zabiegu chirurgicznego. Skuteczne leczenie umożliwia chorym podejmowanie aktywności zawodowej i wykonywanie codziennych czynności. Jest to szczególnie istotne, gdyż zapadalność na WZJG dotyczy szczególnie ludzi młodych (15-25 r.ż.), rozpoczynających dopiero życie zawodowe i społeczne. W przypadku populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa zagwarantowanie kolejnej linii leczenia ma istotne znaczenie także z punktu odsunięcia w czasie konieczności wykonania zabiegu kolektomii, która może w sposób trwały wpłynąć na płodność chorych. Do tej pory po niepowodzeniu leczenia infliksymabem chorzy nie mieli innej alternatywy, jednak w chwili obecnej gdy istnieje możliwość zagwarantowania kolejnej linii leczenia lekiem o odmiennym mechanizmie działania, brak refundacji wedolizumabu wydaje się wysoce nieetyczny.

7. Załączniki

7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela

108

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla wedolizumabu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
National Institutes of Health							
A Phase 4 Open-Label Study to Evaluate Vedolizumab IV Dose Optimization on Treatment Outcomes In Nonresponders With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (ENTERPRET)	NCT03029143	Przed rozpoczęciem rekrutacji	Takeda	Eksperymentalne, otwarte, IV fazy	Ocena optymalizacji dawki WED na wygojenie błony śluzowej w porównaniu ze standardową dawką WED w 30. tygodniu	luty 2017	marzec 2020
Induction of Response and Remission of Vedolizumab Monotherapy Vs Combination Therapy With Tacrolimus in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis	NCT02954159	Przed rozpoczęciem rekrutacji	Medical College of Wisconsin	Eksperymentalne, randomizowane	Ocena skuteczności terapii skojarzonej takrolimusu i wedolizumabu w porównaniu z wedolizumabem w monoterapii u chorych na umiarkowaną lub ciężką postać WZJG	maj 2017	grudzień 2019
HRONOS - A Multicenter, Non - Interventional Study to Observe the Safety and Efficacy of Vedolizumab (Entyvio) in Patients With Ulcerative Colitis or Crohn's Disease That Are	NCT02986724	Rekrutacja w trakcie	Takeda	Obserwacyjne, prospektywne, jednoramiennie	Ocena rutynowego stosowania WED u chorych na WZJG lub ChLC nieleczonych uprzednio lekami biologicznymi	styczeń 2017	listopad 2017

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Biologic naïve, Observed in Daily Practice in Austria							
Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Examine the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Intravenous MLN0002 (300 mg) Infusion in Induction and Maintenance Therapy in Japanese Patients With Moderately or Severely Active Ulcerative Colitis	NCT02039505	Badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych	Takeda	eksperymentalne, randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa oraz własności farmakokinetycznych WED w indukcji + leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych na aktywną postać WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, wywodzących się z populacji japońskiej	marzec 2014	kwiecień 2018
Entyvio (Vedolizumab IV) Extended Access Program in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease	NCT02743806	Przed rozpoczęciem rekrutacji	Takeda	eksperymentalne, jednoramienne, otwarte	Ocena bezpieczeństwa stosowania WED u dorosłych chorych na WZJG lub ChLC oraz zapewnienie dostępu do leczenia chorym, którzy w opinii badacza nadal będą odnosić korzyści terapeutyczne lub dla których kontynuacja leczenia WED jest jedyną opcją bądź też istnieje ryzyko zaostrzenia objawów choroby w przypadku zmiany leczenia.	sierpień 2016	grudzień 2020
A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study, With a Vedolizumab IV Reference Arm, to Evaluate the Efficacy and Safety of	NCT02611830	Rekrutacja w trakcie	Takeda	eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepienie	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa WED podawanego podskórnym, stosowanego w leczeniu podtrzymującym u chorych na aktywne WZJG o nasileniu	styczeń 2016	luty 2019

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Vedolizumab Subcutaneous as Maintenance Therapy in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis Who Achieved Clinical Response Following Open-Label Vedolizumab Intravenous Therapy					umiarkowanym do ciężkiego, którzy wykazali odpowiedź kliniczną w następstwie indukcji WED i.v.		
A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Multicenter, Active-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Vedolizumab IV Compared to Adalimumab SC in Subjects With Ulcerative Colitis	NCT02497469	Rekrutacja w trakcie	Takeda	eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepione, maskowane, z grupami równoległymi	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa WED i.v. w porównaniu z ADA podawanym podskórnie w ramach trwającego 52 tyg. leczenia dorosłych chorych na aktywne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	lipiec 2015	listopad 2017
Entyvio (Vedolizumab) Long-term Safety Study: An International Observational Prospective Cohort Study Comparing Vedolizumab to Other Biologic Agents in Patients With Ulcerative Colitis or Crohn's Disease; (Entyvio PASS)	NCT02674308	Rekrutacja w trakcie	Takeda	prospektywne, obserwacyjne, kohortowe	Analiza długoterminowego bezpieczeństwa stosowania WED w porównaniu z innymi lekami biologicznymi (ADA, certolizumab pegol, GOL i infliksymab) u chorych na WZJG oraz ChLC	marzec 2015	lipiec 2021
An Open Label Interventional Phase 4 Study to Evaluate Efficacy, Safety and Mucosal Healing of Early Versus Late Use of Vedolizumab in Ulcerative Colitis: the LOVE-UC Study (LOw	NCT02646657	Rekrutacja w trakcie	Geert D'Haens, Takeda	eksperymentalne, otwarte, z grupami równoległymi	Ocena skuteczności stosowania WED u chorych na WZJG, których choroba trwa < 4 lat i którzy stosowali wyłącznie aminosalicylany i/lub kortykosteroidy oraz u chorych z aktywną chorobą mimo leczenia lekami	lipiec 2015	grudzień 2017

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Countries Vedolizumab in UC Study); (LOVE UC)					immunosupresyjnymi i/lub inhibitorami TNF-alfa oraz chorych nietolerujących leków immunosupresyjnych oraz inhibitorów TNF-alfa		
EU Clinical Trials Register							
Entyvio (Vedolizumab IV) Extended Access Program in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease	2016-000678-40	Trwające	Takeda Development Centre Europe Limited	eksperymentalne, jednoramienne, otwarte	Ocena bezpieczeństwa stosowania WED u dorosłych chorych na WZJG lub ChLC oraz zapewnienie dostępu do leczenia chorym, którzy w opinii badacza nadal będą odnosić korzyści terapeutyczne lub dla których kontynuacja leczenia WED jest jedyną opcją bądź też istnieje ryzyko zaostrzenia objawów choroby w przypadku zmiany leczenia.	b/d	b/d
A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study, with a Vedolizumab IV Reference Arm, to Evaluate the Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous as Maintenance Therapy in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis Who Achieved Clinical Response Following Open-Label Vedolizumab Intravenous Therapy	2015-000480-14	Trwające	Takeda Development Centre Europe, Ltd.	eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa WED podawanego podskórnym, stosowanego w leczeniu podtrzymującym u chorych na aktywne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy wykazali odpowiedź kliniczną w następstwie indukcji WED i.v.	b/d	b/d

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
An open label observational phase 4 study to Evaluate Efficacy, Safety and Mucosal Healing of early versus late use of vedolizumab in ulcerative colitis: the LOVE-UC study (LOw countries VEdolizumab in UC study) LOVE-UC	2014-005443-40	Trwające	Academic Medical Center/ Gastroenterology	eksperymentalne, otwarte, z grupami równoległymi	Ocena skuteczności stosowania WED u chorych na WZJG, których choroba trwa < 4 lat i którzy stosowali wyłącznie aminosalicylany i/lub kortykosteroidy oraz u chorych z aktywną chorobą mimo leczenia lekami immunosupresyjnymi i/lub inhibitorami TNF-alfa oraz chorych nietolerujących leków immunosupresyjnych oraz inhibitorów TNF-alfa	b/d	b/d
A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Multicenter, Active-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Vedolizumab IV Compared to Adalimumab SC in Subjects With Ulcerative Colitis	2015-000939-33	Trwające	Takeda Development Centre Europe, Ltd.	eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepione, maskowane, z grupami równoległymi	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa WED i.v. w porównaniu z ADA podawanym podskórnym w ramach trwającego 52 tyg. leczenia dorosłych chorych na aktywne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	b/d	b/d
A Phase 3b Open-label Study to Determine the Long-term Safety and Efficacy of Vedolizumab Subcutaneous in Subjects with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease	2015-000482-31	Trwające	Takeda Development Centre Europe, Ltd	eksperymentalne, jednoramienne, otwarte	Analiza długoterminowego bezpieczeństwa stosowania WED podawanego podskórnym u dorosłych chorych na WZJG i ChLC.	b/d	b/d

Data ostatniego wyszukiwania: 15.03.2017 r.

7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela **109.**
Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wynik w bazie The Cochrane Library [All text]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] dla #6 dodatkowo [tn] i dla #8 dodatkowo [pt]
#1	(ulcerative OR ulcerativa OR ulcerosa OR ulceration OR ulcerous)	209 435	4 838	94 068
#2	(colitis OR colon OR proctocolitis OR coloproctitis OR "procto colitis")	233 654	11 043	263 702
#3	#1 AND #2	43 992	2 400	52 444
#4	("idiopathic Proctocolitis" OR "Colitis Gravis" OR "mucosal colitis" OR UC OR "Inflammatory Bowel Disease" OR IBD)	58 581	7 632	80 053
#5	#3 OR #4	83 873	8 355	101 242
#6	(vedolizumab OR entyvio OR "MLN0002" OR "mln 0002" OR "mln 02" OR "mln02" OR "ldp 02" OR "LDP-02" OR ldp02)	310	89	905
#7	#5 AND #6	251	71 [^]	696
#8	random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	12 584 520	n/d	13 050 721
#9	#7 AND #8	171	n/d	499

[^]publikacje odnalezione w bazach The Cochrane Library: baza CENTRAL – 56, innych niż baza CENTRAL – 15

Data wyszukiwania: 28.02.2017 r.

Tabela 110.
Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wynik w bazie The Cochrane Library [All text]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] dla #6 dodatkowo [tn] i dla #8 dodatkowo [pt]
#1	(ulcerative OR ulcerativa OR ulcerosa OR ulceration OR ulcerous)	209 435	4 838	94 068
#2	(colitis OR colon OR proctocolitis OR coloproctitis OR "procto colitis")	233 654	11 043	263 702
#3	#1 AND #2	43 992	2 400	52 444
#4	("idiopathic Proctocolitis" OR "Colitis Gravis" OR "mucosal colitis" OR UC OR "Inflammatory Bowel Disease" OR IBD)	58 581	7 632	80 053
#5	#3 OR #4	83 873	8 355	101 242
#6	(infliximab OR cA2 OR Remicade OR Avakine OR Inflectra OR remsima OR revellex)	134 203	1 799	229 943
#7	#5 AND #6	2 815	382^	6 153
#8	(random* OR randomised OR randomized OR RCT OR blind OR blind* OR mask OR mask*)	1 289 640	n/d	1 418 061
#9	#7 AND #8	306	n/d	489

^publikacje odnalezione w bazach The Cochrane Library: baza CENTRAL – 268
 Data wyszukiwania: 28.02.2017 r.

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 111.
Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	vedolizumab OR Entyvio	7
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	vedolizumab OR Entyvio	287
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	vedolizumab OR Entyvio	2
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	vedolizumab OR Entyvio	36

The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	vedolizumab OR Entyvio	56
EU Clinical Trials Register https://www.clinicaltrialsregister.eu	vedolizumab OR Entyvio	32
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	wedolizumab	0
	Entyvio	0

* zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
Data wyszukiwania: 15.03.2017 r.

7.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.4.1. GEMINI I

GEMINI I (Feagan 2017, Feagan 2017a, Feagan 2013, EMA 2014, Lam 2014, CSR 2014, Takeda 2016 [62, 65, 67, 69, 61])

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (kohorta 1). Dodatkowo, aby spełnić wymagania dotyczące wielkości próby w czasie fazy leczenia podtrzymującego, do badania zakwalifikowano dodatkowo chorych do kohorty 2. Chorzy stosowali wedolizumab w taki sam sposób, jak chorzy z kohorty 1., jednak leczenie nie było zaślepienie. **W analizie nie uwzględniono wyników dla grup leczonych wedolizumabem w dawce co 4 tyg. w czasie leczenia podtrzymującego.**

- **Opis metody randomizacji:** tak, **indukcja:** randomizację przeprowadzono centralnie, z wykorzystaniem generowanej komputerowo listy randomizacyjnej i procesu stratyfikacji względem dwóch czynników: 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%; **leczenie podtrzymujące:** randomizację prowadzono centralnie, z wykorzystaniem systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej oraz generowanej komputerowo listy randomizacyjnej i procesu stratyfikacji względem 3 czynników: wyjściowej kohorty, jednoczesnej terapii glikokortykosteroidami oraz jednoczesnej terapii lekami immunosupresyjnymi lub wcześniejszej terapii inhibitorami TNF-alfa.

Chorych przydzielono do leczenia w ramach indukcji zgodnie z poniższym schematem:

- kohorta 1 – 374 chorych włączonych do badania w ramach leczenia indukcyjnego randomizowano w proporcji 3:2 do grup otrzymujących odpowiednio wedolizumab w dawce 300 mg lub placebo w tygodniu 0. oraz 2.
- kohorta 2 – dodatkowo, aby spełnione zostały wymagania związane z wielkością próby dla fazy leczenia podtrzymującego do badania włączono dodatkowo 521 chorych, którym podawano wedolizumab w dawce 300 mg w tygodniu 0. oraz 2. w sposób niezaślepienie;

W ramach trwającego do 52 tygodnia leczenia podtrzymującego (czas liczony łącznie z leczeniem indukcyjnym) randomizowano chorych z kohort 1 i 2, u których w tygodniu 6. odnotowano odpowiedź kliniczną na leczenie wedolizumabem. Randomizację przeprowadzono w proporcji 1:1:1 do grup otrzymujących odpowiednio:

- wedolizumab co 8 tygodni (placebo podawane między dawkami WED, dla zachowania zaślepienia);
- wedolizumab co 4 tygodnie;
- placebo.

Zaślepienie:

- w ramach indukcji – zaślepienie podwójne dla kohorty 1 (zaślepieni byli wszyscy chorzy oraz personel ośrodka, z wyjątkiem osób bezpośrednio zaangażowanych w przygotowanie leku), brak zaślepienia dla kohorty 2 leczonej wedolizumabem;
- w ramach leczenia podtrzymującego – zaślepienie grup WED co 4 tyg., WED co 8 tyg. i PLC (zaślepieni byli wszyscy chorzy oraz personel ośrodka, z wyjątkiem osób bezpośrednio zaangażowanych w przygotowanie leku), dla chorych niewykazujących odpowiedzi po 6 tygodniach leczenia WED w ramach indukcji, ale w ramach leczenia podtrzymującego leczonych WED – brak zaślepienia.

Opis metody zaślepienia: wedolizumab i placebo podawano w zamaskowanych opakowaniach, podano także informację, że PLC podawano między dawkowaniem wedolizumabu w ramach leczenia podtrzymującego u chorych przydzielonych do leczenia wedolizumabem co 8 tygodni.

Opis utraty chorych z badania:

Indukcja:

Kohorta 1:

Grupa WED: utracono 7 (3,1%) z 225 chorych, w tym 4 (1,8%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (0,9%) z powodu braku skuteczności leczenia oraz 1 (0,4%) w wyniku naruszenia protokołu.

Grupa PLC: utracono 14 (9,4%) z 149 chorych, w tym 5 (3,4%) z powodu braku skuteczności leczenia, 4 (2,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (2,0%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 (0,7%) z powodu utraty z okresu obserwacji oraz 1 (0,7%) w wyniku naruszenia protokołu.

GEMINI I (Feagan 2017, Feagan 2017a, Feagan 2013, EMA 2014, Lam 2014, CSR 2014, Takeda 2016 [62, 65, 67, 69, 61])

Kohorta 2:

Grupa WED: utracono 36 (6,9%) z 521 chorych, w tym 14 (2,7%) z powodu braku skuteczności leczenia, 8 (1,5%) chorych w wyniku wycofania zgody na udział w badaniu, 7 (1,3%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 6 (1,2%) w wyniku naruszenia protokołu oraz 1 (0,2%) z powodu utraty z okresu obserwacji.

Leczenie podtrzymujące:

Grupa WED co 8 tyg.: utracono 45 (36,9%) ze 122 chorych, w tym 31 (25,4%) z powodu braku skuteczności, 7 (5,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 (4,1%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 2 (1,6%) z powodu utraty z okresu obserwacji.

Grupa PLC: utracono 78 (61,9%) z 126 chorych, w tym 61 (48,4%) z powodu braku skuteczności leczenia, 15 (11,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 2 (1,6%) w wyniku wycofania zgody na udział w badaniu.

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Millennium Pharmaceuticals;

Liczba ośrodków: 211 (w tym w 15, w których przerwano proces rekrutacji chorych do badania), 34 kraje (m.in. Australia, Kanada, Dania, Litwa, Polska, Stany Zjednoczone, Wielka Brytania);

Okres obserwacji: 52 tygodnie;

Analiza statystyczna: $p \leq 0,05$ oraz analiza opisowa;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ 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;
- ⊗ zmiany chorobowe występujące na odcinku wynoszącym co najmniej 15 cm od brzegu odbytu;
- ⊗ udokumentowane wystąpienie w ciągu 5 lat poprzedzających kwalifikację do badania niepowodzenia (brak wystarczającej odpowiedzi klinicznej, utrata odpowiedzi klinicznej lub wystąpienie nieakceptowalnych działań niepożądanych) co najmniej jednej z terapii wskazanych poniżej:
 - ⊗ glikokortykosteroidy*;
 - ⊗ leki immunosupresyjne (azatiopryna $\geq 1,5$ mg/kg, 6-merkaptopuryna $\geq 0,75$ mg/kg) (**);
 - ⊗ inhibitory TNF-alfa (infliksymab) (***)

W ośrodkach w USA włączano chorych, jeśli wystąpiło u nich niepowodzenie leczenia lekami immunosupresyjnymi lub inhibitorami TNF-alfa; chorzy po niepowodzeniu leczenia jedynie glikokortykosteroidami nie byli włączani.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ stosowanie inhibitorów TNF-alfa w ciągu 60 dni poprzedzających włączenie do badania;
- ⊗ stosowanie cyklosporyny, talidomidu lub leków będących w fazie badań w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania;
- ⊗ wcześniejsza terapia wedolizumabem, natalizumabem, efalizumabem lub rytuksymabem;
- ⊗ toksyczne rozdęcie okrężnicy; ropień w jamie brzusznej, objawowe zwężenie okrężnicy, stomia, przebyte kolektomia;
- ⊗ zwiększone ryzyko powikłań zakaźnych (np. w wyniku przebytego w ostatnim czasie zakażenia ropnego, obecności patogenów jelitowych w badaniu kału, aktywnej lub utajonej gruźlicy, niedoborów odporności, zapalenia wątroby typu B lub C lub przyjęcia żywej szczepionki);
- ⊗ klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych;
- ⊗ ciąża lub karmienie piersią;
- ⊗ niestabilna lub niepoddająca się kontroli choroba;
- ⊗ wysokie prawdopodobieństwo konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego;
- ⊗ dysplazja lub gruczolak okrężnicy;
- ⊗ nowotwór złośliwy.

Dane demograficzne

Indukcja – populacja ogólna

GEMINI I (Feagan 2017, Feagan 2017a, Feagan 2013, EMA 2014, Lam 2014, CSR 2014, Takeda 2016 [62, 65, 67, 69, 61])				
Parametr		Kohorta 1		Kohorta 2
		WED	PLC/PLC	WED
Liczba chorych		225	149	521
Mężczyźni, n (%)		132 (58,7)	92 (61,7)	301 (57,8)
Rasa biała, n (%)		183 (81,3)	115 (77,2)	436 (83,7)
Wiek, średnia (SD) [lata]		40,1 (13,1)	41,2 (12,5)	40,1 (13,3)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		72,4 (17,1)	72,4 (17,6)	74,2 (19,3)
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)		12 (5,3)	11 (7,4)	32 (6,1)
Palenie tytoniu (w przeszłości), n (%)		68 (30,2)	50 (33,6)	167 (32,1)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		6,1 (5,1)	7,1 (7,2)	7,2 (6,6)
Ocena w skali Mayo, średnia (SD)		8,5 (1,8)	8,6 (1,7)	8,6 (1,8)
Ocena w częściowej skali Mayo, średnia (SD) [#]		6,0 (1,6)	6,1 (1,5)	6,0 (1,6)
Wynik IBDQ ^{##} , średnia (SD)		125 (35)	126 (34)	121 (32)
Stężenie kalprotektyny, mediana (rozstęp ćwiartkowy)/N [µg/g]		1112 (449; 2931)/ 213	1006 (333; 2943)/ 139	782 (331; 1594)/505
Umiejscowienie zmian chorobowych, n (%)	Odbytnica i esica	25 (11,1)	22 (14,8)	69 (13,2)
	Postać lewostronna	92 (40,9)	59 (39,6)	188 (36,1)
	Proksymalne do zagięcia śledzionowego okrężnicy	25 (11,1)	18 (12,1)	66 (12,7)
	Cała okrężnica	83 (36,9)	50 (33,6)	198 (38,0)
Leczenie wspomagające, n (%)	Jedynie glikokortykosteroidy	79 (35,1)	58 (38,9)	195 (37,4)
	Jedynie leki immunosupresyjne	28 (12,4)	18 (12,1)	113 (21,7)
	Glikokortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne	47 (20,9)	26 (17,4)	76 (14,6)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne niestosowane	71 (31,6)	47 (31,5)	137 (26,3)
Ekwiwalent dawki prednizonu, mediana (rozstęp ćwiartkowy) [mg]		20 (10,0; 25,0)	20 (10,0; 30,0)	20 (10,0; 30,0)
Wcześniejsze stosowanie co najmniej 1 inhibitora TNF-alfa, n (%)		95 (42,2)	73 (49,0)	263 (50,5)
Niepowodzenie leczenia co najmniej 1 inhibitorem TNF-alfa, n (%)	Ogółem	82 (36,4)/225	63 (42,3)/149	222 (42,6)/521
	Niewystarczająca odpowiedź	44 (53,7)/82	29 (46,0)/63	103 (46,4)/222
	Utrata odpowiedzi	32 (39,0)/82	26 (41,3)/63	83 (37,4)/222
	Nietolerancja	6 (7,3)/82	8 (12,7)/63	36 (16,2)/222
Stężenie hemoglobiny, średnia (SD) [g/l]		125,2 (19,6)	123,7 (19,6)	124,9 (119,5)
Liczba białych krwinek, średnia (SD) x10 ⁹ /l		8,2 (3,1)	8,7 (3,3)	8,6 (3,2)
Leczenie podtrzymujące – populacja ogólna				
Parametr		Kohorta 1		Kohorta 2

GEMINI I (Feagan 2017, Feagan 2017a, Feagan 2013, EMA 2014, Lam 2014, CSR 2014, Takeda 2016 [62, 65, 67, 69, 61])		WED co 8 tyg.	WED co 4 tyg.	WED/PLC	WED co 4 tyg.
Liczba chorych		122	125	126	373
Mężczyźni, n (%)		70 (57,4)	68 (54,4)	69 (54,8)	226 (60,6)
Rasa biała, n (%)		104 (85,2)	101 (80,8)	101 (80,2)	313 (83,9)
Wiek, średnia (SD) [lata]		41,0 (13)	38,6 (14)	40,3 (14)	40,3 (13)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		78,2 (19)	71,8 (17)	74,7 (20)	72,4 (18)
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)		7 (5,7)	8 (6,4)	8 (6,3)	21 (5,6)
Palenie tytoniu (w przeszłości), n (%)		33 (27,0)	35 (28,0)	31 (24,6)	136 (36,5)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		6,2 (5)	7,6 (7)	7,8 (7)	6,5 (6)
Ocena w skali Mayo, średnia (SD)		8,4 (1,8)	8,3 (1,7)	8,4 (1,8)	8,7 (1,8)
Ocena w częściowej skali Mayo, średnia (SD)		5,9 (1,7)	5,8 (1,5)	5,9 (1,6)	6,2 (1,6)
Wynik IBDQ ^{##} , średnia (SD)		125 (34)	124 (34)	122 (34)	120 (31)
Stężenie kalprotektyny, mediana (rozstęp ćwiartkowy)/N[μg/g]		864 (281; 1727)/117	793 (332; 1654)/117	1071 (331; 2553)/122	852 (385; 1790)/362
Objawy pozajelitowe w wywiadzie, n (%)		46 (37,7)	48 (38,4)	39 (31,0)	121 (32,4)
Umiejscowienie zmian chorobowych, n (%)	Odbytnica i esica	18 (14,8)	14 (11,2)	9 (7,1)	53 (14,2)
	Postać lewostronna	51 (41,8)	45 (36,0)	53 (42,1)	131 (35,1)
	Proksymalne do zagięcia śledzionowego okrężnicy	14 (11,5)	14 (11,2)	17 (13,5)	46 (12,3)
	Cała okrężnica	39 (32,0)	52 (41,6)	47 (37,3)	143 (38,3)
Leczenie wspomagające, n (%)	Jedynie glikokortykosteroidy	48 (39,3)	48 (38,4)	48 (38,1)	130 (34,9)
	Jedynie leki immunosupresyjne	21 (17,2)	20 (16,0)	27 (21,4)	73 (19,6)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne	22 (18,0)	25 (20,0)	24 (19,0)	52 (13,9)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne niestosowane	31 (25,4)	32 (25,6)	27 (21,4)	118 (31,6)
Ekwiwalent dawki prednizonu, mediana (rozstęp ćwiartkowy) [mg]		20,0 (12,5; 25,0)	20,0 (10,0; 25,0)	20,0 (10,0; 25,0)	20,0 (10,0; 30,0)
Wcześniejsze stosowanie co najmniej 1 inhibitora TNF-alfa, n(%)		50 (41,0)	52 (41,6)	47 (37,3)	209 (56,0)
Niepowodzenie leczenia co najmniej 1 inhibitorem TNF-alfa, n (%) / N	Ogółem	43 (35,2)/122	40 (32,0)/125	38 (30,2)/126	183 (49,1)/373
	Niewystarczająca odpowiedź	16 (37,2)/43	17 (42,5)/40	19 (50,0)/38	95 (51,9)/183
	Utrata odpowiedzi	16 (37,2)/43	15 (37,5)/40	13 (34,2)/38	71 (38,8)/183
	Nietolerancja	11 (25,6)/43	8 (20,0)/40	6 (15,8)/38	17 (9,3)/183

GEMINI I (Feagan 2017, Feagan 2017a, Feagan 2013, EMA 2014, Lam 2014, CSR 2014, Takeda 2016 [62, 65, 67, 69, 61])				
Stężenie hemoglobiny, średnia (SD) [g/l]	124,6 (20,0)	124,8 (20,0)	126,5 (18,4)	124,6 (19,6)
Liczba białych krwinek, średnia (SD) x10 ⁹ /l	8,6 (3,0)	8,5 (3,1)	8,6 (3,3)	8,5 (3,2)
Leczenie indukcyjne – chorzy nieleczeni uprzednio inhibitorami TNF-alfa (podgrupa)				
Parametr	Kohorta 1		Kohorta 2	
	WED	PLC/PLC	WED	
Liczba chorych	130	76	258	
Mężczyźni, n (%)	69 (53,1)	47 (61,8)	151 (58,5)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	39,7 (13,1)	40,5 (11,7)	40,6 (13,6)	
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	69,2 (16,6)	70,0 (18,8)	72,7 (19,4)	
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	24,1 (4,7)	24,3 (5,7)	25,1 (6,2)	
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)	7 (5,4)	7 (9,2)	17 (6,6)	
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	5,8 (5,2)	6,1 (6,4)	6,4 (6,2)	
Ocena w skali Mayo, średnia (SD)	8,4 (1,8)	8,5 (1,5)	8,5 (1,7)	
Stężenie kalprotektyny, średnia (SD) [µg/g]	2357 (3595)	2714 (3408)	1493 (1980)	
Umiejscowie nie zmian chorobowych n (%)	Odbytnica i esica	14 (10,8)	10 (13,2)	43 (16,7)
	Postać lewostronna	66 (50,8)	35 (46,1)	99 (38,4)
	Postać rozległa	14 (10,8)	7 (9,2)	33 (12,8)
	Cała okrężnica	36 (27,7)	24 (31,6)	83 (32,2)
Leczenie wspomagające, n (%)	Jedynie glikokortykosteroidy	42 (32,3)	28 (36,8)	98 (38,0)
	Jedynie leki immunosupresyjne	24 (18,5)	10 (13,2)	68 (26,4)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne	31 (23,8)	16 (21,1)	33 (12,8)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne niestosowane	33 (25,4)	22 (28,9)	59 (22,9)
Ekwiwalent dawki prednizonu, mediana (zakres) [mg]	20,0 (2,5; 40,0)	20,0 (5,0; 40,0)	20,0 (0,6; 80,0)	
Leczenie podtrzymujące – chorzy nieleczeni uprzednio inhibitorami TNF-alfa (podgrupa)				
Parametr	WED co 8 tyg.	WED/PLC	PLC/PLC	
Liczba chorych	72	79	76	
Mężczyźni, n (%)	39 (54,2)	45 (57,0)	47 (61,8)	
Rasa biała, n (%)	58 (80,6)	58 (73,4)	46 (60,5)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	41,0 (13,8)	39,5 (14,2)	40,5 (11,7)	
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	76,1 (19,0)	71,3 (18,3)	70,0 (18,8)	
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	26,4 (6,3)	24,9 (5,5)	b/d	
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)	4 (5,6)	5 (6,3)	7 (9,2)	
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	5,8 (4,8)	6,4 (5,6)	6,1 (6,4)	

GEMINI I (Feagan 2017, Feagan 2017a, Feagan 2013, EMA 2014, Lam 2014, CSR 2014, Takeda 2016 [62, 65, 67, 69, 61])				
Ocena w skali Mayo, średnia (SD)		8,3 (1,8)	8,4 (1,7)	8,5 (1,5)
Stężenie kalprotektyny, średnia (SD) [µg/g]		1463 (2205)	2474 (3441)	b/d
Stężenie kalprotektyny, mediana (zakres)/N [µg/g]		767,2 (34,9; 13849,5)/70	1089,8 (23,8; 20000,0)/76	1090,5 (41,4; 16443,8)/72
Objawy pozajelitowe w wywiadzie, n (%)		24 (33,3)	21 (26,6)	17 (22,4)
Umiejscowie nie zmian chorobowyc	Odbytnica i esica	13 (18,1)	8 (10,1)	10 (13,2)
	Postać lewostronna	35 (48,6)	36 (45,6)	35 (46,1)
	Postać rozległa	9 (12,5)	7 (8,9)	7 (9,2)
	Cała okrężnica	15 (20,8)	28 (35,4)	24 (31,6)
Leczenie wspomagające, n (%)	Jedynie glikokortykosteroidy	27 (37,5)	28 (35,4)	28 (36,8)
	Jedynie leki immunosupresyjne	18 (25,0)	19 (24,1)	10 (13,2)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne	12 (16,7)	15 (19,0)	16 (21,1)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne niestosowane	15 (20,8)	17 (21,5)	22 (28,9)
Ekwiwalent dawki prednizonu, mediana (zakres) [mg]/N		20,0 (2,5; 50,0)/38	20,0 (2,5; 30,0)/40	20,0 (5,0; 40,0)/42
Wcześniejsze stosowanie co najmniej 1 inhibitora TNF-alfa, n (%)		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Niepowodzenie leczenia co najmniej 1 inhibitorem TNF-alfa, n (%)		2 (2,8)	0 (0,0)	5 (6,6)
Niepowodzenie leczenia lekami immunosupresyjnymi i inhibitorami TNF-alfa, n (%)		1 (1,4)	0 (0,0)	4 (5,3)
Leczenie indukcyjne – chorzy leczeni uprzednio inhibitorami TNF-alfa (podgrupa)				
Parametr		Kohorta 1		Kohorta 2
		WED	PLC/PLC	WED
Liczba chorych		82	63	222
Mężczyźni, n (%)		50 (61,0)	35 (55,6)	122 (55,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]		39,7 (12,5)	41,8 (13,1)	40,2 (13,2)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		74,9 (17,0)	74,2 (16,4)	75,3 (19,8)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		25,6 (5,0)	25,0 (4,5)	25,5 (6,1)
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)		4 (4,9)	1 (1,6)	15 (6,8)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		6,4 (5,0)	8,0 (7,6)	8,0 (7,0)
Ocena w skali Mayo, średnia (SD)		8,7 (1,8)	8,6 (1,9)	8,6 (1,8)
Stężenie kalprotektyny, średnia (SD) [µg/g]		3008 (4270)	2196 (3256)	1306 (1604)
Umiejscowie nie zmian chorobowyc	Odbytnica i esica	10 (12,2)	8 (12,7)	23 (10,4)
	Postać lewostronna	19 (23,2)	20 (31,7)	76 (34,2)
	Postać rozległa	10 (12,2)	9 (14,3)	24 (10,8)
	Cała okrężnica	43 (52,4)	26 (41,3)	99 (44,6)

GEMINI I (Feagan 2017, Feagan 2017a, Feagan 2013, EMA 2014, CSR 2014, Takeda 2016 [62, 65, 67, 69, 61])					
Leczenie wspomagające, n (%)	Jedynie glikokortykosteroidy		30 (36,6)	27 (42,9)	81 (36,5)
	Jedynie leki immunosupresyjne		5 (6,1)	6 (9,5)	37 (16,7)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne		13 (15,9)	8 (12,7)	33 (14,9)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne niestosowane		34 (41,5)	22 (34,9)	71 (32,0)
Ekwiwalent dawki prednizonu, mediana (zakres) [mg]		20,0 (5,0; 30,0)	15,0 (5,0; 30,0)	20,0 (1,0; 176,3)	
Rodzaj niepowodzenia leczenia inhibitorem TNF-alfa, n (%)	Niewystarczająca odpowiedź		44 (53,7)	29 (46,0)	103 (46,4)
	Utrata odpowiedzi		32 (39,0)	26 (41,3)	83 (37,4)
	Nietolerancja		6 (7,3)	8 (12,7)	36 (16,2)
Leczenie podtrzymujące – chorzy leczeni uprzednio inhibitorem TNF-alfa (podgrupa)					
Parametr		WED co 8 tyg.	WED/PLC		
Liczba chorych		43	38		
Mężczyźni, n (%)		24 (55,8)	21 (55,3)		
Wiek, średnia (SD) [lata]		41,3 (10,9)	41,6 (13,4)		
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		79,1 (18,1)	81,2 (23,8)		
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		27,0 (6,3)	27,4 (7,0)		
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)		2 (4,7)	3 (7,9)		
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		6,8 (4,5)	9,8 (8,4)		
Ocena w skali Mayo, średnia (SD)		8,5 (1,9)	8,2 (1,7)		
Stężenie kalprotektyny, średnia (SD) [µg/g]		2428 (3805)	1342 (1595)		
Umiejscowienie zmian chorobowych (n (%))	Odbytlica i esica		5 (11,6)	1 (2,6)	
	Postać lewostronna		10 (23,3)	15 (39,5)	
	Postać rozległa		6 (14,0)	5 (13,2)	
	Cała okrężnica		22 (51,2)	17 (44,7)	
Leczenie wspomagające, n (%)	Jedynie glikokortykosteroidy		21 (48,8)	16 (42,1)	
	Jedynie leki immunosupresyjne		2 (4,7)	6 (15,8)	
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne		5 (11,6)	7 (18,4)	
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne niestosowane		15 (34,9)	9 (23,7)	
Ekwiwalent dawki prednizonu, mediana (zakres) [mg]/N		20,0 (2,5; 156,3 [^])	15,0 (5,0; 30,0)		
Rodzaj niepowodzenia leczenia inhibitorem TNF-alfa, n (%)	Niewystarczająca odpowiedź		16 (37,2)	19 (50,0)	
	Utrata odpowiedzi		16 (37,2)	13 (34,2)	
	Nietolerancja		11 (25,6)	6 (15,8)	
INTERWENCJA					
Indukcja remisji:					

GEMINI I (Feagan 2017, Feagan 2017a, Feagan 2013, EMA 2014, Lam 2014, CSR 2014, Takeda 2016 [62, 65, 67, 69, 61])

Interwencja badana (kohorta 1 (faza zaślepienia), kohorta 2 (faza niezaślepienia)): wedolizumab w dawce 300 mg i.v. w tygodniu 0. oraz 2. – ocena po 6 tygodniach.

Interwencja kontrolna (kohorta 1): placebo i.v. w tygodniu 0. oraz 2. – ocena po 6 tygodniach.

Leczenie podtrzymujące^{###} (od 6. do 50. tygodnia):

Interwencja badana: wedolizumab w dawce 300 mg i.v. co 8 tygodni (placebo podawane co drugą dawkę WED., dla zachowania zaślepienia);

Interwencja kontrolna: placebo i.v. co 4 tygodnie;

Chorzy, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej na leczenie wedolizumabem w 6. tygodniu otrzymywali dalej wedolizumab (300 mg co 4 tygodnie), natomiast chorzy przyjmujący placebo z kohorty 1, kontynuowali terapię placebo przez cały okres obserwacji (52 tygodnie).

Leczenie wspomagające: podawane doustnie aminosalicylany, glikokortykosteroidy (w maksymalnej dawce 30 mg/dobę prednizonu lub jego ekwiwalentu) oraz 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. Dawkę aminosalicylanów oraz leków immunosupresyjnych utrzymywano na stałym poziomie w fazie indukcji oraz leczenia podtrzymującego, dawki glikokortykosteroidów zmniejszano po 6. tygodniu zgodnie z zaplanowanym schematem u chorych wykazujących odpowiedź kliniczną na leczenie wedolizumabem. Chorzy, którzy nie uzyskali odpowiedzi w 6. tygodniu, rozpoczęli redukcję dawek kortykosteroidów od kolejnej wizyty, od momentu uzyskania odpowiedzi na leczenie. Redukcja dawek była następująca:

- ⊗ prednizon > 10 mg/dzień (lub ekwiwalent) – redukcja o 5 mg/tydzień do uzyskania 10 mg/dzień;
- ⊗ prednizon ≤ 10 mg/dzień (lub ekwiwalent) lub jeśli uzyskano dawkę 10 mg/dzień (lub ekwiwalent) – redukcja o 2,5 mg/tydzień aż do całkowitego odstawienia leczenia.

Jeśli chory nie tolerował redukcji dawki kortykosteroidów i występował u niego nawrót objawów klinicznych, dawka kortykosteroidów mogła zostać zwiększona do dawki początkowej stosowanej w czasie indukcji (nie przekraczano dawki początkowej). U takich chorych, w czasie 2 tygodni ponownie próbowano zmniejszyć dawkę.

W ośrodkach zlokalizowanych w USA leki immunosupresyjne podawano jedynie w fazie indukcji (kohorta 1) lub zaniechano ich podawania w czasie kwalifikacji (kohorta 2).

W czasie trwania fazy indukcji leczenie wspomagające co najmniej jednym lekiem otrzymywało 136/149 (91,3%) chorych z grupy PLC oraz 198/225 (88,0%) z grupy WED, w tym wśród chorych otrzymujących PLC i WED pochodne kwasu 5-aminosalicylowego otrzymywało odpowiednio 118 (79,2%) i 158 (70,2%), kortykosteroidy 80 (53,7%) i 122 (54,2%), leki immunosupresyjne (merkaptopurynę, azatioprynę lub metotreksat) 38 (25,5%) i 74 (32,9%). Dodatkowo 22% wszystkich chorych leczonych w ramach indukcji otrzymywało leczenie niezwiązane bezpośrednio z WZJG, ale np. z chorobą wrzodową lub refluksem żołądkowo-przełykowym.

W czasie trwania fazy leczenia podtrzymującego leczenie wspomagające co najmniej jednym lekiem otrzymywało w grupach leczonych PLC lub WED odpowiednio 119/126 (94,4%) i 109/122 (89,3%), w tym pochodne kwasu 5-aminosalicylowego otrzymywało odpowiednio 97 (77,0%) i 85 (69,7%), leki immunosupresyjne (azatioprynę, merkaptopurynę lub metotreksat) otrzymywało odpowiednio 42 (33,3%) i 39 (32,0%), kortykosteroidy otrzymywało odpowiednio 79/126 (62,7%) i 73 (59,8%). Dodatkowo chorzy mogli otrzymywać leczenie niezwiązane bezpośrednio z WZJG, w tym najczęściej leki przeciwbólowe oraz przeciwgorączkowe.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

Indukcja remisji

- ⊗ jakość życia;
- ⊗ odpowiedź kliniczna;
- ⊗ remisja kliniczna;
- ⊗ wygojenie błony śluzowej;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Leczenie podtrzymujące:

- ⊗ jakość życia;
- ⊗ remisja kliniczna;
- ⊗ trwała remisja kliniczna;
- ⊗ remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- ⊗ trwała odpowiedź kliniczna;
- ⊗ wygojenie błony śluzowej;
- ⊗ profil bezpieczeństwa (ogółem i w podgrupach).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

GEMINI I (Feagan 2017, Feagan 2017a, Feagan 2013, EMA 2014, Lam 2014, CSR 2014, Takeda 2016 [62, 65, 67, 69, 61])

* punkty końcowe niespełniające kryteriów włączenia do porównania pośredniego lub oceniane w populacji innej niż docelowa (z wyjątkiem oceny jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa).

* niepowodzenie leczenia kortykosteroidami definiowano jako 1) utrzymujące się objawy aktywnej choroby, mimo zastosowania co najmniej raz 4-tygodniowego leczenia indukcyjnego ekwiwalentem dawki prednizonu równym 30 mg/dobę przyjmowanym doustnie przez 2 tygodnie lub dożylnie przez 1 tydzień, 2) dwie nieudane próby zmniejszenia dawki doustnych kortykosteroidów do dawki 10 mg ekwiwalentu prednizonu, 3) nietolerancja kortykosteroidów stwierdzona w wywiadzie (m.in. wystąpienie zespołu Cushinga, osteopenii, osteoporozy, hiperglikemii, bezsenności, zakażeń);

** niepowodzenie terapii lekami immunosupresyjnymi definiowano jako 1) utrzymujące się objawy aktywnej choroby, mimo zastosowania co najmniej raz 8-tygodniowej terapii doustną azatiopryną ($\geq 1,5$ mg/kg) albo 6-merkaptopuryną ($\geq 0,75$ mg/kg), 2) nietolerancja co najmniej jednego leku immunosupresyjnego stwierdzona w wywiadzie (m.in. wystąpienie nudności, wymiotów, bólu brzucha, zapalenie trzustki, nieprawidłowości w wynikach badania czynności wątroby, limfopenia, mutacje genu metylotransferazy tiopuryny, zakażenia);

*** niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa definiowano jako 1) utrzymujące się objawy aktywnej choroby, mimo zastosowania co najmniej raz 4-tygodniowej terapii indukcyjnej infliksymabem w podawaniu dożylnym w dawce 5 mg/kg (2 podania w odstępie co najmniej 2 tygodni), 2) nawrót objawów choroby w czasie leczenia podtrzymującego, 3) nietolerancja leczenia infliksymabem stwierdzona w wywiadzie (m.in. wystąpienie reakcji związanych z infuzją, demielinizacji, zastoinowej niewydolności serca, zakażenia);

podskala Mayo nie uwzględnia wyników badania endoskopowego, obejmuje zakres 0-9 punktów; wyższy wynik oznacza większą aktywność choroby;

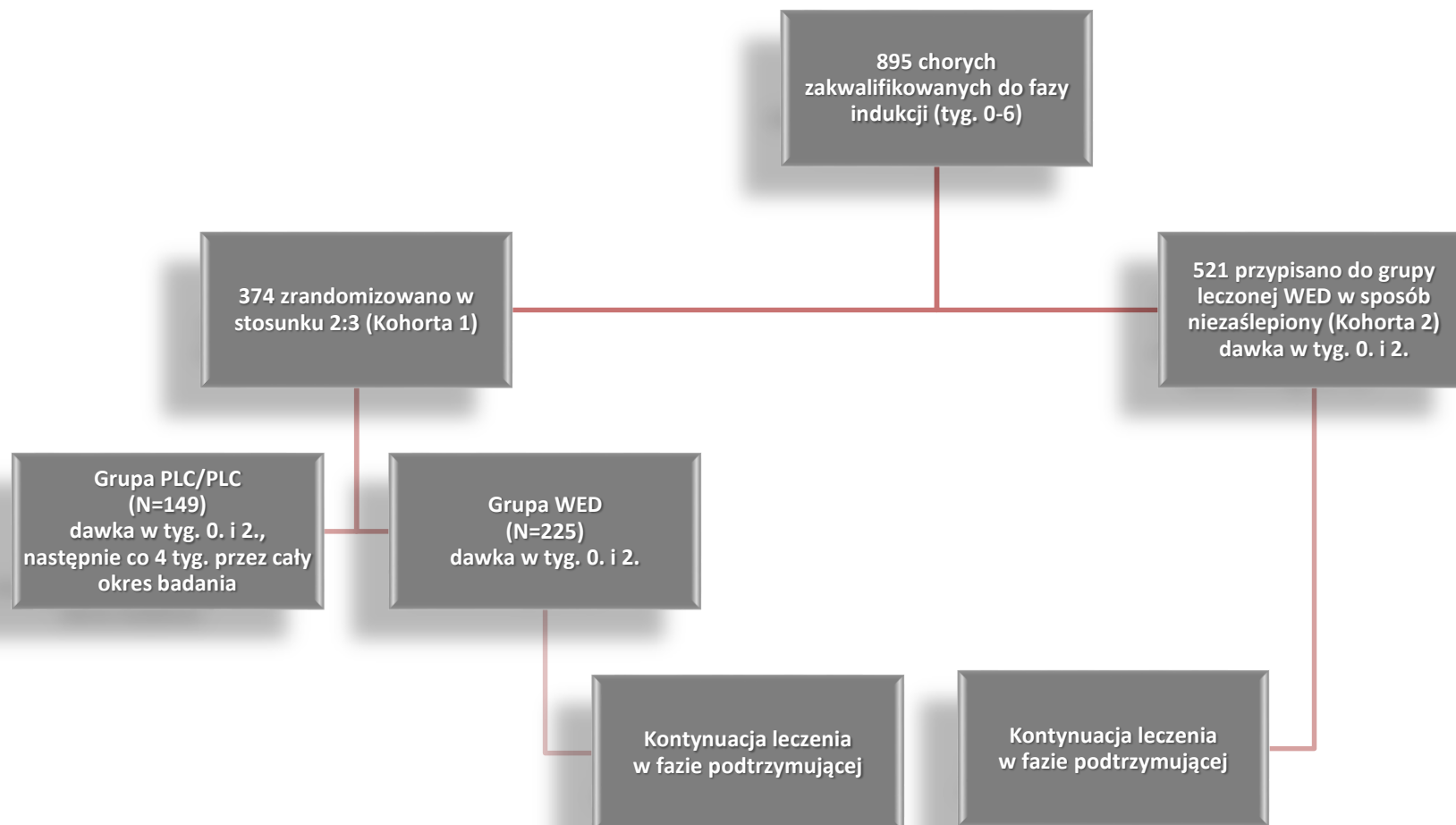
kwestionariusz oceny jakości życia w WZJG, skala od 0-224, wyższy wynik świadczy o wyższej jakości życia;

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

^prawdopodobnie podano błędną wartość

Tabela
Schemat przydziału chorych do grup w badaniu GEMINI I – indukcja remisji

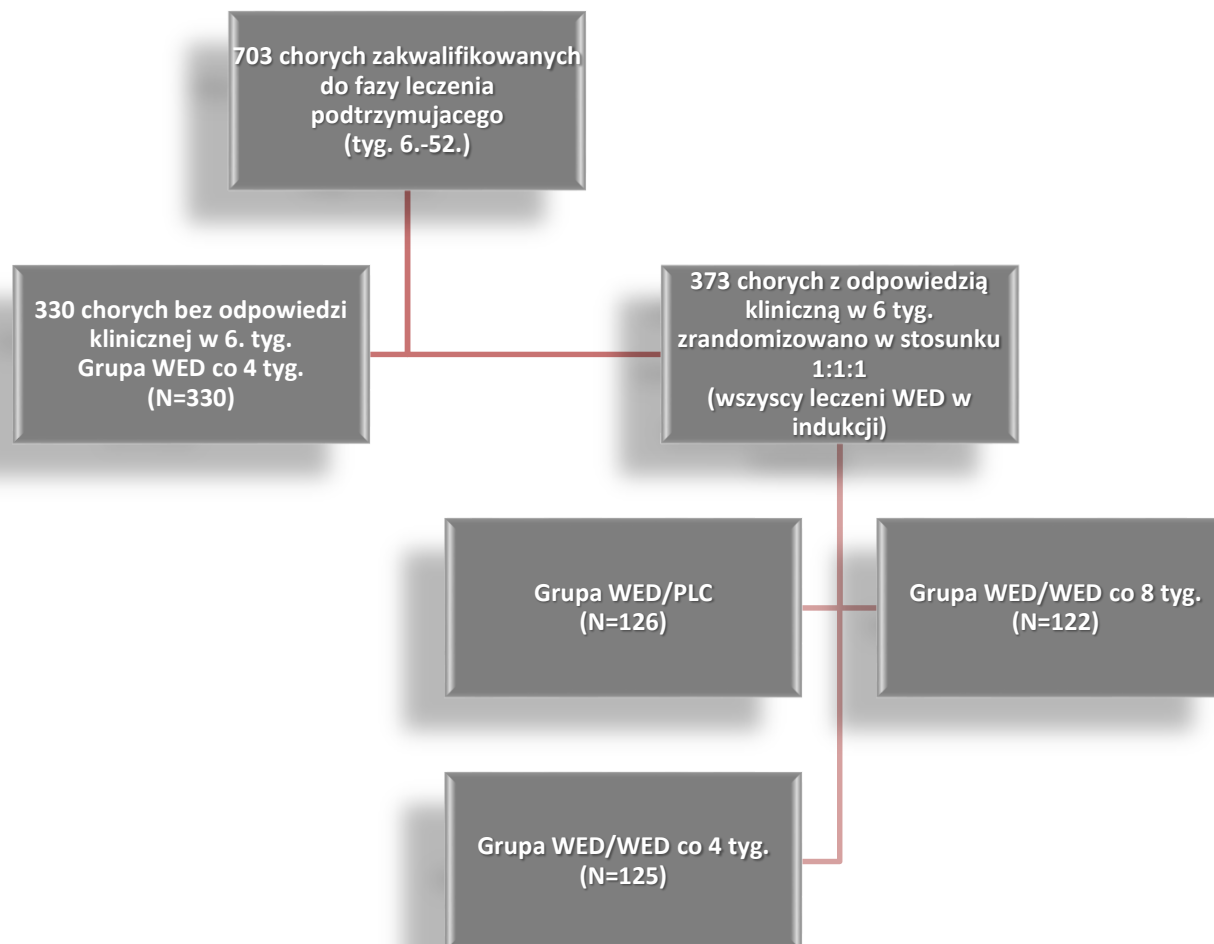
112



Tabela

113

Schemat przydziału chorych do grup w badaniu *GEMINI I* – leczenie podtrzymujące



7.4.2. ACT I

ACT I (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009 [84, 85])			
METODYKA			
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepiione, wieloośrodkowe (w analizie nie uwzględniono wyników dla grupy leczonej infliksymabem w dawce 10 mg/kg)</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, chorych włączonych do badania w okresie od marca 2002 do marca 2005 randomizowano w proporcji 1:1:1 do grup otrzymujących infliksymab w dawce 5 mg/kg, w dawce 10 mg/kg lub placebo. Randomizację przeprowadzono centralnie, dynamicznie przypisując chorych do wybranego leczenia, z uwzględnieniem czynników stratyfikujących obejmujących badany ośrodek oraz występowanie steroidooporności;</p> <p>Zaślepienie: podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: brak danych;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 96 (39,7%) z 242 chorych, w tym 57 (47,1%) z grupy przyjmującej placebo oraz 39 (32,2%) z grupy chorych otrzymujących infliksymab w dawce 5 mg/kg. Wystąpienie zdarzeń niepożądanych było powodem przerwania udziału w badaniu u 11 (9,1%) chorych z grupy otrzymującej placebo oraz 10 (8,3%) z grupy otrzymującej infliksymab w dawce 5 mg/kg;</p> <p>Skala Jadad: 4/5 (odjęto 1 punkt za brak opisu metody zaślepienia);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono u chorych, których poddano randomizacji oraz którym podano co najmniej 1 dawkę leku;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Centocor oraz Schering Plough;</p> <p>Liczba ośrodków: 62;</p> <p>Okres obserwacji: 54 tygodnie;</p> <p>Analiza statystyczna: $p \leq 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>			
POPULACJA			
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ potwierdzona endoskopowo aktywna postać WZJG; <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wynik w skali Mayo 6-12 punktów, ocena endoskopowa ≥ 2 mimo równoczesnego leczenia kortykosteroidami w monoterapii lub w skojarzeniu z azatiopryną lub merkaptopuryną albo brak odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami w ciągu 18 miesięcy poprzedzających włączenie do badania lub nietolerancja tego leczenia bądź brak odpowiedzi na leczenie azatiopryną i 6-merkaptopuryną w ciągu 5 lat poprzedzających włączenie do badania lub nietolerancja tego leczenia. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ pozytywny wynik próby tuberkulinowej; ⊗ rozpoznane nieokreślone zapalenie jelita grubego lub choroba Leśniowskiego-Crohna; ⊗ wyniki badań sugerujące chorobę Leśniowskiego-Crohna (przetoka, ziarniaki w biopsji); ⊗ miejscowe (doodbytnicze) stosowanie kortykosteroidów lub leków zawierających aminosalicylany w ciągu 2 tygodni poprzedzających kwalifikację do badania; ⊗ wcześniejsze stosowanie infliksymabu lub innych inhibitorów TNF-alfa; ⊗ dożylne przyjmowanie kortykosteroidów w ciągu 2 tygodni poprzedzających włączenie do badania; ⊗ wysokie prawdopodobieństwo konieczności przeprowadzenia zabiegu kolektomii w ciągu kolejnych 12 tygodni od chwili włączenia do badania. 			
Dane demograficzne			
Parametr	INF 5 mg/kg	INF 10 mg/kg	PLC
Liczba chorych	121	122	121
Mężczyźni, n (%)	78 (64,5)	72 (59,0)	72 (59,5)
Rasa biała, n (%)	116 (95,9)	113 (92,6)	111 (91,7)
Wiek, średnia (SD) [lata]	42,4 (14,3)	41,8 (14,9)	41,4 (13,7)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	80,0 (17,8)	76,9 (17,1)	76,8 (16,2)

ACT I (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009 [84, 85])				
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		5,9 (5,4)	8,4 (8,1)	6,2 (5,9)
Ocena w skali Mayo, średnia (SD)		8,5 (1,7)	8,4 (1,4)	8,4 (1,8)
Stężenie CRP	Podwyższone stężenie, n (%) / N	78 (65,0) / 120	81 (66,9) / 121	74 (62,2) / 119
	Średnia (SD) [mg/dl] / N	1,4 (1,9) / 120	1,6 (2,3) / 121	1,7 (2,7) / 119
Umiejscowienie zmian chorobowych	Postać lewostronna, n (%) / N	63 (52,9) / 119	67 (55,4) / 121	66 (55,0) / 120
	Postać rozległa, n (%) / N	56 (47,1) / 119	54 (44,6) / 121	54 (45,0) / 120
Leczenie wspomagające, n (%)	Kortykosteroidy	70 (57,9)	73 (59,8)	79 (65,3)
	Kortykosteroidy w dawce ≥ 20 mg/dobę	45 (37,2)	46 (37,7)	54 (44,6)
	Aminosalicylany	82 (67,8)	86 (70,5)	85 (70,2)
	Leki immunosupresyjne ogółem	66 (54,5)	59 (48,4)	53 (43,8)
	Azatiopryna	45 (37,2)	44 (36,1)	36 (29,8)
	6-merkaptopuryna	21 (17,4)	15 (12,3)	17 (14,0)
Steroidooporność, n (%)		36 (29,8)	38 (31,1)	38 (31,4)
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)		2 (1,7)	3 (2,5)	7 (5,8)
Palenie tytoniu (w przeszłości), n (%)		54 (44,6)	53 (43,4)	54 (44,6)
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: infliksymab (Remicade®) 5 mg/kg i.v. w 0., 2. oraz 6 tygodniu., a następnie co 8 tygodni tj. w tygodniu 14., 22., 30., 38. oraz 46.</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo i.v. w 0., 2. oraz 6 tygodniu a następnie co 8 tygodni tj. w tygodniu 14., 22., 30., 38. oraz 46.</p> <p>Średnia czasu leczenia wynosiła 34,8 tygodnia w grupie INF oraz 24,2 w grupie PLC.</p> <p>Leczenie wspomagające: dozwolone pod warunkiem zachowania stałej dawki leku, za wyjątkiem leczenia kortykosteroidami, których dawkę po 8 tygodniach od rozpoczęcia badania zredukowano o 5 mg/tydzień, aż do osiągnięcia dawki 20 mg/dobę, po czym zmniejszono tempo redukcji do 2,5 mg/tydzień do momentu całkowitego zaprzestania dawkowania.</p> <p>Chorzy, którzy przerwali badanie przez 54. tygodniem mieli możliwość uczestniczyć w długoterminowym badaniu oceniającym bezpieczeństwo (badanie <i>RESULTS-UC</i>). W przypadku chorych, którzy zakończyli badanie przed czasem, a nie uczestniczyli w badaniu <i>RESULTS-UC</i>, zebrane dane przeanalizowano w sposób retrospektywny.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <p><u>Indukcja remisji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ odpowiedź kliniczna; ⊗ remisja kliniczna; ⊗ wygojenie błony śluzowej. <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jakość życia; ⊗ remisja kliniczna; ⊗ trwała remisja kliniczna; ⊗ remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów; ⊗ trwała odpowiedź kliniczna; ⊗ wygojenie błony śluzowej; ⊗ profil bezpieczeństwa; <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe niespełniające kryteriów włączenia do porównania pośredniego. 				

7.4.3. ACT II

ACT II (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009 [84, 85])			
METODYKA			
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (w analizie nie uwzględniono wyników dla grupy leczonej infliksymabem w dawce 10 mg/kg)</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, chorych włączonych do badania w okresie od marca 2002 do marca 2005 randomizowano w proporcji 1:1 do grup otrzymujących infliksymab w dawce 5 mg/kg, w dawce 10 mg/kg albo placebo. Randomizację przeprowadzono centralnie, dynamicznie przypisując chorych do wybranego leczenia, z uwzględnieniem czynników stratyfikujących obejmujących badany ośrodek oraz występowanie steroidooporności.</p> <p>Zaślepienie: podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: brak danych;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 74 (30,3%) z 244 chorych, w tym 50 (40,7%) z grupy przyjmującej placebo oraz 24 (19,8%) z grupy chorych otrzymujących infliksymab w dawce 5 mg/kg. Wystąpienie zdarzeń niepożądanych było powodem przerwania udziału w badaniu u 12 (9,8%) chorych z grupy otrzymującej placebo oraz 2 (1,7%) z grupy otrzymującej infliksymab w dawce 5 mg/kg.</p> <p>Skala Jadad: 4/5 (odjęto 1 punkt za brak opisu metody zaślepienia);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono u chorych, których poddano randomizacji oraz którym podano co najmniej 1 dawkę leku;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Centocor oraz Schering Plough;</p> <p>Liczba ośrodków: 55;</p> <p>Okres obserwacji: 30 tygodni (54 tygodnie wliczając badanie przedłużone oceniające bezpieczeństwo);</p> <p>Analiza statystyczna: $p \leq 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>			
POPULACJA			
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ potwierdzona endoskopowo aktywna postać WZJG; ⊗ wynik w skali Mayo 6-12 punktów, ocena endoskopowa ≥ 2 mimo równoczesnego leczenia kortykosteroidami w monoterapii lub w skojarzeniu z azatiopryną lub merkaptopuryną lub lekami zawierającymi aminosalicylany; <ul style="list-style-type: none"> ⊗ brak odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami w ciągu 18 miesięcy poprzedzających włączenie do badania lub nietolerancja tego leczenia, brak odpowiedzi na leczenie azatiopryną i 6-merkaptopuryną w ciągu 5 lat poprzedzających włączenie do badania lub nietolerancja tego leczenia bądź brak odpowiedzi na terapię lekami zawierającymi aminosalicylany w ciągu 18 miesięcy poprzedzających włączenie do badania lub nietolerancja tego leczenia; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ pozytywny wynik próby tuberkulinowej; ⊗ rozpoznane nieokreślone zapalenie jelita grubego lub choroba Leśniowskiego-Crohna; ⊗ wyniki badań sugerujące chorobę Leśniowskiego-Crohna (przetoka, ziarniniaki w biopsji); ⊗ miejscowe (doodbytnicze) stosowanie kortykosteroidów lub leków zawierających aminosalicylany w ciągu 2 tygodni poprzedzających kwalifikację do badania; ⊗ wcześniejsze stosowanie infliksymabu lub inhibitorów TNF-alfa; ⊗ dożylne przyjmowanie kortykosteroidów w ciągu 2 tygodni poprzedzających włączenie do badania; ⊗ wysokie prawdopodobieństwo konieczności przeprowadzenia zabiegu kolektomii w ciągu kolejnych 12 tygodni od chwili włączenia do badania. 			
Dane demograficzne			
Parametr	INF 5 mg/kg	INF 10 mg/kg	PLC
Liczba chorych	121	120	123
Mężczyźni, n (%)	76 (62,8)	68 (56,7)	71 (57,7)
Rasa biała, n (%)	116 (95,9)	111 (92,5)	117 (95,1)

ACT II (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009 [84, 85])				
Wiek, średnia (SD) [lata]		40,5 (13,1)	40,3 (13,3)	39,3 (13,5)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		78,4 (17,8)	79,6 (20,6)	76,1 (17,4)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		6,7 (5,3)	6,5 (5,8)	6,5 (6,7)
Ocena w skali Mayo, średnia (SD)		8,3 (1,5)	8,3 (1,6)	8,5 (1,5)
Stężenie CRP	Podwyższone stężenie, n (%) / N	76 (63,3) / 120	64 (53,8) / 119	72 (59,5) / 121
	Średnia (SD) [mg/dl] / N	1,3 (2,3) / 120	1,4 (2,2) / 119	1,6 (2,9) / 121
Umiejscowienie zmian chorobowych	Postać lewostronna, n (%) / N	70 (59,3) / 118	75 (62,5) / 120	70 (58,3) / 120
	Postać rozległa, n (%) / N	48 (40,7) / 118	45 (37,5) / 120	50 (41,7) / 120
Leczenie wspomagające, n (%)	Kortykosteroidy	60 (49,6)	66 (55,0)	60 (48,8)
	Kortykosteroidy w dawce \geq 20 mg/dobę	40 (33,1)	47 (39,2)	43 (35,0)
	Aminosalicylany	92 (76,0)	91 (75,8)	89 (72,4)
	Leki immunosupresyjne ogółem	52 (43,0)	50 (41,7)	54 (43,9)
	Azatiopryna	41 (33,9)	37 (30,8)	35 (28,5)
	6-merkaptopuryna	11 (9,1)	13 (10,8)	19 (15,4)
Steroidooporność, n (%)		35 (28,9)	34 (28,3)	36 (29,3)
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)		8 (6,6)	6 (5,0)	6 (4,9)
Palenie tytoniu (w przeszłości), n (%)		48 (39,7)	51 (42,5)	54 (43,9)
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: infliksymab (Remicade®) 5 mg/kg i.v. w 0., 2. oraz 6 tygodniu, a następnie w tygodniu 14. oraz 22.</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo i.v. w 0., 2. oraz 6 tygodniu a następnie w tygodniu 14 oraz 22.</p> <p>Leczenie wspomagające: dozwolone pod warunkiem zachowania stałej dawki leku, za wyjątkiem leczenia kortykosteroidami, których dawkę po 8 tygodniach od rozpoczęcia badania zredukowano o 5 mg/tydzień, aż do osiągnięcia dawki 20 mg/dobę, po czym zmniejszono tempo redukcji do 2,5 mg/tydzień do momentu całkowitego zaprzestania dawkowania.</p> <p>Chorych, którzy ukończyli trwające 30 tygodni badanie główne, włączono do przedłużonej fazy badania, jeśli w opinii badacza spodziewane były dalsze korzyści z kontynuacji terapii. Chorych obserwowano do 54. tygodnia. Chorzy, którzy przegrali badanie przez upływem 54. tygodnia, mieli możliwość uczestniczyć w długoterminowym badaniu oceniającym bezpieczeństwo (RESULTS-UC). W przypadku chorych, którzy zakończyli badanie przed czasem, a nie uczestniczyli w badaniu RESULTS-UC, zebrane dane przeanalizowano w sposób retrospektywny.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <p><u>Indukcja remisji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ odpowiedź kliniczna; ⊗ remisja kliniczna; ⊗ wygojenie błony śluzowej; <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ profil bezpieczeństwa; <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe niespełniające kryteriów włączenia do porównania pośredniego. 				

7.4.4. Kobayashi 2016

Kobayashi 2016 [83]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe

Opis metody randomizacji: tak, chorych włączonych do badania w okresie od lipca 2006 do grudnia 2008 randomizowano w proporcji 1:1 do grup otrzymujących infliksymab w dawce 5 mg/kg albo placebo. Randomizację przeprowadzono centralnie, z wykorzystaniem generowanej komputerowo listy randomizacyjnej i procesu stratyfikacji z uwzględnieniem badanych ośrodków oraz zastosowania terapii towarzyszącej kortykosteroidami (ekwiwalent prednizonu równy 0 mg/dobę, < 20 mg/dobę lub ≥ 20 mg/dobę).

Zaślepienie: podwójne;

Opis metody zaślepienia: brak danych;

Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 67 (32,2%) z 208 chorych;

W ramach indukcji (do momentu oceny odpowiedzi klinicznej w 8. tygodniu) z 208 chorych utracono 37 (17,8%), w tym 15 (7,2%) z powodu zaostrzenia objawów WZJG, 11 (5,3%) z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego, 7 (3,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (1,9%) z powodu braku skuteczności terapii.

Wśród 145 chorych kontynuujących leczenie w tygodniach 14. oraz 22. utracono łącznie 28 uczestników (19,3%), w tym 16 (11,0%) z powodu zaostrzenia objawów WZJG, 5 (3,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (2,8%) z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego, 3 (2,1%) z powodu braku skuteczności.

W publikacji podano również informację, że z 26 chorych, którzy nie kontynuowali leczenia po stwierdzonym braku odpowiedzi klinicznej na leczenie utracono 2 (7,7%) chorych: 1 (3,8%) z powodu zaostrzenia WZJG oraz 1 (3,8%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu. Nie przedstawiono utraty chorych w podziale na grupę INF i PLC.

Skala Jadad: 4/5 (odjęto 1 punkt za brak opisu metody zaślepienia);

Wyniki dla populacji ITT: tak, chorych, którzy z powodu zaostrzenia WZJG (brak odpowiedzi lub utrata odpowiedzi) przerwali leczenie (w tym chorzy nieodpowiadający na leczenie w 8. tygodniu) lub których poddano kolektomii lub kolostomii traktowano jako uczestników, u których nie stwierdzono odpowiedzi klinicznej na leczenie ani wygojenia się błony śluzowej; dla chorych tych wynik w skali CAI po zabiegu traktowano jako wynik początkowy; w przypadku chorych, którzy nie ukończyli badania z innych powodów, wykorzystano wyniki dostępne w czasie ostatniej obserwacji.

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Mitsubishi Tanabe Pharma Corp.;

Liczba ośrodków: 67 (Japonia);

Okres obserwacji: 38 tygodni dla chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie po 8 tygodniach od włączenia do badania, 16 tygodni od ostatniego podania dla tych chorych, u których nie stwierdzono odpowiedzi klinicznej na leczenie oraz chorych, którzy przedwcześnie zakończyli udział w badaniu;

Analiza statystyczna: $p \leq 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ aktywna postać WZJG;
- ⊗ wynik w skali Mayo 6-12 punktów, ocena endoskopowa ≥2;
- ⊗ niestwierdzone oznaki gruźlicy;
- ⊗ potwierdzone wystąpienie co najmniej jednego niepowodzenia wcześniejszego leczenia:
 - brak odpowiedzi na terapię azatiopryną i 6-merkaptopuryną rozpoczętą co najmniej 12 tygodni przed włączeniem do badania oraz zachowanie stałej dawki leku przez co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania;
 - brak odpowiedzi na terapię azatiopryną i 6-merkaptopuryną trwającą co najmniej 12 tygodni w ciągu 5 lat poprzedzających włączenie do badania;
 - nietolerancja leczenia azatiopryną i 6-merkaptopuryną w ciągu 5 lat poprzedzających włączenie do badania;
 - steroidooporność (brak odpowiedzi na doustne kortykosteroidy podawane co najmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania w dawce co najmniej 20 mg/dobę i stosowane w stałej dawce, steroidozależność (brak odpowiedzi na kortykosteroidy (ekwiwalent prednizonu co najmniej 40

Kobayashi 2016 [83]

mg/dobę podawane co najmniej przez 2 tygodnie doustnie lub co najmniej tydzień dożylnie) lub wystąpienie nietolerancji na leki steroidowe w ciągu 18 miesięcy przed włączeniem do badania.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ zabiegi chirurgiczne jelita w ostatnim czasie;
- ⊗ powikłania jelitowe np. zwężenie jelita, przetoka, dysplazja;
- ⊗ stosowanie leków biologicznych, metotreksatu, inhibitorów kalcyneuryny;
- ⊗ zabieg cytaferazy w ciągu 18 miesięcy poprzedzających włączenie do badania;
- ⊗ ciężkie stany chorobowe, np. przewlekła niewydolność serca, utajone choroby zakaźne (np. wirusowe zapalenie wątroby typu C, zakażenie wirusem niedoboru odporności) lub inne przewlekłe choroby zakaźne.

Dane demograficzne

Parametr	INF	PLC
Liczba chorych	104	104
Mężczyźni, n (%)	66 (63,5)	67 (64,4)
Wiek, średnia (SD) [lata]	40 (12,7)	37,8 (12,9)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	57,6 (12,7)	60,3 (11,6)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	8,1 (7,2)	7,1 (6,6)
Ocena w skali Mayo, średnia (SD)	8,6 (1,4)	8,5 (1,4)
Ocena aktywności choroby (CAI), średnia (SD)	8,4 (2,6)	8,2 (2,4)
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/dl]	1,0 (1,5)	0,7 (1,1)
Stężenie albumin, średnia (SD) [g/dl]	3,9 (0,4)	3,9 (0,4)
Umiejscowienie zmian chorobowych, n (%)	Postać lewostronna	21 (20,2)
	Postać rozległa	83 (79,8)
Leczenie wspomagające, n (%)	Doustne kortykosteroidy	68 (65,4)
	Doustne aminosalicylany	77 (74,0)
	Leki immunomodulujące ogółem	50 (48,1)
	Azatiopryna	38 (36,5)
	6-merkaptopuryna	12 (11,5)
Steroidooporność, n (%)		20 (19,2)
Steroidozależność, n (%)		44 (42,3)
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)		9 (8,7)

INTERWENCJA

Interwencja badana: infliksymab 5 mg/kg i.v. w 0., 2. oraz 6 tygodniu. Chorzy wykazujący odpowiedź kliniczną w tygodniu 8. kontynuowali leczenie w tygodniu 14. oraz 22.

Interwencja kontrolna: placebo i.v. w 0., 2. oraz 6 tygodniu. Chorzy wykazujący odpowiedź kliniczną w tygodniu 8. kontynuowali leczenie w tygodniu 14. oraz 22.

Chorzy, u których w 8. tygodniu nie odnotowano odpowiedzi klinicznej, nie kontynuowali leczenia INF ani PLC. Chorych tych obserwowano do 16 tygodni po podaniu ostatniej dawki leku.

Leczenie wspomagające:

- ⊗ podawanie stałej dawki leków kortykosteroidowych, rozpoczęte co najmniej 2 tygodnie przed wykonaniem badania endoskopowego poprzedzającego włączenie do badania, podawanie stałej dawki aminosalicylanów, rozpoczęte co najmniej 3 tygodnie przed włączeniem do badania, podawanie azatiopryny i 6-merkaptopuryny w stałej dawce przez co najmniej 4 tygodnie włączeniem do badania, rozpoczęte co najmniej 12 tygodni przed włączeniem do badania;
- ⊗ po włączeniu do badania: leczenie towarzyszące utrzymywano w stałej dawce przez cały czas trwania badania, z wyjątkiem kortykosteroidów, których dawkę po 8 tygodniach od rozpoczęcia badania redukowano

Kobayashi 2016 [83]

o 5 mg/ tydzień, aż do osiągnięcia dawki 20 mg/dobę, po czym zmniejszono tempo redukcji do 2,5 mg/tydzień.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

Indukcja remisji

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

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe niespełniające kryteriów włączenia do porównania pośredniego.

7.4.5. Jiang 2015

Jiang 2015 [82]			
METODYKA			
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, jednośrodkowe (w analizie nie uwzględniono wyników dla grupy leczonej infliksymabem w dawce 3,5 mg/kg)</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, chorych włączonych do badania od grudnia 2008 r. do grudnia 2013 r. randomizowano w proporcji 1:1:1 do grup otrzymujących odpowiednio infliksymab w dawce 3,5 mg/kg, 5 mg/kg lub placebo. Randomizację przeprowadzono centralnie, dynamicznie przypisując chorych do wybranego leczenia, z uwzględnieniem czynników stratyfikujących obejmujących badany ośrodek oraz występowanie steroidooporności.</p> <p>Zaślepienie: podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: brak danych;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 26 (31,7%) z 82 chorych, w tym 19 (46,3%) z grupy chorych otrzymujących placebo oraz 7 (17,1%) z grupy otrzymującej infliksymab w dawce 5 mg/kg. Wystąpienie zdarzeń niepożądanych było powodem przerwania udziału w badaniu u 2 (4,9%) chorych w grupie otrzymującej placebo oraz 1 (2,4%) w grupie otrzymującej infliksymab w dawce 5 mg/kg.</p> <p>Skala Jadad: 4/5, odjęto 1 punkt za brak opisu metody zaślepienia;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: brak danych;</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (Chiny);</p> <p>Okres obserwacji: 30 tygodni;</p> <p>Analiza statystyczna: $p \leq 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>			
POPULACJA			
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek 18-65 lat; ⊗ aktywna postać WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rozpoznana na podstawie badania endoskopowego z biopsją, wykonanego na tydzień przed rozpoczęciem leczenia; ⊗ wynik w skali Mayo 6-12 punktów, ocena endoskopowa ≥ 2 mimo równoczesnego leczenia kortykosteroidami w monoterapii lub w połączeniu z azatiopryną oraz leków zawierających aminosalicylany. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ choroba Leśniowskiego-Crohna lub nieokreślone zapalenie okrężnicy (ang. <i>indeterminate colitis</i>); ⊗ zakażenia (aktywne, przewlekłe lub nawracające), szczególnie gruźlica, zapalenie wątroby typu B; ⊗ zastoinowa niewydolność serca; ⊗ wiek < 18 lat; ⊗ ciąża; ⊗ nadwrażliwość na białka mysie; ⊗ demielinizacyjna choroba układu nerwowego; ⊗ nowotwór złośliwy (obecny lub w wywiadzie); ⊗ WZJG o ciężkim nasileniu, wymagające dożylnego podania kortykosteroidów; ⊗ leczenie miejscowe (doodbytnicze) kortykosteroidami lub oraz lekami zawierającymi aminosalicylany w ciągu 2 tygodni poprzedzających kwalifikację do badania; ⊗ przyjmowanie infliksymabu lub innych inhibitorów TNF-alfa w wywiadzie; ⊗ brak odpowiedzi klinicznej na leczenie kortykosteroidami lub lekami zawierającymi aminosalicylany w ciągu 18 miesięcy poprzedzających włączenie do badania lub nietolerancja takiego leczenia; ⊗ brak odpowiedzi klinicznej na leczenie azatiopryną, merkaptopuryną w ciągu 5 lat poprzedzających włączenie do badania lub nietolerancja takiego leczenia; ⊗ zapalenie okrężnicy wywołane cytomegalowirusem. 			
Dane demograficzne			
Parametr	INF 5 mg/kg	INF 3,5 mg/kg	PLC
Liczba chorych	41	41	41

Jiang 2015 [82]				
Mężczyźni, n (%)		26 (63,4)	24 (58,5)	25 (61,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]		34,3 (14,3)	34,1 (13,8)	34,5 (14,9)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		62,8 (14,9)	63,1 (13,6)	61,2 (15,7)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		4,4 (2,8)	4,3 (2,5)	4,4 (2,6)
Stopień nasilenia choroby, n (%)	Umiarkowany	15 (36,6)	17 (41,5)	16 (39,0)
	Ciężki	26 (63,4)	24 (58,5)	25 (61,0)
Umiejscowienie zmian chorobowych, n (%)	Postać lewostronna	16 (39,0)	15 (36,6)	17 (41,5)
	Cała okrężnica	25 (61,0)	26 (63,4)	24 (58,5)
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/l]		35,8 (22,6)	35,7 (16,1)	35,1 (17,8)
OB, średnia (SD) [mm/h]		44,2 (22,3)	46,2 (26,4)	45,7 (24,8)
Leczenie wspomagające, n (%)	Kortykosteroidy	22 (53,7)	22 (53,7)	21 (51,2)
	Kortykosteroidy w dawce \geq 20 mg/dobę	14 (34,1)	15 (36,6)	14 (34,1)
	Aminosalicylany	34 (82,9)	36 (87,8)	35 (85,4)
	Leki immunosupresyjne (azatiopryna)	12 (29,3)	12 (29,3)	13 (31,7)
Steroidooporność, n (%)		12 (29,3)	11 (26,8)	12 (29,3)
Palenie tytoniu (obecnie lub w przeszłości), n (%)		13 (31,7)	12 (29,3)	13 (31,7)
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: infliksymab 5 mg/kg i.v. w 0., 2. oraz 6. tygodniu, a następnie w 14. oraz w 22. tygodniu.</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo i.v. w 0., 2. oraz 6. tygodniu, a następnie w 14. oraz w 22. tygodniu.</p> <p>Leczenie wspomagające: dozwolone pod warunkiem zachowania stałej dawki leku, za wyjątkiem leczenia kortykosteroidami, których dawkę po 8 tygodniach od rozpoczęcia badania zredukowano o 5 mg/ tydzień, aż do osiągnięcia dawki 20 mg/dobę, po czym zmniejszono tempo redukcji do 2,5 mg/tydzień.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <p><u>Indukcja remisji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ odpowiedź kliniczna; ⊗ remisja kliniczna; ⊗ wygojenie błony śluzowej. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe niespełniające kryteriów włączenia do porównania pośredniego. 				

7.4.6. Amiot 2016

Amiot 2016 [57]		
METODYKA		
<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe, kohortowe, otwarte</p> <p>Przydział chorych do grupy: chorzy włączani kolejno między czerwcem a wrześniem 2014 roku (rekrutację chorych przedłużono do grudnia 2014 roku) z grupy osób biorących udział w narodowym programie wczesnego dostępu do WED (fr. <i>Autorisation Temporaire d'Utilisation</i>);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 57 (19,4%) z 294 chorych (WZJG oraz ChLC)*, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 14 (4,8%) z 294 chorych utracono przed 6. tygodniem badania – 11 (3,7%) chorych z powodu kwalifikacji do zabiegu chirurgicznego wynikającego z nasilenia objawów lub powikłań, 2 (0,7%) chorych z powodu reakcji w miejscu infuzji oraz 1 (0,3%) chorego w wyniku rozpoznania gruźlicy, pomimo negatywnego wyniku w wywiadzie; ⊗ 4 (1,4%) z 280 chorych utracono w 6. tygodniu badania – u 3 (1,1%) chorych stwierdzono nawrót aktywności choroby, a 1 (0,4%) chorego utracono w wyniku przeprowadzenia się do innego kraju; ⊗ 4 (1,4%) z 276 chorych utracono przed ukończeniem 14. tygodnia badania – 3 (1,1%) chorych z powodu kwalifikacji do zabiegu chirurgicznego wynikającego z nasilenia objawów lub powikłań oraz 1 (0,4%) chorego z powodu ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego; ⊗ 35 (12,9%) z 272 chorych utracono w 14. tygodniu badania z powodu nieskuteczności terapii; <p>Skala NICE: 8/8;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC;</p> <p>Sponsor: badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych;</p> <p>Liczba ośrodków: 41 (Francja);</p> <p>Okres obserwacji: 14 tygodni (badania zaprojektowano do oceny WED podawanego łącznie przez 52 tygodnie);</p> <p>Analiza statystyczna: $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ aktywna postać WZJG lub ChLC; ⊗ wynik w skali Mayo ≥ 6 (albo w przypadku ChLC wynik w skali Harvey-Bradshaw > 4); ⊗ niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi na leczenie standardowe/terapię co najmniej 1 inhibitorem TNF-alfa lub nietolerancja tych terapii. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ rozpoznane nieokreślone zapalenie jelita grubego; ⊗ pozajelitowe objawy choroby bez stwierdzenia znaczącej aktywności zapalnej choroby jelit jako wskazanie do rozpoczęcia leczenia WED; ⊗ profilaktyka nawrotu pooperacyjnego u chorych na ChLC; ⊗ stomia; ⊗ ciąża lub karmienie piersią. 		
Dane demograficzne		
Parametr	WED	
	WZJG	ChLC
Liczba chorych	121	173
Mężczyźni, n (%)	67 (55,4)	64 (37,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]	42,8 (16,1)	37,3 (11,8)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	23,3 (4,6)	20,9 (3,9)
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)	5 (4,1)	44 (25,4)
Palenie tytoniu (w przeszłości), n (%)	37 (30,6)	85 (49,1)

Amiot 2016 [57]			
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		8,8 (7,1)	12,1 (7,6)
Wiek w momencie rozpoznania, średnia (SD)		24,6 (11,1)	34,2 (16,4)
Wiek w momencie rozpoznania, n (%)	≤16 r.ż.	10 (8,3)	40 (23,1)
	17-40 r.ż.	73 (60,3)	119 (68,8)
	>40 r.ż.	38 (31,4)	14 (8,1)
Występowanie nieswoistego zapalenia jelit w rodzinie, n (%)		9 (7,4)	19 (11,0)
Ocena w skali Mayo, średnia (SD)		8,3 (2,4)	n/d
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/dl]		19,5 (21,2)	29,8 (29,7)
Stężenie hemoglobiny, średnia (SD) [g/l]		11,9 (3,2)	12,2 (2,4)
Liczba białych krwinek, średnia (SD) [$\times 10^9/l$]**		7,73 (4,393)	9,33 (3,83)
Liczba płytek krwi, średnia (SD) [$10^9/l$]		353 (120)	349 (128)
Występowanie objawów pozajelitowych w wywiadzie, n (%)	Ogółem	18 (14,9)	37 (21,4)
	Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych	8 (6,6)	4 (2,3)
	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	6 (5,0)	17 (9,8)
Wcześniejsze stosowanie leczenia immunosupresyjnego, n (%)	Ogółem	115 (95,0)	169 (97,7)
	Analogi puryn	114 (94,2)	169 (97,7)
	Metotreksat	39 (32,2)	87 (50,3)
Wcześniejsze stosowanie inhibitora TNF-alfa, n (%)	Inhibitor TNF-alfa nie był stosowany	3 (2,5)	1 (0,6)
	1 inhibitor TNF-alfa	118 (97,5)	172 (99,4)
	≥ 1 inhibitor TNF-alfa	83 (68,6)	157 (90,8)
Umiejscowienie zmian chorobowych, n (%)	Odbytlica, E1	9 (7,4)	n/d
	Postać lewostronna, E2	29 (24,0)	n/d
	Postać rozległa, E3	83 (68,6)	n/d
Leczenie wspomagające, n (%)	Wyłącznie kortykosteroidy	41 (33,9)	59 (34,1)
	Wyłącznie leki immunomodulujące	14 (11,6)	26 (15,0)
	Kortykosteroidy oraz leki immunomodulujące	12 (9,9)	18 (10,4)
	Brak	54 (44,6)	71 (41,0)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: wedolizumab 300 mg i.v. w 0., 2., 6. tygodniu, następnie w dawce 300 mg i.v. co 8 tygodni do 52. tygodnia.</p> <p>W przypadku braku odpowiedzi na WED stwierdzonej w 10 lub 14 tygodniu, lekarz prowadzący mógł zoptymalizować dawkę WED do 300 mg co 4 tygodnie do 52. tygodnia.</p> <p>Leczenie wspomagające: dozwolone było stosowanie leków steroidowych i/lub leków immunomodulujących (azatiopryna w dawce ≥ 2 mg/kg/dobę, 6-merkaptopuryna w dawce $\geq 1,5$ mg/kg/dobę lub metotreksat i.v. lub s.c. w dawce 25 mg/tydzień). Regulowanie dawek leczenia wspomagającego nie było standaryzowane protokołem.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie: Indukcja remisji: * remisja kliniczna;</p>			

Amiot 2016 [57]

- ⊗ remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- ⊗ odpowiedź kliniczna;
- ⊗ odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- ⊗ zmiana wyniku w skali Mayo.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe niespełniające kryteriów włączenia do analizy (oceniane w grupie chorych na ChLC lub chorych ogółem – WZJG i ChLC).

*w publikacji nie podano utraty chorych w podziale na wskazanie (WZJG lub ChLC)

**w publikacji podano, iż średnia liczba białych krwinek wynosiła 7730 (SD=4393) x10⁹/l w grupie WZJG oraz 9326 (SD=3828) x10⁹/l w grupie ChLC, uznano, iż jest to błąd publikacji i średnie wartości parametru powinny wynosić jak w tabeli

7.4.7. Arijs 2016

Arijs 2016 [58]			
METODYKA			
<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, kliniczno-kontrolne, wieloramienne, jednośrodkowe, otwarte</p> <p>Przydział chorych do grup: do grupy WED włączano chorych z badania <i>GEMINI I</i> oraz <i>GEMINI LTS</i>, z ośrodka w Leuven w Belgii, u których przeprowadzono biopsje endoskopową. Do badania w ramach grup kontrolnych włączono chorych z WZJG otrzymujących INF oraz grupę osób zdrowych z prawidłowym stanem błony śluzowej jelit;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: nie podano informacji o utracie chorych, jednak można przypuszczać, że nie utracono chorych;</p> <p>Skala NOS (badanie kliniczno-kontrolne): Dobór próby: *; Porównywalność: *; Ekspozycja: **;</p> <p>Klasyfikacja AOTMI: III E;</p> <p>Sponsor: Fund for Scientific Research-Flanders oraz Belgian Inflammatory bowel disease Research and Development;</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (Belgia);</p> <p>Okres obserwacji: 52 tygodnie;</p> <p>Analiza statystyczna: $p \leq 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>			
POPULACJA*			
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> * udział w badaniu <i>GEMINI I</i> lub <i>GEMINI LTS</i> (oba badania zostały włączone do niniejszej analizy, a kryteria włączenia do obu badań zaprezentowano w załączniku xxx) – ośrodek w Leuven w Belgii; * dostępność wyników biopsji endoskopowej. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> * b/d. 			
Dane demograficzne			
Parametr	WED	INF	Osoby zdrowe**
Liczba chorych	41	23	12
Mężczyźni, n (%)	21 (51,2)	13 (56,5)	6 (50,0)
Wiek, mediana (rozstęp ćwiartkowy) [lata]	40,5 (32; 49,4)	41,3 (31,1; 49,6)	68,2 (59; 72,7)
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)	5 (12,2)	2 (8,7)	0 (0,0)
Czas trwania choroby, mediana (rozstęp ćwiartkowy) [lata]	10,2 (4,4; 14,6)	7,6 (2,8; 17,2)	n/d
Ocena w skali Mayo, mediana (rozstęp ćwiartkowy)	10 (8; 11)	10 (9; 10)	n/d
Ocena w podskali endoskopowej w skali Mayo, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n/d
	2-3	23 (100,0)	n/d
Ocena histologiczna w indeksie Geboesa, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n/d
	2-5	23 (100,0)	n/d
Umiejscowienie zmian chorobowych, n (%)	18 (43,9)	6 (26,1)	n/d
	23 (56,1)	17 (73,9)	n/d

Arijs 2016 [58]				
Leczenie wspomagające, n (%)	Aminosalicylany	29 (70,7)	18 (78,3)	n/d
	Kortykosteroidy	17 (41,5)	7 (30,4)	n/d
	Azatiopryna/6-merkaptopuryna	7 (17,1)	14 (60,9)	n/d
	Metotreksat	1 (2,4)	0 (0,0)	n/d
	Inhibitory TNF-alfa	0 (0,0)	0 (0,0)	n/d
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: wedolizumab (zgodnie z protokołem badania <i>GEMINI I</i> oraz <i>GEMINI LTS</i> – załącznik 7.4).</p> <p>Interwencja kontrolna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ infliksymab (nie podano informacji na temat schematu dawkowania); ⊗ brak leczenia (osoby zdrowe)**. <p>Leczenie wspomagające: stosowane były leki steroidowe, immunosupresyjne oraz aminosalicylany.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <p><u>Indukcja remisji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wygojenie błony śluzowej; ⊗ wyniki badania histologicznego (częstość występowania zmian w indeksie Geboesa). <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wygojenie błony śluzowej; ⊗ wyniki badania histologicznego (częstość występowania zmian w indeksie Geboesa). <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe niespełniające kryteriów włączenia do analizy. 				

*w publikacji nie przedstawiono kryteriów włączenia dla chorych z grup kontrolnych

**grupa chorych nieuwzględniona w analizie z powodu niespełnienia kryteriów włączenia

7.4.8. Baumgart 2016

Baumgart 2016 [59]			
METODYKA			
<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe, otwarte, porejstracyjne</p> <p>Przydział chorych do grup: chorzy włączani kolejno;</p> <p>Opis utraty chorych z badania*: z badania utracono łącznie 14 (12,2%) ze 115 chorych, w tym 5 (4,3%) z powodu braku skuteczności terapii, 3 (2,6%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 5 (4,3) z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (0,9%) z powodu brakujących danych;</p> <p>Skala NICE: 8/8;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC;</p> <p>Sponsor: brak zewnętrznych źródeł finansowania;</p> <p>Liczba ośrodków: 24 (7 ośrodków akademickich oraz 17 ośrodków zdrowia) w Niemczech;</p> <p>Okres obserwacji: 14 tygodni;</p> <p>Analiza statystyczna: opisowa, $p \leq 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>			
POPULACJA			
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek ≥ 18 lat; ⊗ aktywna postać WZJG lub ChLC; ⊗ wynik w częściowej skali Mayo > 4 (albo w przypadku ChLC wynik Harvey-Bradshaw index > 7); ⊗ kwalifikacja do leczenia wedolizumabem zgodnie ze wskazaniem zatwierdzonym w Niemczech; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ b/d. 			
Dane demograficzne			
Parametr	WED		
	WZJG	ChLC	
Liczba chorych	115	97	
Mężczyźni, n (%)	66 (57,4)	28 (28,9)	
Wiek, mediana (CI 95%) [lata]	42 (37; 46)	36 (34; 42)	
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)	9 (7,8)	27 (27,8)	
Palenie tytoniu (w przeszłości), n (%)	24 (20,9)	21 (21,6)	
Czas trwania choroby, mediana (CI 95%) [lata]	7 (5; 9)	9 (7; 12)	
Ocena w częściowej skali Mayo, mediana (CI 95%)	6 (6; 7)	n/d	
Stężenie CRP, mediana (CI 95%) [mg/dl]/N	0,63 (0,47; 0,90)/106	0,98 (0,64; 1,25)/93	
Stężenie hemoglobiny, mediana (CI 95%) [mmol/l]/N	8,3 (7,7; 8,4)/64	7,7 (7,5; 8,2)/51	
Stężenie kalprotektyny, mediana (CI 95%) [mg/dl]/N	1740,00 (820,13; 2100,00)/61	975 (547,62; 2030,54)/48	
Występowanie objawów pozajelitowych w wywiadzie, n (%)	Ogółem	32 (27,8)	48 (49,5)
	Ból stawów	27 (23,5)	41 (42,3)
	Zapalenie tęczówki	1 (0,9)	2 (2,1)
	Rumień guzowaty	1 (0,9)	3 (3,1)
	Piodermia zgorzelinowa	0 (0,0)	0 (0,0)

Baumgart 2016 [59]			
	Pierwotne zapalenie pęcherzyka żółciowego	3 (2,6)	2 (2,1)
	Zmiany aftowe w jamie ustnej	1 (0,9)	0 (0,0)
Wcześniejsze stosowanie inhibitora TNF-alfa, n (%)	Inhibitor TNF-alfa nie był stosowany	28 (24,3)	5 (5,2)
	Jednokrotne	30 (26,1)	19 (19,6)
	Dwukrotne	30 (26,1)	66 (68,0)
	Trzykrotne	27 (23,5)	7 (7,2)
Stosowane inhibitory TNF-alfa, n (%)	Inflixymab	74 (64,3)	79 (81,4)
	Adalimumab	61 (53,0)	86 (88,7)
	Golimumab	36 (31,3)	7 (7,2)
Odnotowane niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa, n (%)		85 (73,9)	80 (82,5)
Wystąpienie zdarzeń niepożądanych, związanych z leczeniem inhibitorami TNF-alfa		1 (0,9)	9 (9,3)
Umiejscowienie zmian chorobowych, kategoria wg klasyfikacji Montrealskiej, n (%)	Odbytница, E1	7 (6,1)	n/d
	Postać lewostronna, E2	30 (26,1)	n/d
	Postać rozległa, E3	62 (53,9)	n/d
Leczenie wspomagające, n (%)	Kortykosteroidy	96 (83,5)	82 (84,5)
	Aminosalicylany*	91 (79,1)	74 (76,3)
	Wyłącznie leki immunomodulujące**	88 (76,5)	78 (80,4)
	Kortykosteroidy oraz leki immunomodulujące	74 (64,3)	60 (61,9)
Ekwiwalent dawki prednizonu, mediana (CI 95%) [mg/dl]/N		20 (10; 22)/43	20 (20; 30)/24
Hospitalizacje w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania, w wywiadzie, n (%)		31 (27,0)	33 (34,0)
Zabiegi chirurgiczne dotyczące jelita grubego, n (%)		5 (4,3)	41 (42,3)
INTERWENCJA			
Interwencja badana: wedolizumab 300 mg i.v. w 0., 2., 6. tygodniu, następnie w dawce 300 mg i.v. co 8 tygodni.			
Leczenie wspomagające: stosowane były leki steroidowe i/lub leki immunosupresyjne.			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:			
<u>Indukcja remisji</u>			
⊗ remisja kliniczna;			
⊗ remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;			
⊗ odpowiedź kliniczna;			
⊗ wynik w skali Mayo;			
⊗ stosowanie kortykosteroidów;			
⊗ zmiana stężenia CRP;			
⊗ zmiana stężenia kalprotektyny;			
⊗ zmiana stężenia hemoglobiny;			
⊗ profil bezpieczeństwa.			
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:			
⊗ punkty końcowe oceniane w grupach niespełniających kryteriów włączenia do analizy.			

* kwas 5-aminosalicylowy lub sulfasalazyna;

** azatiopryna, merkaptopuryna, metotreksat, cyklosporyna, takrolimus

7.4.9. GEMINI LTS

GEMINI LTS (Loftus 2016) [66]
METODYKA
<p>Badanie eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, 3. fazy, międzynarodowe, wielośrodkowe (w analizie uwzględniono wyłącznie dane dotyczące bezpieczeństwa)*</p> <p>Przydział chorych do grupy: do badania włączono chorych z badania <i>GEMINI I</i> (badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, w którym chorzy w fazie indukcji otrzymywali WED w dawce 300 mg w tygodniu 0., oraz 2. lub PLC oraz – jako leczenie podtrzymujące – PLC lub WED w dawce 300 mg co 4 lub co 8 tyg.), <i>C13004</i> (długoterminowe badanie oceniające bezpieczeństwo WED w dawce 2 lub 6 mg/kg) oraz chorych na WZJG wcześniej nieleczonych WED (w tym chorych z badania <i>GEMINI I</i>) spełniających kryteria włączenia do badania;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z 894 chorych włączonych do badania (w tym 453 chorych nieleczonych wcześniej TNF-alfa) i poddanych analizie bezpieczeństwa nie utracono żadnego chorego),</p> <p>Skala NICE: 7/8 (brak informacji czy chorzy byli włączani kolejno);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: nie; analizie bezpieczeństwa zostali poddani wszyscy chorzy włączeni do badania;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: Millennium Pharmaceuticals Inc. działający pod nazwą handlową Takeda Development Center Americas Inc.;</p> <p>Liczba ośrodków: 292 ośrodki (Stany Zjednoczone, Kanada, Austria, Belgia, Bułgaria, Polska, Czechy, Słowacja, Ukraina, Estonia, Łotwa, Holandia, Turcja, Węgry, Rumunia, Rosja, Serbia, Francja, Niemcy, Grecja, Hiszpania, Włochy, Irlandia, Wielka Brytania, Norwegia, Szwecja, Islandia, Szwajcaria, Indie, Izrael, Korea Południowa, Chiny, Tajwan, Singapur, Australia, Nowa Zelandia, Malezja, Afryka Południowa);</p> <p>Okres obserwacji: około 100 tygodni w ramach badania GEMINI LTS + 52 tyg. w ramach badania GEMINI I (łącznie 2,92 roku). Dane dla analizy śródkresowej pozyskiwano od 22 maja 2009 r., do 27 czerwca 2013 r. (około 49 mies.). Po zakończeniu terapii chorzy podlegali 16-tygodniowemu okresowi obserwacji. Ponadto, bezpieczeństwo oceniano telefonicznie, co 6 mies. w ciągu 2 lat od otrzymania ostatniej dawki leku. Do 27 czerwca 2016 w badaniu nadal uczestniczyło 532 chorych, przy czym 278 chorych jest leczonych WED ≥ 100 tyg. (planowana data zakończenia badania: marzec (w państwach, gdzie WED jest dostępny w sprzedaży) lub grudzień 2016 r.);</p> <p>Analiza statystyczna: statystyka opisowa;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ aktywna postać WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; <p>Do badania włączani byli chorzy spełniający 1 z 3 poniżej wymienionych kryteriów, pod warunkiem stwierdzenia przez badacza dobrej tolerancji chorego na badany lek:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy, którzy ukończyli badanie <i>C13004</i> lub zostali z niego wykluczeni; ⊗ chorzy z badania <i>GEMINI I</i>: <ul style="list-style-type: none"> • chorzy, którzy zakończyli fazę leczenia podtrzymującego; • chorzy wykluczeni z badania między 6. a 14. tyg. z powodu pogorszenia objawów choroby (stwierdzony podczas 2 kolejnych wizyt wzrost ≥ 3 punktów w częściowej skali Mayo w stosunku do wartości uzyskanych w 6. tyg. badania (lub wzrost do 9 punktów stwierdzony podczas 2 kolejnych wizyt, gdy w 6. tyg. uzyskano wynik > 6 punktów) oraz wynik ≥ 5 punktów w częściowej skali Mayo); • chorzy wycofani z badania po 14. tyg. z powodu utrzymującego się braku odpowiedzi na leczenie (brak uzyskania odpowiedzi klinicznej (wzrost w częściowej skali Mayo ≥ 2 punkty i $\geq 25\%$ od wartości wyjściowej do 14. tyg.) oraz wynik ≥ 5 punktów w częściowej skali Mayo), pogorszenia objawów choroby lub w przypadku, gdy chorzy wymagali leczenia doraźnego, jednak nie stwierdzono u nich pogorszenia objawów choroby); ⊗ chorzy na aktywną postać WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (od 3 do 9 punktów w częściowej skali Mayo stwierdzone w ciągu 7 dni od przyjęcia pierwszej dawki badanego leku), nieleczeni wcześniej WED oraz natalizumabem, efalizumabem, rytuksymabem lub niestosujący w ciągu ostatnich 30 dni adalimumabu lub innych badanych leków niebiologicznych stosowanych w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit, albo niestosujący w ciągu ostatnich 60 dni infliksymabu, certolizumabu pegol lub innych zatwierdzonych lub badanych leków biologicznych; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ stwierdzona w wywiadzie nowa, niestabilna lub niekontrolowana choroba.

GEMINI LTS (Loftus 2016) [66]		
Dane demograficzne		
Parametr		WED (Chorzy włączeni do analizy skuteczności**)
Liczba chorych		865
Mężczyźni, n (%)		507 (58,6)
Rasa, n (%)	Hiszpanie lub Latynosi	38 (4,4)
	Inna	812 (93,9)
	Nieznana	15 (1,7)
Rejon geograficzny, n (%)	Ameryka Północna	342 (39,5)
	Europa Zachodnia/Północna	141 (16,3)
	Europa Środkowa	138 (16,0)
	Europa Wschodnia	74 (8,6)
	Azja / Australia / Afryka	170 (19,7)
Wiek, średnia (SD) [lata]		41,1 (13,6)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		75,1 (18,1)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		25,4 (5,4)
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)		43 (5,0)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		8,1 (7,0)
Ocena w częściowej skali Mayo, średnia (SD)		4,4 (2,9)
Aktywność choroby (ocena w częściowej skali Mayo), n (%)	≥6	362 (41,8)
	≤5 oraz ≥3	238 (27,5)
	≤2	265 (30,6)
Wynik badania endoskopowego – podskala Mayo, n (%)	0	119 (13,8)
	1	153 (17,7)
	2	199 (23,0)
	3	204 (23,6)
	Nieznane	190 (22,0)
Umiejscowienie zmian chorobowych, n (%)	Odbytnica i esica	103 (11,9)
	Postać lewostronna	350 (40,5)
	Postać rozległa (cała okrężnica)	412 (47,6)
Stężenie kalprotektyny, średnia (SD) [µg/g]		1777 (2657)
Objawy pozajelitowe w wywiadzie, n (%)		299 (34,6)
Leczenie wspomagające, n (%)	Jedynie glikokortykosteroidy	324 (37,5)
	Jedynie leki immunosupresyjne	206 (23,8)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne	63 (7,3)
	Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne niestosowane	398 (46,0)

GEMINI LTS (Loftus 2016) [66]

INTERWENCJA

Interwencja badana: wedolizumab w dawce 300 mg i.v. co 4 tyg., od 0. tyg. Chorzy mogli kontynuować terapię do grudnia 2016 r. lub – w państwach, gdzie WED jest dostępny w sprzedaży – do marca 2016 r. lub do czasu wycofania z badania.

Mediana ekspozycji na lek wśród chorych uprzednio leczonych w ramach badania *GEMINI I* wynosiła 232 tyg. (4,46 roku). Ogółem w badaniu GEMINI LTS mediana ekspozycji na lek wynosiła w ramach analizy bezpieczeństwa ok. 108 tyg.

Pierwszą dawkę badanego leku należało podać nie później niż 9 tyg. od ostatniej dawki PLC lub WED przyjętego w ramach poprzedniego badania (*C13004* lub *GEMINI I*)

Leczenie wspomagające: w czasie trwania badania dozwolona była kontynuacja stałej dawki aminosalicylanów oraz glikokortykosteroidów (w maksymalnej dawce 30 mg/dobę prednizonu lub jego ekwiwalentu). W ośrodkach zlokalizowanych w Stanach Zjednoczonych, u chorych z odpowiedzią kliniczną na lub u których badacz stwierdził wystarczającą poprawę objawów klinicznych, dawka doustnych glikokortykosteroidów była redukowana według następującego schematu (schemat ustalony przez FDA):

- ⊗ prednizon > 10 mg/dzień (lub ekwiwalent) – redukcja o 5 mg/tydzień do uzyskania 10 mg/dzień;
- ⊗ prednizon ≤ 10 mg/dzień (lub ekwiwalent) – redukcja o 2,5 mg/tydzień aż do całkowitego odstawienia leczenia;
- ⊗ budesonid – redukcja o 3 mg co 3 tygodnie.

Chorzy, którzy nie ukończyli redukcji dawki glikokortykosteroidów w ciągu 6 mies. musieli przerwać leczenie WED i zostali wykluczeni z badania

W ośrodkach położonych poza Stanami Zjednoczonymi, redukcja dawki glikokortykosteroidów była zalecana, ale niewymagana. Ponadto, jedynie w tych ośrodkach dozwolone było stosowanie leków immunosupresyjnych (azatiopryny, merkaptopuryny, metotreksatu) w stałych dawkach.

We wszystkich ośrodkach dozwolone było stosowanie glikokortykosteroidów o działaniu miejscowym.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ ocena skuteczności.

*dane przedstawiono zbiorczo zarówno dla chorych z badania *GEMINI I*, którzy wcześniej stosowali WED co 4 tyg. (chorzy, którzy ukończyli badanie: N=80 (populacja ITT) oraz N=124 (populacja nie-ITT); chorzy, którzy wcześniej wycofali się z badania: N=32 (populacja ITT) oraz N=106 (populacja nie-ITT)), jak i tych, którzy przyjmowali WED co 8 tyg. (chorzy, którzy ukończyli badanie: N=74; chorzy, którzy wcześniej wycofali się z badania: N=34) oraz dla chorych przyjmujących PLC (chorzy, którzy ukończyli badanie: N=45 (populacja ITT) oraz N=25 (populacja nie-ITT); chorzy, którzy wcześniej wycofali się z badania: N=68 (populacja ITT) oraz N=87 (populacja nie-ITT); do analizy bezpieczeństwa włączono także chorych z badania C13004 (N=29) oraz chorych nieleczonych uprzednio wedolizumabem (N=190)

**charakterystyka dla populacji, w której oceniano bezpieczeństwo jest niedostępna

7.4.10. Kopylov 2016

Kopylov 2017 [64]			
METODYKA			
<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe, kohortowe, otwarte</p> <p>Przydział chorych do grupy: włączano wszystkich chorych spełniających kryteria włączenia w podziale na wskazanie (WZJG lub ChLC), których możliwa była obserwacja przez co najmniej 14 tygodni między styczniem 2015 roku a lutym 2016 roku*;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 29 (14,2%) z 204 chorych (WZJG oraz ChLC), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ WZJG: utracono 15 (20,3%) z 74 chorych – 14 (18,9%) chorych z powodu braku odpowiedzi na leczenie oraz 1 (1,4%) chorego z powodu zdarzeń niepożądanych; ⊗ ChLC: utracono 14 (10,8%) ze 130 chorych – 12 (9,2%) chorych z powodu braku odpowiedzi na leczenie oraz 2 (1,5%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych. <p>Dodatkowo podano, że utracono 7 (3,4%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, a zatem prawdopodobnie łącznie utracono 33 (16,2%) chorych.</p> <p>Skala NICE: 7/8 (punkt odjęto za brak informacji o włączaniu chorych kolejno);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: 8 (Izrael);</p> <p>Okres obserwacji: 14 tygodni;</p> <p>Analiza statystyczna: opisowa, $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>			
POPULACJA			
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ rozpoznanie nieswoistego zapalenie jelit; ⊗ obserwacja stosowania WED przez co najmniej 14 tygodni. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ileostomia lub wewnętrzny zbiornik jelitowy (ang. <i>pouch</i>). 			
Dane demograficzne			
Parametr	WED		
	WZJG	ChLC	
Liczba chorych	74	130	
Mężczyźni, n (%)	42 (56,8)	68 (52,3)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	39,6 (13,7)	40,5 (14,9)	
Pochodzenie, n (%)	Żydowskie aszkenazyjskie	17 (23,0)	36 (27,7)
	Żydowskie sefardyjskie	46 (62,2)	58 (44,6)
	Żydowskie mieszane	10 (13,5)	21 (16,2)
	Inne niż żydowskie	1 (1,4)	15 (11,5)
Rozpoznanie, n (%)	WZJG	69 (93,2)	n/d
	Nieswoista choroba zapalna jelita grubego – typ niesklasyfikowany	5 (6,8)	0 (0,0)
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)	1 (1,4)	24 (18,5)	
Palenie tytoniu (w przeszłości), n (%)	8 (10,8)	5 (3,8)	
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	10 (6)	11 (8)	
	Umiarkowana	24 (32,4)	n/d

Kopylov 2017 [64]			
	Ciężka	26 (35,1)	n/d
Wcześniejsze stosowanie inhibitora TNF-alfa, n (%)	Inhibitor TNF-alfa nie był stosowany	11 (14,9)	4 (3,1)
	1 inhibitor TNF-alfa	38 (51,4)	32 (24,6)
	2 inhibitory TNF-alfa	25 (33,8)	94 (72,3)
Umiejscowienie zmian chorobowych, n (%)	Odbytica, E1	2 (2,7)	n/d
	Postać lewostronna, E2	38 (51,4)	n/d
	Postać rozległa, E3	34 (46,0)	n/d
Leczenie wspomagające, n (%)	Kortykosteroidy	36 (48,6)	53 (40,8)
	Leki immunomodulujące	16 (21,6)	32 (24,6)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: wedolizumab (nie podano informacji na temat schematu dawkowania leku, niemniej jednak z uwagi na metodykę badania (badanie obserwacyjne) prawdopodobnie był on zgodny z powszechną praktyką kliniczną).</p> <p>Leczenie wspomagające: stosowane były leki steroidowe i/lub leki immunosupresyjne.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <p><u>Indukcja remisji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ remisja kliniczna; ⊗ remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów; ⊗ odpowiedź kliniczna; ⊗ stężenie CRP; ⊗ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe niespełniające kryteriów włączenia do analizy. 			

*w ramach analizy wyników, w badaniu uwzględniano również chorych, którzy przerwali stosowanie WED przed 14. tygodniem w wyniku braku odpowiedzi na leczenie lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych

**aktywność choroby oceniano w częściowej skali Mayo – u 46 (66,6%) z 69 chorych na WZJG; u 5 (7,2%) chorych aktywność oceniano za pomocą SCCAI, a u pozostałych 18 (26,1%) z 69 chorych za pomocą oceny stanu chorego przez lekarza

7.4.11. Stallmach 2016

Stallmach 2016 [70]		
METODYKA		
<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe, kohortowe, otwarte</p> <p>Przydział chorych do grupy: chorzy włączani kolejno między lipcem 2014 roku a marcem 2015 roku. Włączano chorych z badania porejestacyjnego <i>Baugmart 2016</i> analizującego indukcję remisji u chorych stosujących WED – 63 (49,6%) na 127 chorych (badanie włączone do analizy). Ponieważ w badaniu długookresowym uczestniczyło jedynie część ośrodków z badania <i>Baugmart 2016</i>, do analizy włączano kolejnych chorych z uczestniczących ośrodków;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 70 (55,1%) ze 127 chorych (WZJG oraz ChLC), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ WZJG: utracono łącznie 29 (48,3%) z 60 chorych: 1 (1,7%) chorego przed 6. tygodniem badania w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych (zakażenie); 5 (8,3%) chorych przed 14. tygodniem badania – 4 (6,7%) w wyniku braku odpowiedzi na leczenie oraz 1 (1,7%) chorego z powodu pogorszenia stanu klinicznego; 13 (21,7%) chorych przed 30. tygodniem badania – 12 (20,0%) w wyniku braku odpowiedzi na leczenie oraz 1 (1,7%) chorego z powodu wycofania się z udziału w badaniu; 10 (16,7%) chorych przed 54. tygodniem badania – 9 (15,0%) w wyniku braku odpowiedzi na leczenie oraz 1 (1,7%) chorego z powodu pogorszenia stanu klinicznego; ⊗ ChLC: utracono łącznie 41 (61,2%) z 67 chorych: 13 (19,4%) chorych przed 14. tygodniem badania – 6 (9,0%) w wyniku braku odpowiedzi na leczenie, 3 (4,5%) chorych z powodu wycofania się z udziału w badaniu, 2 (3,0%) chorych w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych (innych niż zakażenie) oraz po 1 (1,5%) chorym z powodu pogorszenia stanu klinicznego oraz wystąpienia zdarzenia niepożądanego (zakażenie); 17 (25,4%) chorych przed 30. tygodniem badania – 13 (19,4%) w wyniku braku odpowiedzi na leczenie, 2 (3,0%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (zakażenie) oraz po 1 (1,5%) chorym z powodu wycofania zgody na udziału w badaniu oraz pominięcia wizyty; 11 (16,4%) chorych przed 54. tygodniem badania – 7 (10,4%) w wyniku braku odpowiedzi na leczenie, 2 (3,0%) chorych z powodu pogorszenia stanu klinicznego oraz po 1 (1,5%) chorym z powodu zabiegu chirurgicznego oraz wycofania się z udziału w badaniu; <p>Skala NICE: 8/8;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC;</p> <p>Sponsor: badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych;</p> <p>Liczba ośrodków: 9, w tym 6 ośrodki akademickie, 2 szpitale publiczne oraz 1 centrum specjalistyczne (Niemcy);</p> <p>Okres obserwacji: 54 tygodnie;</p> <p>Analiza statystyczna: opisowa, $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek powyżej 18 r.ż.; ⊗ możliwość leczenia wedolizumabem zgodnie z zalecanym dawkowaniem w Niemczech; ⊗ aktywna postać WZJG lub ChLC; ⊗ brak odpowiedzi na terapię indukcyjną (pierwotny brak odpowiedzi), utrata odpowiedzi na leczenie (wtórny brak odpowiedzi) lub nietolerancja leczenia inhibitorem TNF-alfa lub leczenie standardowe lekami immunosupresyjnymi (azatiopryna, merkaptopuryna, metotreksat, cyklosporyna, takrolimus). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ b/d. 		
Dane demograficzne*		
Parametr	WED	
	WZJG	ChLC
Liczba chorych	60	67
Mężczyźni, n (%)	35 (58,3)	31 (46,3)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	40,5 (19; 69)	37 (18; 75)

Stallmach 2016 [70]			
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)		6 (10,0)	12 (17,9)
Palenie tytoniu (w przeszłości), n (%)		13 (21,7)	23 (34,3)
Palenie tytoniu (nigdy), n (%)		38 (63,3)	29 (43,3)
Czas trwania choroby, mediana (zakres) [mies.]		82,5 (7; 492)	120 (9; 514)
Ocena w częściowej skali Mayo, mediana (zakres)		6 (5; 9)	n/d
Stężenie CRP, mediana (zakres) [mg/dl]/N		6,8 (0,3; 91,5)/51	12,1 (0,5; 147,0)/57
Stężenie CRP powyżej 2,87 mg/l (norma wynosi <0,05 mg/l), n (%)		42 (82,4)/51	51 (89,5)/57
Stężenie hemoglobiny, mediana (zakres) [g/dl]/N		13,3 (7,9; 15,5)/54	12,4 (7,8; 16,3)/62
Stężenie kalprotektyny, mediana (zakres) [mg/kg]/N		883 (56; 5000)/26	1034 (17; 3000)/31
Choroba aktywna w ocenie błony śluzowej (stężenie kalprotektyny >200 mg/kg stolca – wrażliwość wyników na poziomie 90%), n (%)		23 (88,5)/26	25 (80,6)/31
Występowanie objawów pozajelitowych w wywiadzie, n (%)	Ogółem	20 (33,3)	41 (61,2)
	Ból stawów	12 (20,0)	33 (49,3)
	Zapalenie stawów	5 (8,3)	9 (13,4)
	Zapalenie tęczówki / błony naczyniowej	2 (3,3)	2 (3,0)
	Rumień guzowaty	0 (0,0)	4 (6,0)
	Piodermia zgorzelinowa	1 (1,7)	0 (0,0)
	Pierwotne zapalenie pęcherzyka żółciowego	2 (3,3)	3 (4,5)
Powikłania choroby w wywiadzie, n (%)	Zmiany aftowe w jamie ustnej	1 (1,7)	4 (6,0)
	Szczeliny odbytu	2 (3,3)	5 (7,5)
	Przetoka okołoodbytnicza	1 (1,7)	15 (22,4)
	Przetoki innej lokalizacji	0 (0,0)	5 (7,5)
Wcześniejsze stosowanie inhibitora TNF-alfa, n (%)	Ropień okołoodbytniczy	3 (5,0)	8 (11,9)
	Inhibitor TNF-alfa nie był stosowany	11 (18,3)	6 (9,0)
	≥ 1 inhibitor TNF-alfa	31 (51,7)	47 (70,1)
	Inflixymab	41 (68,3)	54 (80,6)
	Adalimumab	25 (41,7)	58 (86,6)
Umiejscowienie zmian chorobowych, n (%)	Golimumab	20 (33,3)	2 (3,0)
	Odbytnica, E1	3 (5,0)	n/d
	Postać lewostronna, E2	21 (35,0)	n/d
Leczenie wspomagające, n (%)	Postać rozległa, E3	30 (50,0)	n/d
	Kwas 5-aminosalicylowy lub sulfasalazyna	37 (61,7)	9 (13,4)
	Steroidy, w tym budezonid (bez leków immunomodulujących**)	28 (46,7)	38 (56,7)
	Leki immunomodulujące** (bez steroidów)	9 (15,0)	6 (9,0)
	Kortykosteroidy oraz leki immunomodulujące	4 (6,7)	4 (6,0)

Stallmach 2016 [70]		
Ekwiwalent dawki doustnego prednizonu, mediana (zakres) [mg/dobę]/N	20 (2; 60)/27	20 (5; 100)/31
Hospitalizacje w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania, w wywiadzie, n (%)	24 (40,0)	33 (49,3)
Zabiegi chirurgiczne na jelitach w wywiadzie, n (%)	3 (5,0)	35 (52,2)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: wedolizumab 300 mg i.v.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ indukcja remisji: w 0., 2., 6. tygodniu (według decyzji lekarza, możliwa była dodatkowa dawka WED w 10. tygodniu u chorych na ChLC, N=27); ⊗ leczenie podtrzymujące remisję: co 8 tygodni do 52. tygodnia (czas leczenia liczony łącznie z leczeniem indukcyjnym). <p>Leczenie wspomagające: stosowano mesalazynę, leki steroidowe (w tym budezonid), leki immunomodulujące (azatiopryna, 6-merkaptopuryna, metotreksat, cyklosporyna lub takrolimus).</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <p><u>Indukcja remisji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ remisja kliniczna; ⊗ remisja kliniczna wolna bez konieczności stosowania kortykosteroidów; ⊗ odpowiedź kliniczna; ⊗ wynik w skali Mayo; ⊗ zmiana stężenia CRP; ⊗ zmiana stężenia kalprotektyny; ⊗ zmiana stężenia hemoglobiny. <p><u>Terapia podtrzymująca:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ remisja kliniczna; ⊗ remisja kliniczna wolna bez konieczności stosowania kortykosteroidów; ⊗ odpowiedź kliniczna; ⊗ wynik w skali Mayo; ⊗ stosowanie kortykosteroidów; ⊗ zmiana stężenia CRP; ⊗ zmiana stężenia kalprotektyny; ⊗ zmiana stężenia hemoglobiny; ⊗ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe niespełniające kryteriów włączenia do analizy. 		

*nie przedstawiano danych dla grupy chorych na ChLC, ponieważ wskazaniu to nie stanowiło przedmiotu niniejszej analizy

**azatiopryna, merkaptopuryna, metotreksat, cyklosporyna, takrolimus

7.4.12. Vivio 2016

Vivio 2016 [73]		
METODYKA		
<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne-retrospektywne*, jednoramienne, dwuośrodkowe, kohortowe, otwarte</p> <p>Przydział chorych do grupy: chorzy włączani między sierpniem 2014 roku a majem 2015 roku. Do grupy analizowanej prospektywnie włączono ostatecznie 51 chorych z IBD (21 chorych z WZJG lub 30 chorych z ChLC). Pozostałych chorych zaklasyfikowano do grupy ocenianej retrospektywnie;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 13 (25,5%) z 51 chorych z nieswoistym zapaleniem jelit (WZJG oraz ChLC), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> * WZJG: utracono łącznie 6 (28,6%) z 21 chorych: 2 (9,5%) chorych przed 6. tyg. badania – po 1 (4,8%) chorym z powodu zabiegu chirurgicznego związanego z nieswoistym zapaleniem jelit oraz z powodu odmowy ubezpieczyciela pokrycia kosztów (po otrzymaniu pierwszej dawki leku); 4 (19,0%) chorych przed 14. tyg. badania – 2 (9,5%) chorych z powodu zabiegu chirurgicznego związanego z nieswoistym zapaleniem jelit oraz po 1 (4,8%) chorym z powodu utraty z okresu obserwacji oraz zmiany rozpoznania na ChLC; * ChLC: utracono łącznie 7 (23,3%) z 30 chorych: 3 (10,0%) chorych przed 6. tyg. badania – 2 (6,7%) chorych z powodu odmowy ubezpieczyciela pokrycia kosztów (po otrzymaniu pierwszej dawki leku) oraz 1 (3,3%) chorego w wyniku utraty z okresu obserwacji; 4 (13,3%) chorych przed 14. tyg. badania – 3 (10,0%) chorych w wyniku posiadania niewystarczających danych oraz 1 (3,3%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji; <p>Skala NICE: 5/8 (punkty odjęto za brak informacji o włączaniu chorych kolejno, brak sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia oraz za niejasno opisane wyniki);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC;</p> <p>Sponsor: National Institutes of Health (grant) oraz Givin' It All For Guts Foundation;</p> <p>Liczba ośrodków: 2 (Stany Zjednoczone);</p> <p>Okres obserwacji: 14 tygodni;</p> <p>Analiza statystyczna: $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> * wiek ≥ 18 lat; * rozpoznanie nieswoistego zapalenia jelit (WZJG lub ChLC). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> * b/d. 		
Dane demograficzne		
Parametr	WED	
	WZJG	ChLC
Liczba chorych	21	30
Mężczyźni, n (%)	8 (38,1)	14 (46,7)
Wiek**, [lata]	46,2	49
Rasa, n (%)	Biała	17 (81,0) 27 (90,0)
	Czarna	1 (4,8) 2 (6,7)
	Rdzenna amerykańska	1 (4,8) 0 (0,0)
	Inna	2 (9,5) 1 (3,3)
Palenie tytoniu (obecnie), n (%)	0 (0,0)	1 (3,3)
Palenie tytoniu (w przeszłości), n (%)	3 (14,3)	6 (20,0)

Vivio 2016 [73]			
Palenie tytoniu (nigdy), n (%)		18 (85,7)	23 (76,7)
Aktywność choroby na podstawie oceny częściowej skali Mayo, n (%)	≤2 (remisja)	2 (9,5)	n/d
	3-4 (łagodna)	6 (28,6)	n/d
	5-6 (umiarkowana)	6 (28,6)	n/d
	7-9 (ciężka)	7 (33,3)	n/d
Przyczyna rozpoczęcia terapii WED, n (%)	Aktywna choroba mimo wcześniejszego leczenia	19 (90,5)	b/d
	Aktywność choroby stwierdzona na podstawie wyników badania endoskopowego	2 (9,5)	11 (36,7)
Umiejscowienie zmian chorobowych, n (%)	Odbytница, E1	6 (28,6)	n/d
	Postać lewostronna, E2	7 (33,3)	n/d
	Postać rozległa, E3	8 (38,1)	n/d
Wcześniejsze stosowanie inhibitora TNF-alfa, n (%)	Inhibitor TNF-alfa nie był stosowany	5 (23,8)	1 (3,3)
	1 inhibitor TNF-alfa	8 (38,1)	7 (23,3)
	2 inhibitory TNF-alfa	7 (33,3)	11 (36,7)
	3 inhibitory TNF-alfa	1 (4,8)	11 (36,7)
Wcześniejsze stosowanie leków immunomodulujących (z wyłączeniem obecnego stosowania), n (%)	Azatiopryna i/lub 6-merkaptopuryna	6 (28,6)	16 (53,3)
	Metotreksat	2 (9,5)	6 (20,0)
Zabiegi chirurgiczne wywiadzie, n (%)	Brak zabiegów	20 (95,2)	16 (53,3)
	1 zabieg	1 (4,8)***	8 (26,7)
Leczenie wspomagające w momencie rozpoczęcia badania, n (%)	Doustne leki steroidowe	3 (14,3)	8 (26,7)
	Leki steroidowe stosowane miejscowo	7 (33,3)	12 (40,0)
	Leki immunomodulujące ogółem	10 (47,6)	21 (70,0)
	Azatiopryna i/lub 6-merkaptopuryna	10 (47,6)	12 (40,0)
	Metotreksat	0 (0,0)	9 (30,0)
INTERWENCJA			
Interwencja badana: wedolizumab 300 mg i.v. w 0., 2., 6. oraz 14. tygodniu (zgodnie z protokołem praktyki klinicznej w danym ośrodku).			
Leczenie wspomagające: stosowane były leki steroidowe i/lub leki immunosupresyjne.			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:			
<u>Indukcja remisji:</u>			
⊗ jakość życia według;			
⊗ remisja kliniczna;			
⊗ wynik w skali Mayo;			
⊗ stosowanie kortykosteroidów;			
⊗ stężenie CRP;			
⊗ odczyn Biernackiego;			

Vivio 2016 [73]

⊗ profil bezpieczeństwa (kohorta prospektywna i retrospektywna).

Terapia podtrzymująca:

⊗ wygojenie błony śluzowej (kohorta prospektywno-retrospektywna);

⊗ poprawa wyniku w badaniu endoskopowym (kohorta prospektywno-retrospektywna);

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

⊗ punkty końcowe niespełniające kryteriów włączenia do analizy.

*badanie zaprojektowane jako prospektywne, jednakże obejmowało również retrospektywną grupę chorych, którzy rozpoczęli stosowanie WED do końca września 2014 roku

**nie podano informacji określającej rodzaj miary centralnej dla wieku chorych

***chory został poddany prawostronnej hemikolektomii gruczołakoraka przed rozpoznaniem WZJG

7.5. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 114.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych dichotomicznych

Badanie (publikacja)	OBS, [mies.]	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego –								

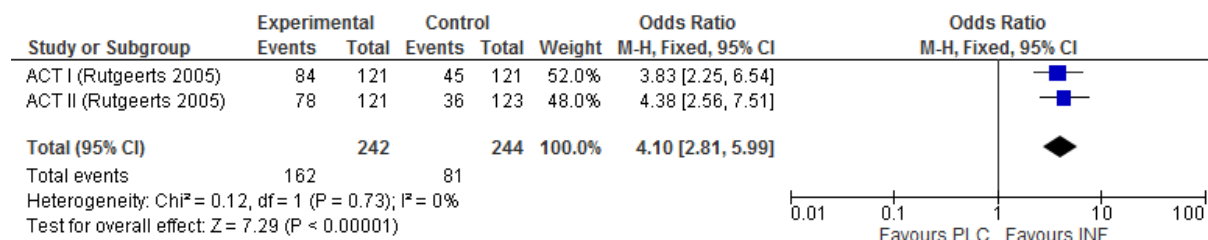
Tabela 115.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS, mediana [mies.]	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego								

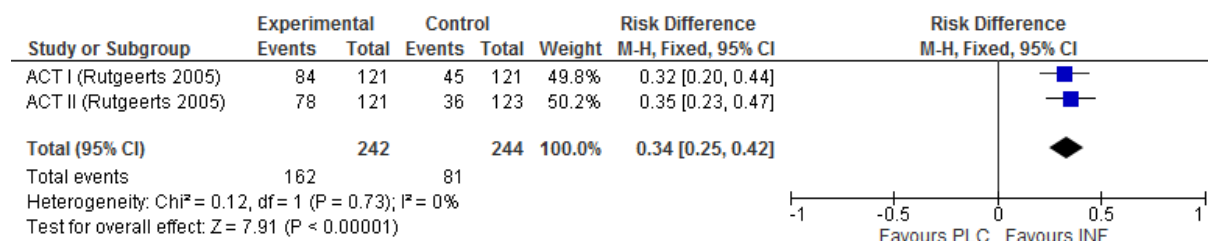
7.6. Wykresy forest-plot

7.6.1. Odpowiedź kliniczna

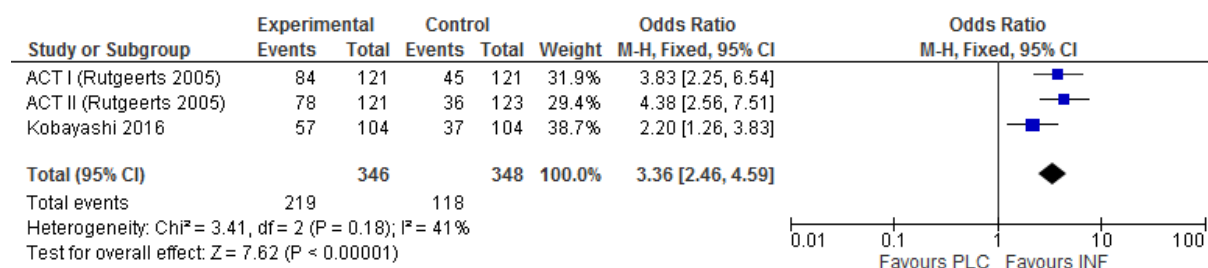
Rysunek 4.
Odpowiedź kliniczna po 8 tygodniach – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr OR)



Rysunek 5.
Odpowiedź kliniczna po 8 tygodniach – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr RD)



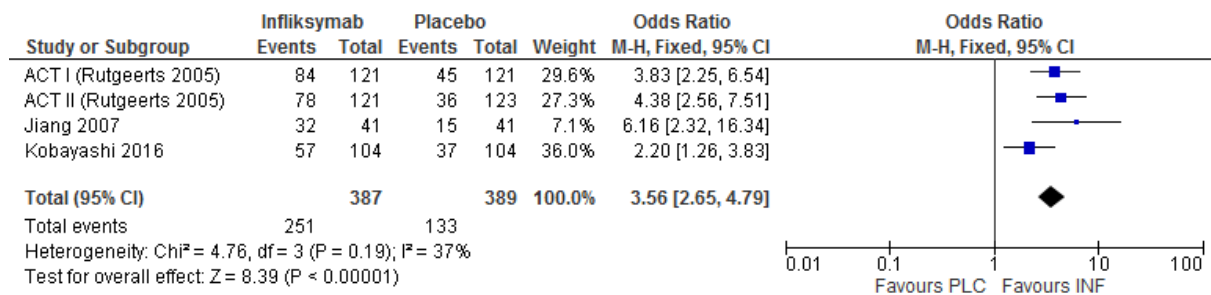
Rysunek 6.
Odpowiedź kliniczna po 8 tygodniach – metaanaliza wyników badań ACT I, ACT II oraz Kobayashi 2016 (parametr OR)



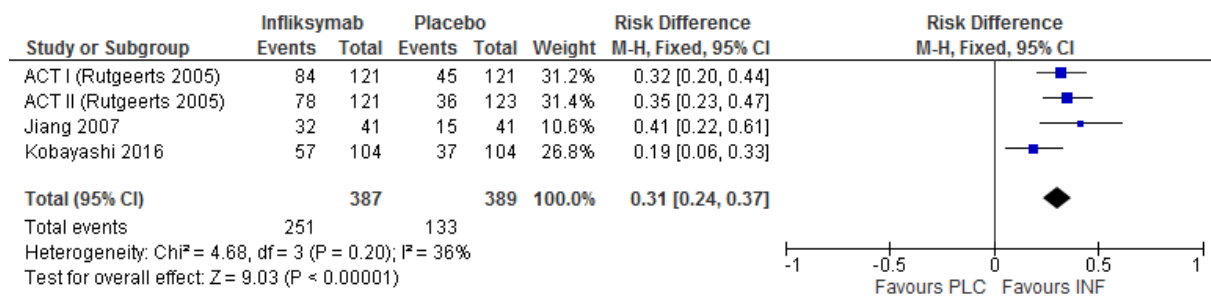
Rysunek 7.
Odpowiedź kliniczna po 8 tygodniach – metaanaliza wyników badań ACT I, ACT II oraz Kobayashi 2016 (parametr RD)



Rysunek 8.
Odpowiedź kliniczna po 8 tygodniach – metaanaliza wyników badań ACT I, ACT II, Kobayashi 2016 oraz Jiang 2015 (parametr OR)

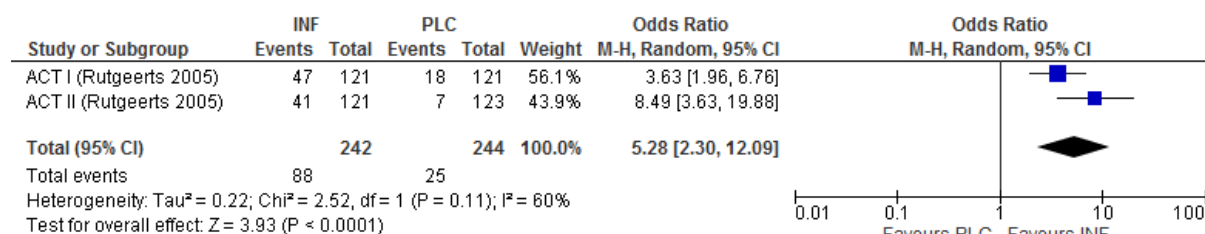


Rysunek 9.
Odpowiedź kliniczna po 8 tygodniach – metaanaliza wyników badań ACT I, ACT II, Kobayashi 2016 oraz Jiang 2015 (parametr RD)

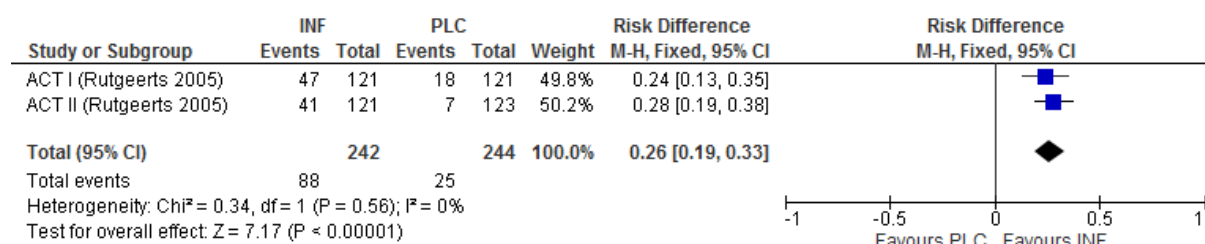


7.6.2. Remisja kliniczna

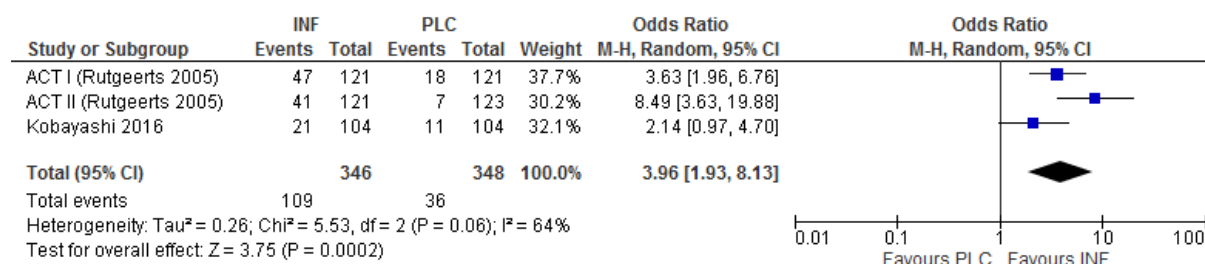
Rysunek 10. Remisja kliniczna po 8 tygodniach – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr OR)



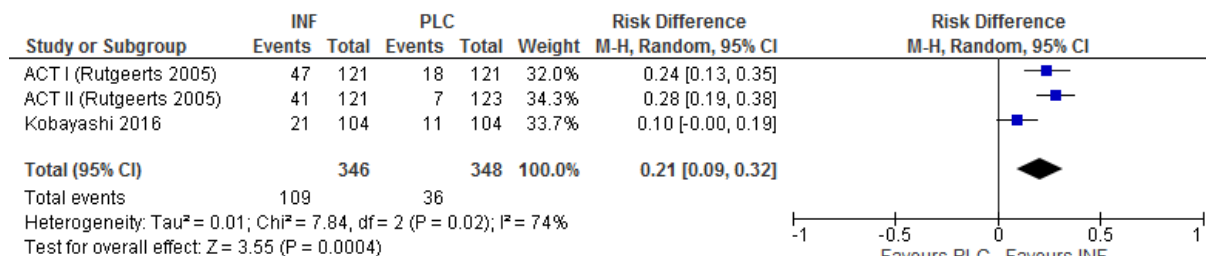
Rysunek 11. Remisja kliniczna po 8 tygodniach – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr RD)



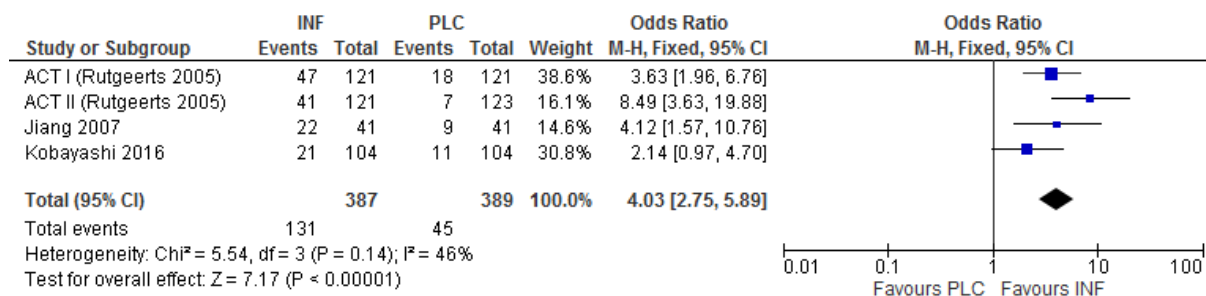
Rysunek 12. Remisja kliniczna po 8 tygodniach – metaanaliza wyników badań ACT I, ACT II oraz Kobayashi 2016 (parametr OR)



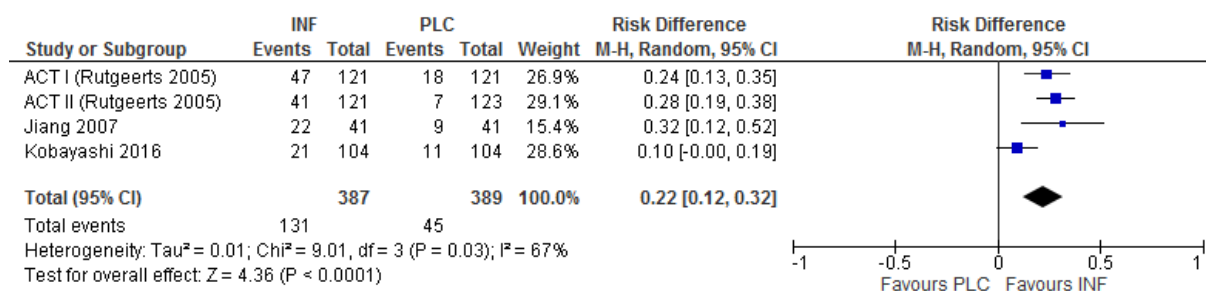
Rysunek 13.
Remisja kliniczna po 8 tygodniach – metaanaliza wyników badań ACT I, ACT II oraz Kobayashi 2016 (parametr RD)



Rysunek 14.
Remisja kliniczna po 8 tygodniach – metaanaliza wyników badań ACT I, ACT II, Kobayashi 2016 oraz Jiang 2015 (parametr OR)

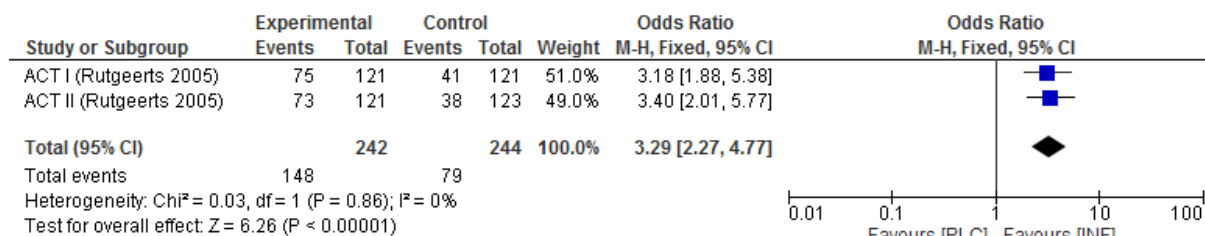


Rysunek 15.
Remisja kliniczna po 8 tygodniach – metaanaliza wyników badań ACT I, ACT II, Kobayashi 2016 oraz Jiang 2015 (parametr RD)

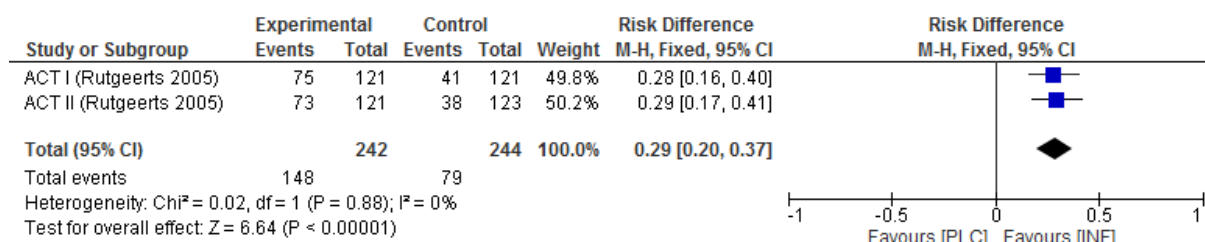


7.6.3. Wygojenie błony śluzowej

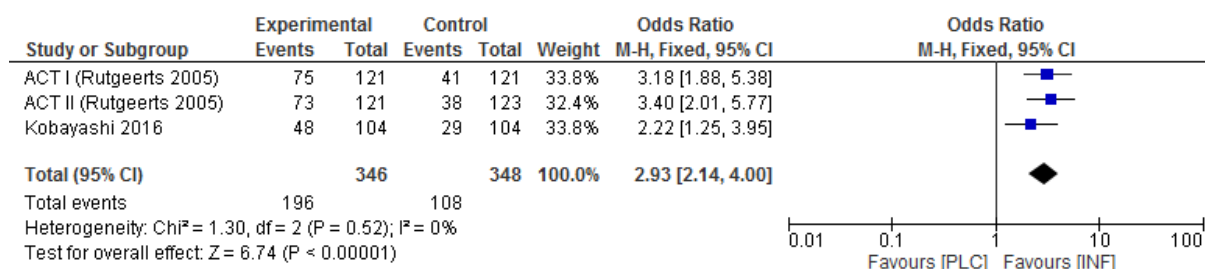
Rysunek 16.
Wygojenie błony śluzowej po 8 tygodniach – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr OR)



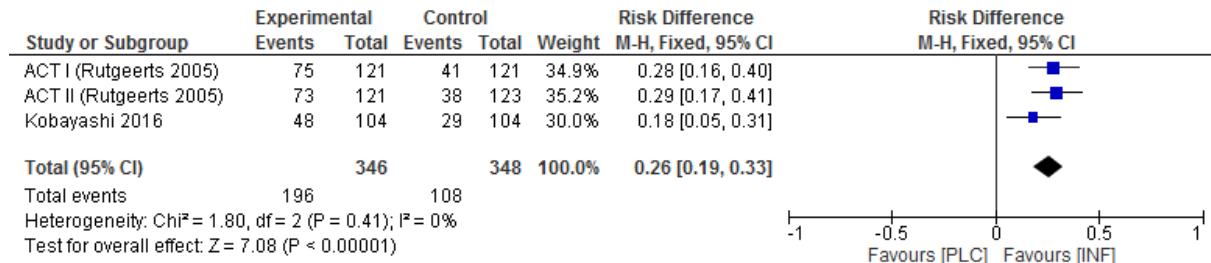
Rysunek 17.
Wygojenie błony śluzowej po 8 tygodniach – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr RD)



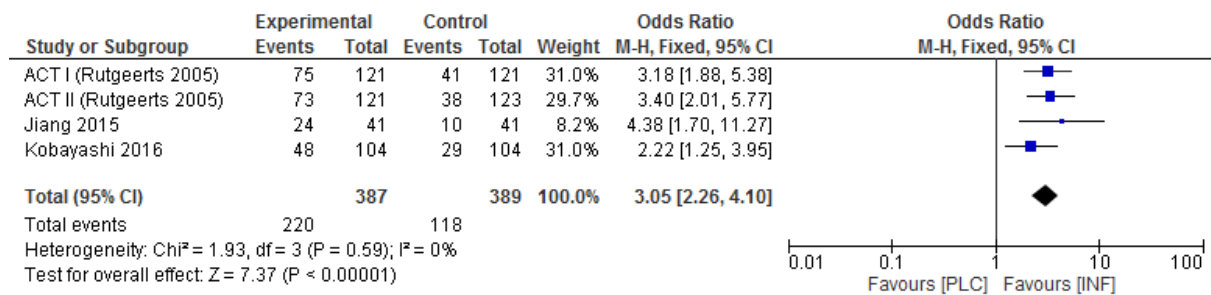
Rysunek 18.
Wygojenie błony śluzowej po 8 tygodniach – metaanaliza wyników badań ACT I, ACT II oraz Kobayashi 2016 (parametr OR)



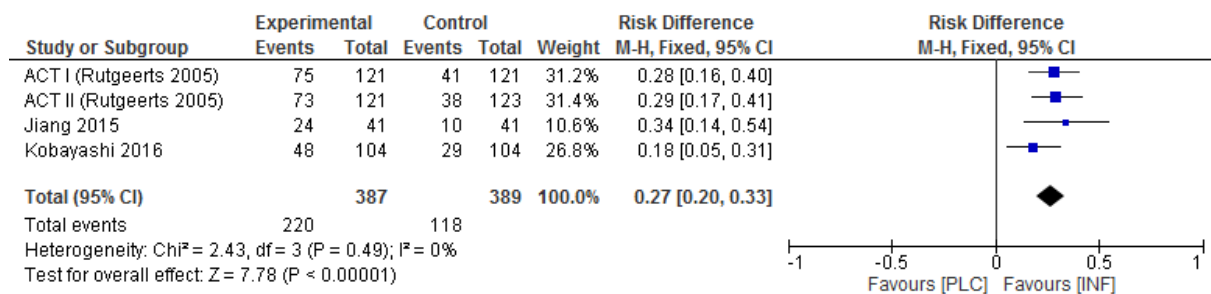
Rysunek 19.
Wygojenie błony śluzowej po 8 tygodniach – metaanaliza wyników badań ACT I, ACT II oraz Kobayashi 2016 (parametr RD)



Rysunek 20.
Wygojenie błony śluzowej po 8 tygodniach – metaanaliza wyników badań ACT I, ACT II, Kobayashi 2016 oraz Jiang 2015 (parametr OR)

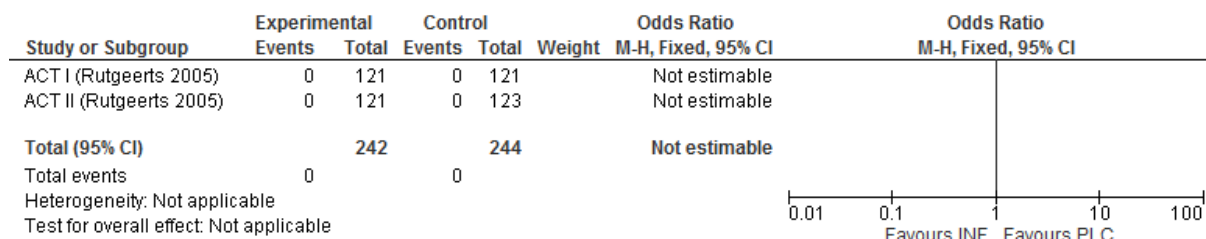


Rysunek 21.
Wygojenie błony śluzowej po 8 tygodniach – metaanaliza wyników badań ACT I, ACT II, Kobayashi 2016 oraz Jiang 2015 (parametr RD)

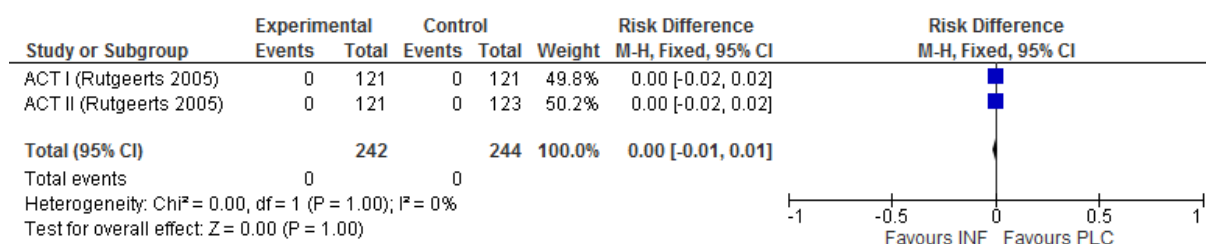


7.6.4. Zgon

Rysunek 22.
Częstość występowania zgonów w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr OR)

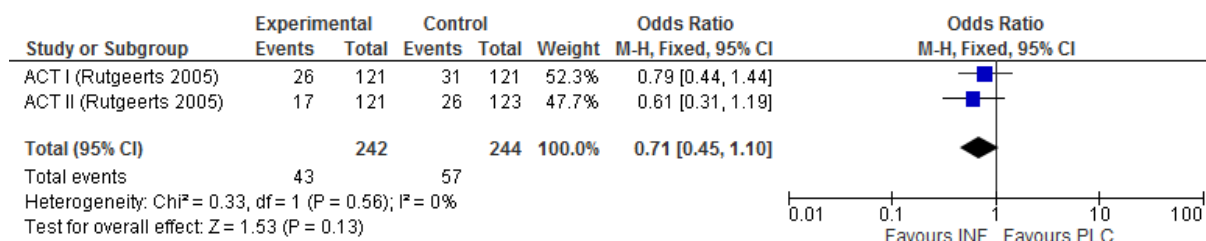


Rysunek 23.
Częstość występowania zgonów w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr RD)

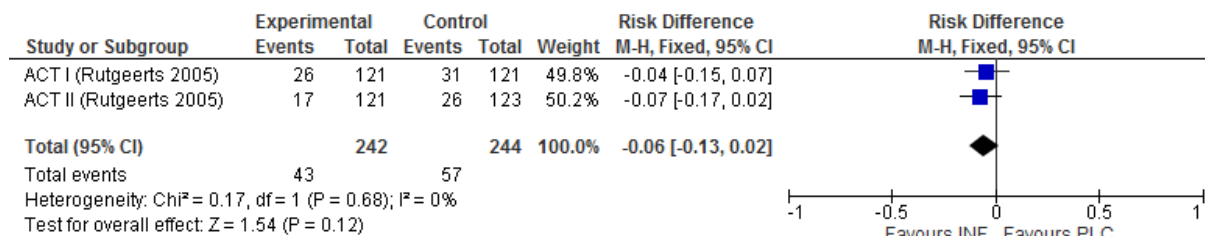


7.6.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Rysunek 24.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr OR)

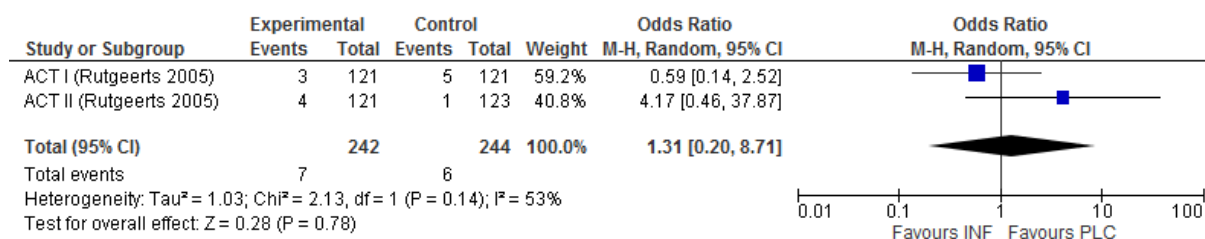


Rysunek 25.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr RD)

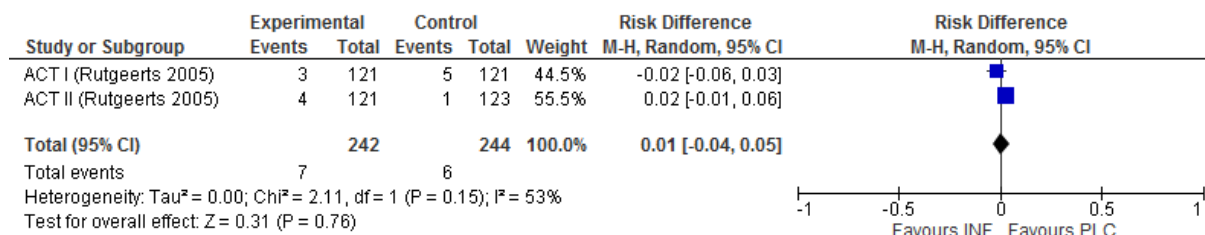


7.6.6. Ciężkie zakażenia

Rysunek 26.
Częstość występowania ciężkich zakażeń w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr OR)

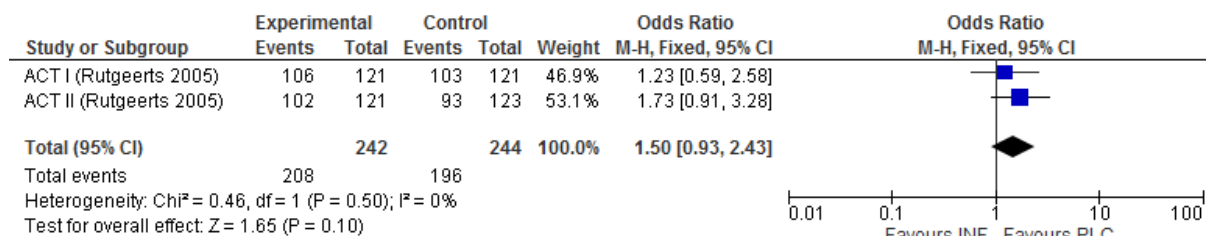


Rysunek 27.
Częstość występowania ciężkich zakażeń w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr RD)

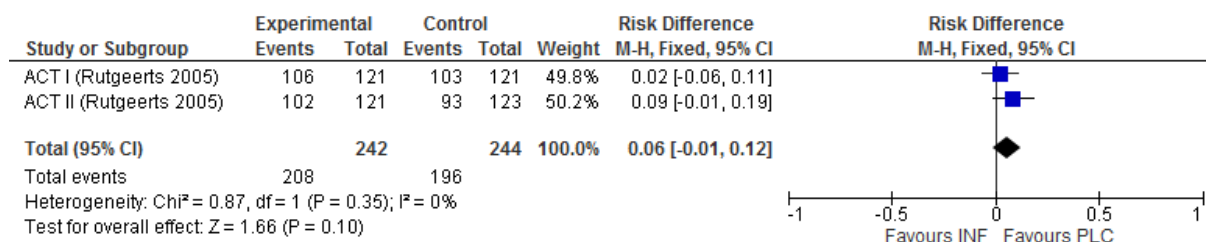


7.6.7. Zdarzenia niepożądane

Rysunek 28.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr OR)

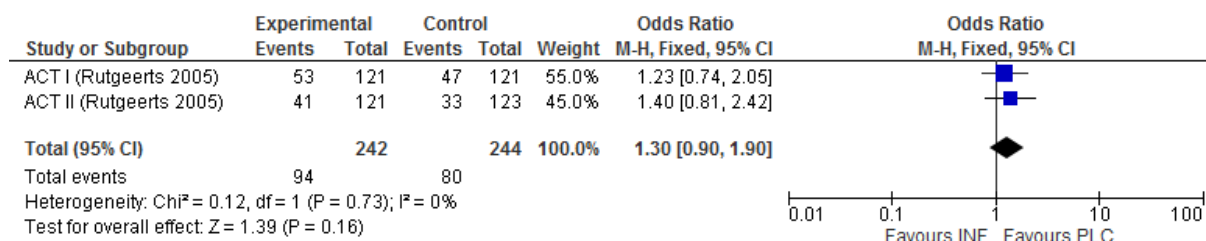


Rysunek 29.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr RD)

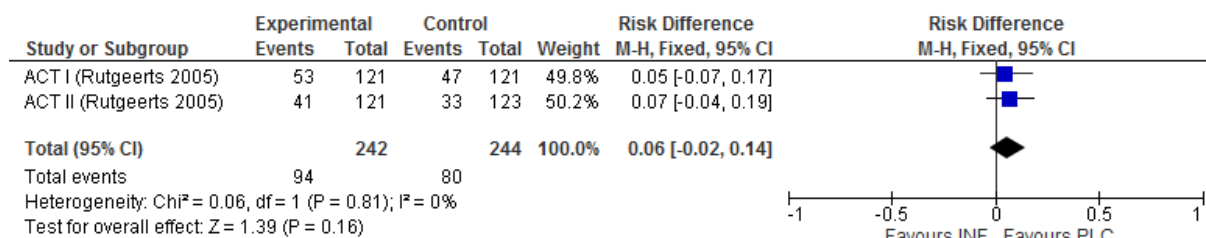


7.6.8. Zakażenia

Rysunek 30.
Częstość występowania zakażeń w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr OR)

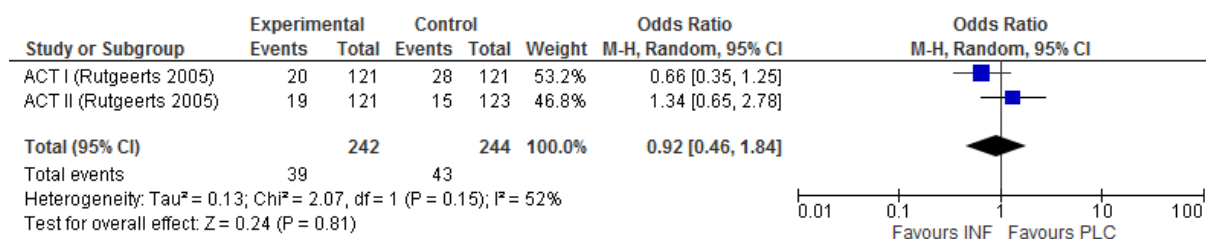


Rysunek 31.
Częstość występowania zakażeń w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr RD)

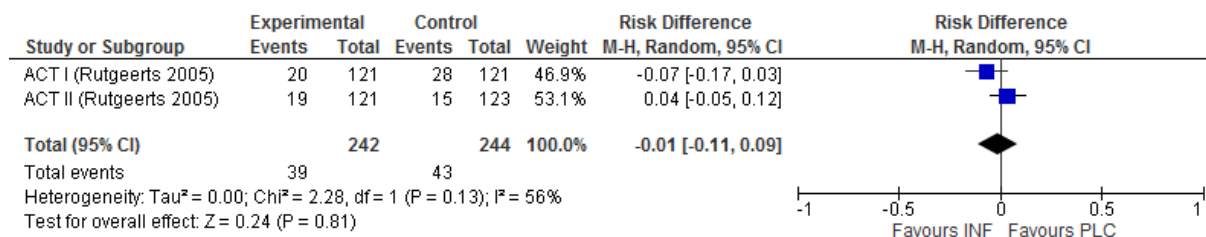


7.6.9. Zakażenia górnych dróg oddechowych

Rysunek 32.
Częstość występowania zakażeń górnych dróg oddechowych w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr OR)

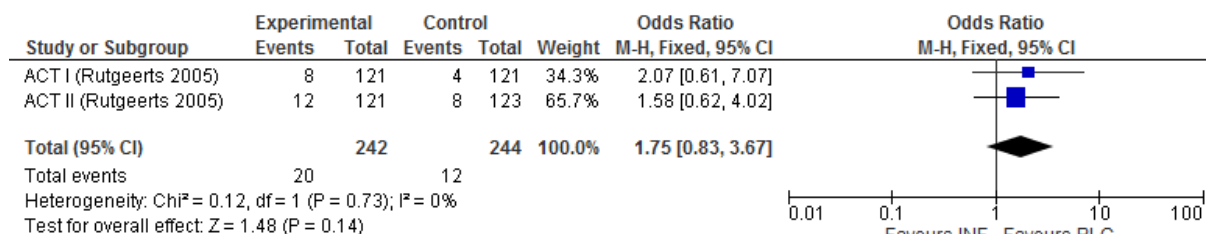


Rysunek 33.
Częstość występowania zakażeń górnych dróg oddechowych w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr RD)

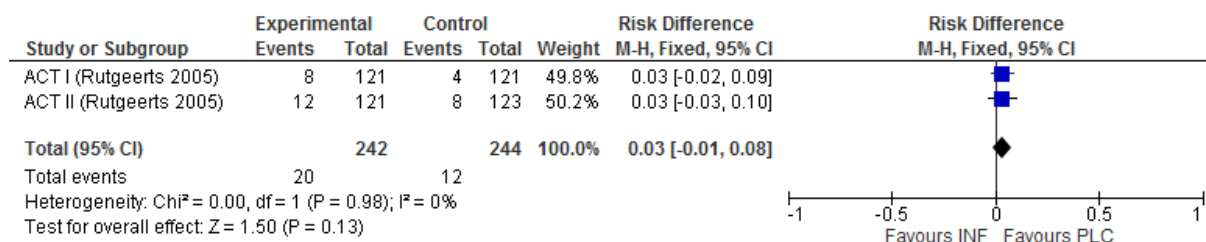


7.6.10. Zapalenie zatok

Rysunek 34.
Częstość występowania zapalenia zatok w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr OR)

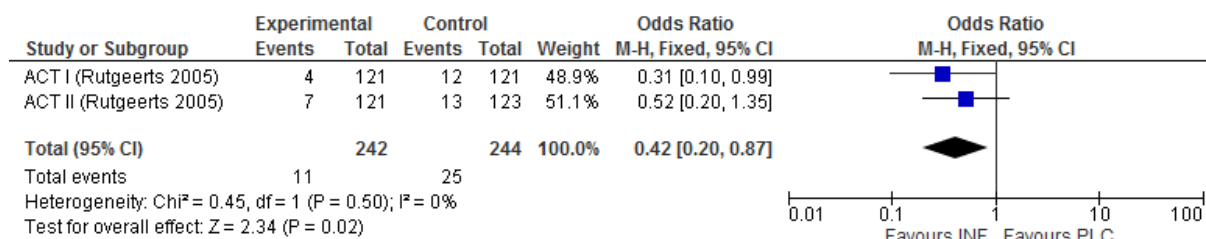


Rysunek 35.
Częstość występowania zapalenia zatok w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr RD)

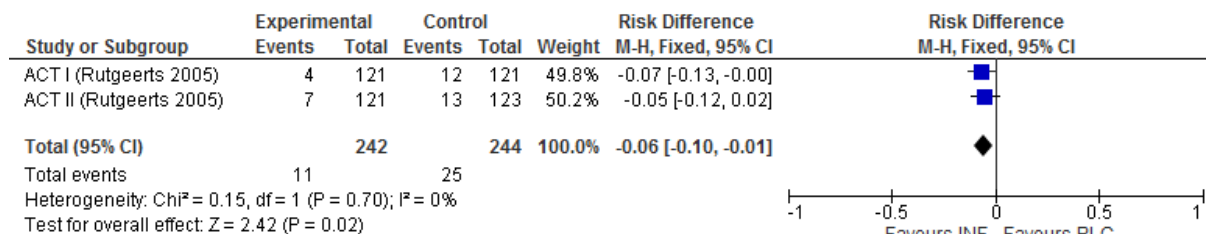


7.6.11. Niedokrwistość

Rysunek 36.
Częstość występowania niedokrwistości w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr OR)

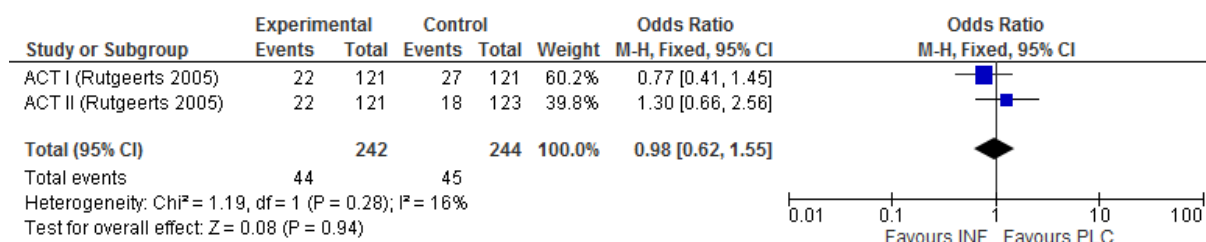


Rysunek 37.
Częstość występowania niedokrwistości w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr RD)

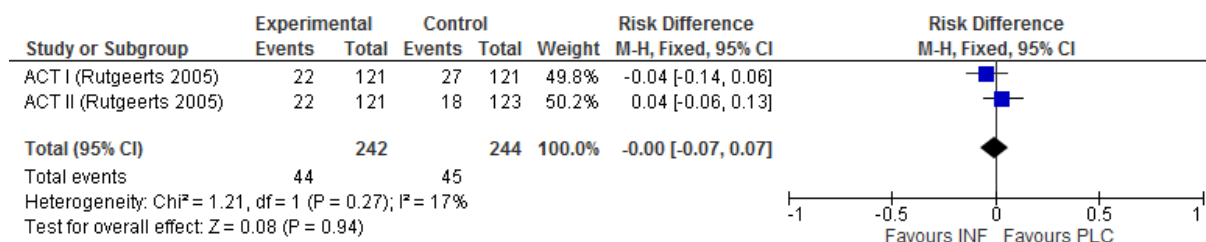


7.6.12. Ból głowy

Rysunek 38.
Częstość występowania bólu głowy w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr OR)

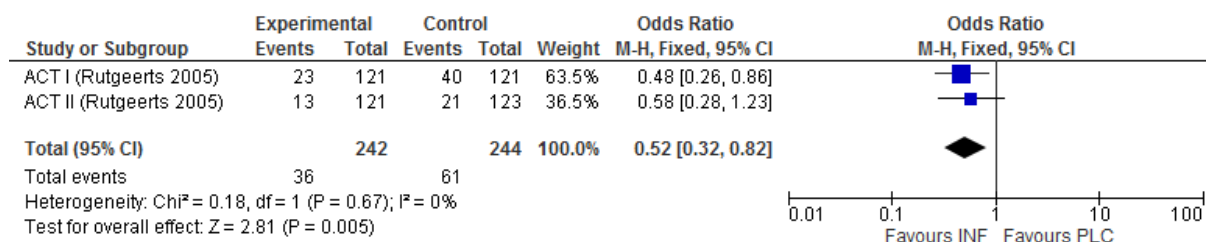


Rysunek 39.
Częstość występowania bólu głowy w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr RD)

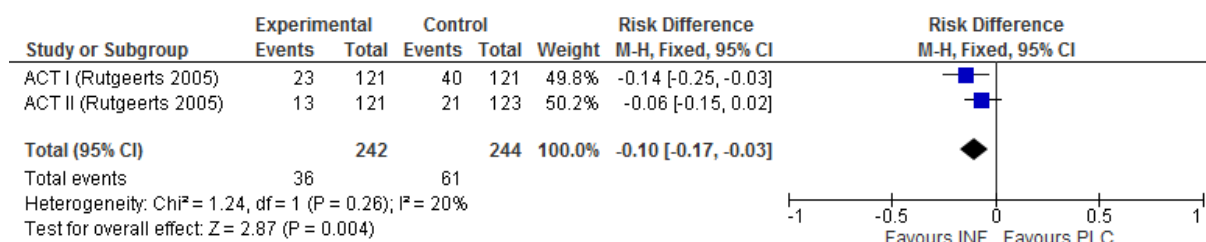


7.6.13. Zaostrzenie objawów wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Rysunek 40. Częstość występowania zaostrzenia objawów wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr OR)

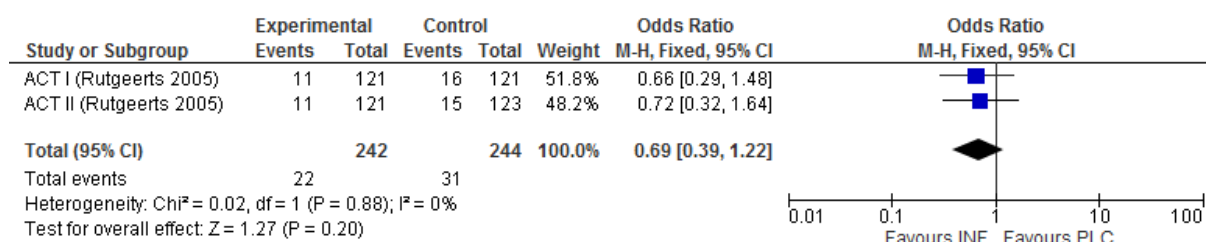


Rysunek 41. Częstość występowania zaostrzenia objawów wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr RD)

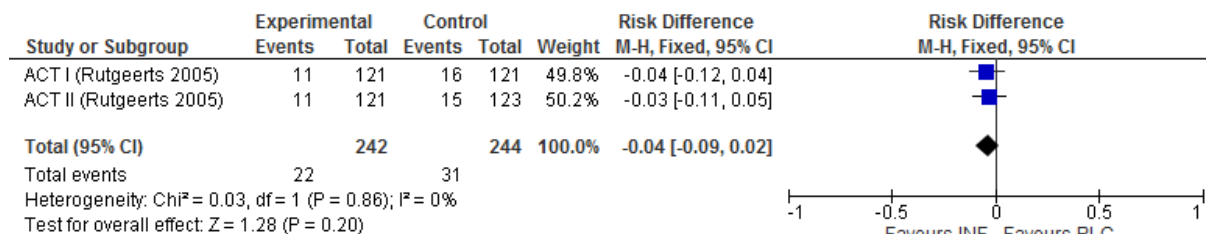


7.6.14. Ból brzucha

Rysunek 42. Częstość występowania bólu brzucha w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr OR)

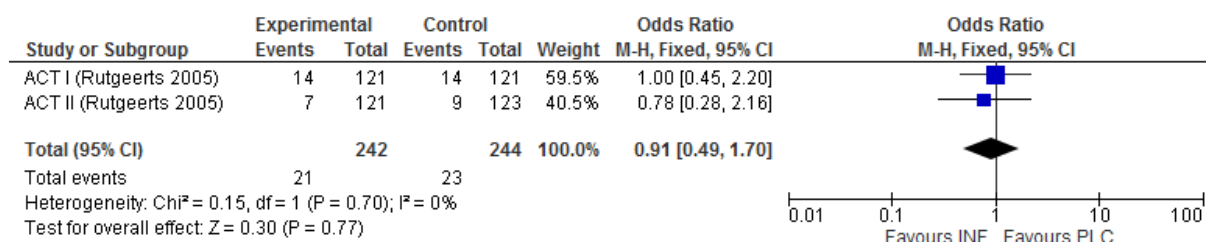


Rysunek 43.
Częstość występowania bólu brzucha w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr RD)

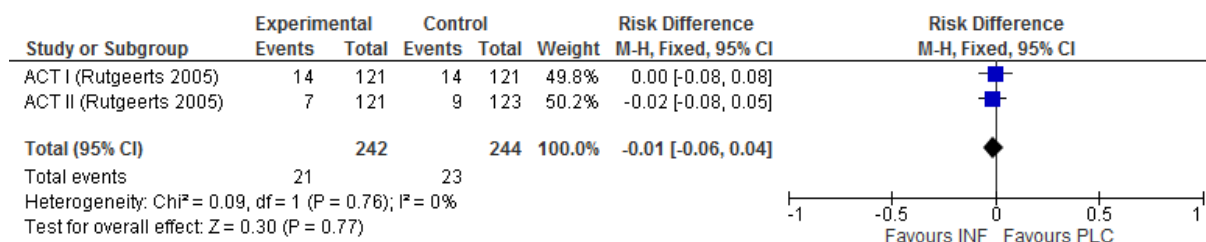


7.6.15. Nudności

Rysunek 44.
Częstość występowania nudności w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr OR)

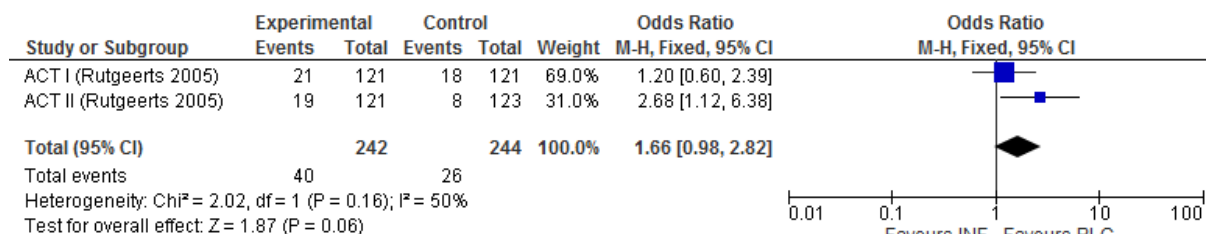


Rysunek 45.
Częstość występowania nudności w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr RD)

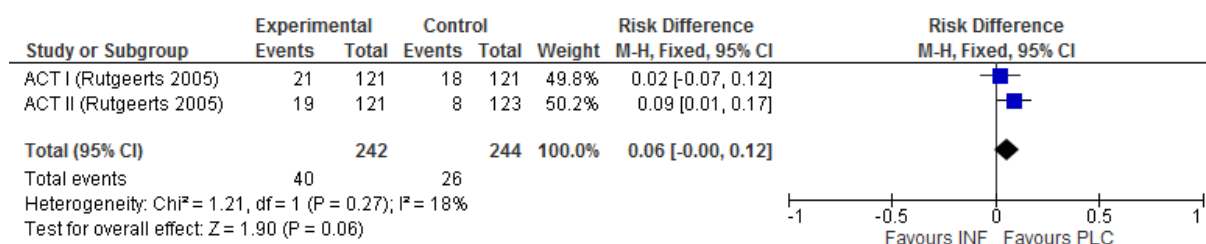


7.6.16. Ból stawów

Rysunek 46.
Częstość występowania bólu stawów w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr OR)

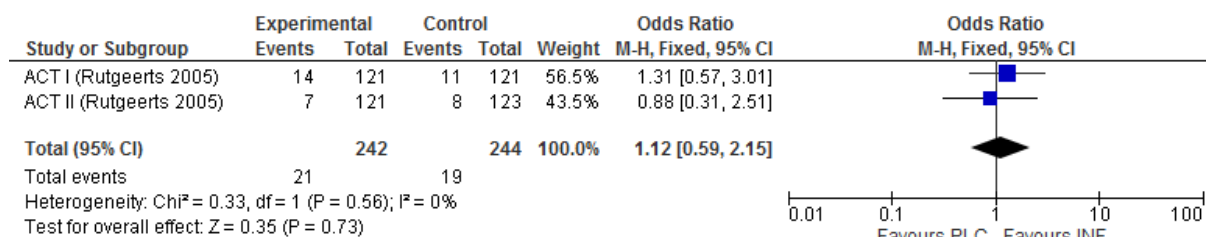


Rysunek 47.
Częstość występowania bólu stawów w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr RD)

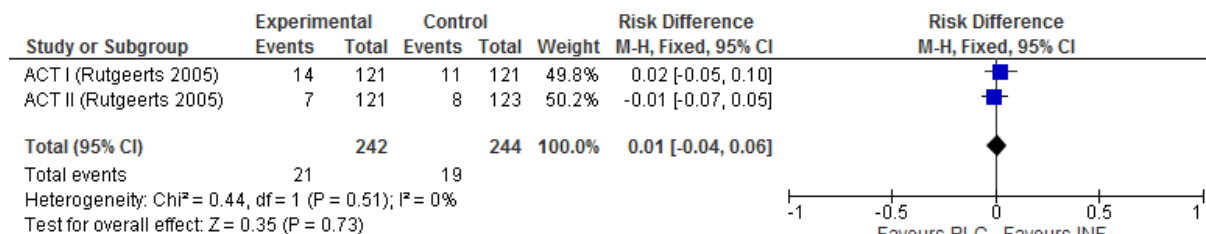


7.6.17. Zmęczenie

Rysunek 48.
Częstość występowania zmęczenia w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr OR)

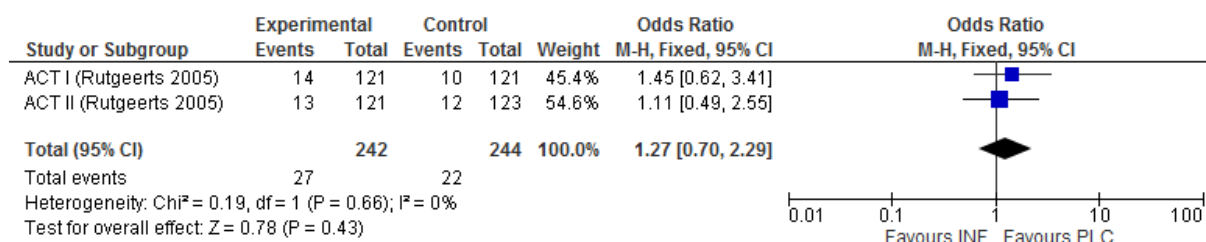


Rysunek 49.
Częstość występowania zmęczenia w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr RD)

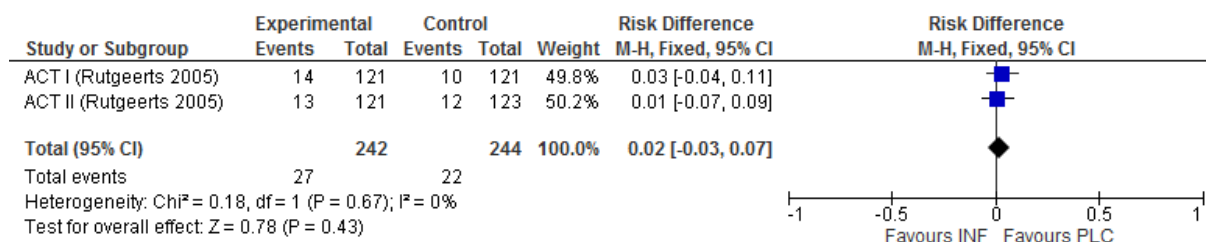


7.6.18. Gorączka

Rysunek 50.
Częstość występowania gorączki w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr OR)



Rysunek 51.
Częstość występowania gorączki w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr RD)



7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 116.
Powody wykluczenia przeglądów na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Akiho 2015</i> [86]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii biologicznych w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
<i>Ben-Horin 2015</i> [87]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii biologicznych w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit
<i>Blonski 2012</i> [88]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii biologicznych w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
<i>Hagan 2015</i> [89]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny oceniający profil bezpieczeństwa wedolizumabu u chorych na nieswoiste zapalenie jelit
<i>Lee 2015</i> [90]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny oceniający stosowanie leków anti-TNF u chorych na nieswoiste zapalenie jelit i czerniaka
<i>Leiman 2014</i> [91]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii nieswoistego zapalenia jelit
<i>Lobaton 2014</i> [92]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii nieswoistego zapalenia jelit
<i>Mehta 2013</i> [94]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
<i>Ng 2008</i> [95]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący nowych metod leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
<i>Mao 2017</i> [93]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono wyników dla wedolizumabu u chorych na WZJG.

Tabela 117.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Colombel 2016</i> [96]	Niewłaściwa metodyka	Analiza badań prospektywnych, w które oceniano wyniki badań, w których uczestniczyli chorzy na WZJG i ChLC, niebędąca jednocześnie przeglądem systematycznym.
<i>Essat 2016</i> [97]	Niewłaściwa metodyka	Rekomendacja wydana przez NICE dla wedolizumabu. W publikacji znajdują się wyniki, które w niniejszej analizie zostały przedstawione na podstawie danych od Zamawiającego. Publikacja ta nie została włączona do analizy, gdyż nie spełnia kryteriów włączenia.
<i>Lightner 2017</i> [98]	Niewłaściwa populacja	W badaniu oceniano wpływ wedolizumabu na zabiegi chirurgiczne. Nie jest znany status wcześniejszego leczenia chorych. Dodatkowo w chorzy na WZJG stanowili mniej niż 70% - nie przedstawiono wyników odrębnie dla tej grupy.
<i>Papamichael 2016</i> [99]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano czynniki predykcyjne kolektomii u chorych nieodpowiadających na leczenie infliksymabem. Nie było możliwe wykorzystanie wyników przedstawionych dla wedolizumabu. Ponadto nie wskazano jaką punktację w skali Mayo przyznano chorym na początku badania.
<i>Shelton 2015</i> [100]	Niewłaściwa populacja	Jedynie 35,5% chorych spełniało kryteria włączenia do badania <i>GEMINI I</i> , co oznacza, że większość chorych nie spełniała kryteriów włączenia do analizy. Nie określono precyzyjnie jakich chorych włączano do badania (tj. aktywność w skali Mayo),

		a ponadto do badania włączono mniej niż 100 chorych w analizowanej populacji
<i>Stevens 2017</i> [101]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy na ChLC oraz na WZJG. Chorzy na WZJG stanowili mniej niż 70%. Nie przedstawiono wyników odrębnie dla tej populacji docelowej.
<i>Williet 2016</i> [102]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano zależność stężenia wedolizumabu w surowicy a koniecznością podania dodatkowej dawki leku w czasie 6 miesięcy. Większość wyników przedstawiono w populacji chorych na ChLC oraz WZJG, natomiast wyniki podane odrębnie dla chorych na WZJG należy wykluczyć ze względu na niespełnianie kryteriów włączenia.
<i>Yajnik 2017</i> [103]	Niewłaściwa populacja	Nie podano wyników w podziale na chorych leczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa lub nieleczonych inhibitorami TNF-alfa.

Tabela 118.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Adedokun 2014</i> [104]	Niewłaściwe punkty końcowe	W publikacji nie odnaleziono danych umożliwiających wykonanie porównania pośredniego z wedolizumabem
<i>Armuzzi 2004</i> [105]	Niewłaściwy komparator	W badaniu komparatorem był metylprednizolon. Dodatkowo badanie przeprowadzono w sposób otwarty, a do badania włączano jedynie chorych, u których stwierdzono steroidozależność. W związku z powyższym nie jest możliwe wykorzystanie badania w porównaniu pośrednim z wedolizumabem
<i>Colombel 2011</i> [106]	Niewłaściwe punkty końcowe	W publikacji nie odnaleziono danych umożliwiających wykonanie porównania pośredniego z wedolizumabem
<i>Gustavsson 2010</i> [107]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano infliksymab w dawce 4-5 mg/kg w pojedynczej infuzji
<i>Jarnerot 2005</i> [108]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano infliksymab w dawce 4-5 mg/kg w pojedynczej infuzji
<i>Lichtenstein 2009</i> [109]	Niewłaściwe punkty końcowe	W publikacji nie odnaleziono danych umożliwiających wykonanie porównania pośredniego z wedolizumabem
<i>Panaccione 2014</i> [110]	Niewłaściwy komparator	W badaniu komparatorem była azatiopryna. W związku z powyższym nie jest możliwe wykorzystanie badania w porównaniu pośrednim z wedolizumabem
<i>Probert 2003</i> [111]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano jedynie chorych opornych na leczenie glikokortykosteroidami. Dodatkowo w badaniu stosowano infliksymab jedynie w tygodniu 0. i 2., co nie jest zgodne z dawkowaniem zalecanym w ChPL.
<i>Reinish 2007</i> [112]	Niewłaściwe punkty końcowe	W publikacji nie odnaleziono danych umożliwiających wykonanie porównania pośredniego z wedolizumabem
<i>Reinish 2012</i> [113]	Niewłaściwe punkty końcowe	W publikacji nie odnaleziono danych umożliwiających wykonanie porównania pośredniego z wedolizumabem
<i>Toedter 2011</i> [114]	Niewłaściwe punkty końcowe	W publikacji nie odnaleziono danych umożliwiających wykonanie porównania pośredniego z wedolizumabem
<i>Vande Castele 2015</i> [115]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu stosowano infliksymab niezgodnie z dawkowaniem zalecanym w ChPL

7.8. Skale oceny jakości badań

Tabela
Kryteria Cook

119.

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
Skala Amstar

120.

Pytanie		Odpowiedź
1.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały <i>opracowane a priori</i> ?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
2.	Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych była przeprowadzona przez 2 analityków?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
3.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
4.	Czy w kryteriach włączenia odniesiono się do statusu publikacji?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
5.	Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
6.	Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
7.	Czy oceniono i udokumentowano jakość danych z badań włączonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
8.	Czy na etapie formułowania wniosków uwzględniono jakość włączonych badań?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania

Pytanie		Odpowiedź
9.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
10.	Czy oceniono ryzyko związane z błędem publikacji (ang. <i>publication bias</i>)?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
11.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
Suma punktów		

- * < 5 punktów - przegląd o niskiej jakości;
- * ≥ 5 punktów - przegląd o umiarkowanej jakości;
- * ≥ 9 punktów - przegląd o wysokiej jakości.

Tabela
Ocena jakości danych wg skali Jadad

121.

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

122.

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE		
<p><u>Uwaga:</u> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Ekspozycja”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.</p>		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
Dobór próby		
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	*
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych	
	c) brak opisu	
	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*
	 (max. ****)

2) Reprezentatywność populacji badanej	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	b) chorzy ze szpitala		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		
Porównywalność			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	* (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela
Ocena jakości danych wg skali NICE

123.

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

124.

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 niemożliwe do określenia
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 niemożliwe do określenia
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 niemożliwe do określenia
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 niemożliwe do określenia
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 niemożliwe do określenia
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 niemożliwe do określenia
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 niemożliwe do określenia

Tabela
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

125

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

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

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

³ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT;

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

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

Tabela Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

126.

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ badanie z randomizacją = jakość wysoka ⊗ badanie obserwacyjne = jakość niska ⊗ jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania ⊗ ważna niezgodność wyników (–1) ⊗ umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych ⊗ nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) ⊗ duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne > 2 (albo < 0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) ⊗ bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne > 5 (albo < 0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) ⊗ wykazanie zależności efektu od dawki (+1) ⊗ wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

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

Tabela 127. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ 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, podrozdziały 3.4 i 3.5
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, podrozdziały 3.3.3 i 3.6
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, podrozdziały 0-3.21
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, podrozdziały 3.4.3 i 3.5.3
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, podrozdziały 3.3.1, 3.4.1, 3.5.1, 7.2
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, podrozdziały 3.3.3, 3.4.3, 3.5.3 i 7.7
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 / niemiejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, podrozdział 7.4
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, podrozdział 7.4
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, podrozdział 7.4
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, podrozdział 7.4

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)
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, podrozdział 7.4
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, podrozdział 7.4
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, podrozdział 7.4
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, podrozdział 7.4
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, podrozdziały 0-3.21
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, EMA, FDA.	Tak, podrozdział 3.27

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I	34
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II	38
Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III	45
Tabela 4. Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących stosowania wedolizumabu u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego	51
Tabela 5. Ocena jakości przeglądów systematycznych według skali AMSTAR – cz. 1..	70
Tabela 6. Ocena jakości przeglądów systematycznych według skali AMSTAR – cz. 2..	71
Tabela 7. Ocena jakości przeglądów systematycznych według skali AMSTAR – cz. 3..	72
Tabela 8. Charakterystyka badań włączonych do analizy – cz. 1	82
Tabela 9. Charakterystyka badań włączonych do analizy – cz. 2	84
Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do analizy – cz. 3.....	85
Tabela 11. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy	94
Tabela 12. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	98
Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badanie <i>GEMINI I</i>	107
Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badanie <i>ACT I</i>	108
Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badanie <i>ACT II</i>	110
Tabela 16 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badanie <i>Kobayashi 2016</i>	110

Tabela 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badanie Jiang 2015.....	111
Tabela 18. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	114
Tabela 19. Skorygowana średnia zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ w porównaniu z wartością początkową.....	119
Tabela 20. Częstość występowania wyniku powyżej 170 lub istotnej klinicznie poprawy wyniku kwestionariusza IBQD.....	121
Tabela 21. Skorygowana średnia zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ w porównaniu z wartością początkową.....	123
Tabela 22. Częstość występowania istotnej klinicznie poprawy wyniku kwestionariusza SF-36.....	125
Tabela 23. Skorygowana średnia zmiana wyniku SF-36 w porównaniu z wartością początkową.....	127
Tabela 24. Częstość występowania istotnej klinicznie poprawy wyniku kwestionariusza EQ-5D.....	128
Tabela 25. Skorygowana średnia zmiana wyniku EQ-5D w porównaniu z wartością początkową.....	130
Tabela 26. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej.....	133
Tabela 27. Częstość występowania remisji klinicznej.....	140
Tabela 28. Częstość występowania wygojenia błony śluzowej.....	146
Tabela 29. Remisja kliniczna.....	150
Tabela 30. Trwała remisja kliniczna.....	153
Tabela 31. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów.....	155
Tabela 32. Trwała odpowiedź kliniczna.....	157

Tabela 33. Wygojenie błony śluzowej.....	159
Tabela 34. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej.....	162
Tabela 35. Częstość występowania remisji klinicznej.....	164
Tabela 36. Częstość występowania wygojenia błony śluzowej.....	166
Tabela 37. Częstość występowania remisji klinicznej.....	167
Tabela 38. Częstość występowania trwałej remisji klinicznej.....	168
Tabela 39. Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania korykosteroidów.....	169
Tabela 40. Częstość występowania trwałej odpowiedzi klinicznej.....	170
Tabela 41. Częstość występowania wygojenia błony śluzowej.....	170
Tabela 42. Częstość występowania remisji klinicznej.....	171
Tabela 43. Skuteczność praktyczna wedolizumabu oceniona na podstawie abstraktów konferencyjnych.....	172
Tabela 44. Średni wynik kwestionariusza SIBDQ.....	174
Tabela 45. Częstość występowania remisji klinicznej.....	175
Tabela 46. Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania korykosteroidów.....	176
Tabela 47. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej.....	177
Tabela 48. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej bez konieczności stosowania korykosteroidów.....	179
Tabela 49. Częstość występowania wygojenia błony śluzowej.....	180
Tabela 50. Częstość występowania poprawy wyniku w badaniu endoskopowym.....	180
Tabela 51. Częstość występowania zmian w indeksie Geboesa.....	181

Tabela 52. Zmiana wyniku w częściowej skali Mayo	183
Tabela 53. Wynik w skali Mayo	184
Tabela 54. Częstość skutecznego zmniejszenia dawki kortykosteroidów	185
Tabela 55. Częstość występowania braku konieczności stosowania kortykosteroidów	185
Tabela 56. Częstość występowania prawidłowego stężenia CRP	186
Tabela 57. Zmiana stężenia CRP	187
Tabela 58. Stężenie CRP	188
Tabela 59. Wynik odczynu Biernackiego	189
Tabela 60. Zmiana stężenia kalprotektyny.....	190
Tabela 61. Zmiana stężenia hemoglobiny	192
Tabela 62. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem	195
Tabela 63. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.....	197
Tabela 64. Częstość występowania zakażenia górnych dróg oddechowych.....	199
Tabela 65. Częstość występowania niedokrwistości.....	201
Tabela 66. Częstość występowania bólu głowy	203
Tabela 67. Częstość występowania zaostrzenia objawów wrzodziejącego zapalenia jelita grubego	205
Tabela 68. Częstość występowania bólu brzucha	207
Tabela 69. Częstość występowania nudności	209
Tabela 70. Częstość występowania bólu stawów	211
Tabela 71. Częstość występowania zmęczenia.....	213
Tabela 72. Częstość występowania gorączki	215

Tabela 73. Częstość występowania zgonów	218
Tabela 74. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem	220
Tabela 75. Częstość występowania ciężkich zakażeń	222
Tabela 76. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.....	224
Tabela 77. Częstość występowania zakażeń	226
Tabela 78. Częstość występowania zakażenia górnych dróg oddechowych.....	228
Tabela 79. Częstość występowania zapalenia zatok	230
Tabela 80. Częstość występowania niedokrwistości.....	232
Tabela 81. Częstość występowania bólu głowy	234
Tabela 82. Częstość występowania zaostrzenia objawów wrzodziejącego zapalenie jelita grubego	236
Tabela 83. Częstość występowania bólu brzucha	238
Tabela 84. Częstość występowania nudności	240
Tabela 85. Częstość występowania bólu stawów	242
Tabela 86. Częstość występowania reakcji związanych z wlewem.....	244
Tabela 87. Częstość występowania zmęczenia.....	246
Tabela 88. Częstość występowania gorączki	248
Tabela 89. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	250
Tabela 90. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	251
Tabela 91. Częstość występowania zgonów	255
Tabela 92. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych	255
Tabela 93. Częstość występowania działań niepożądanych.....	256

Tabela 94. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	257
Tabela 95. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	259
Tabela 96. Częstość występowania zgonów	262
Tabela 97. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	263
Tabela 98. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	269
Tabela 99. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	269
Tabela 100. Częstość występowania zgonów	272
Tabela 101. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych	272
Tabela 102. Częstość występowania działań niepożądanych.....	272
Tabela 103. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	273
Tabela 104. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	273
Tabela 105. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Entyvio®	281
Tabela 106. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Entyvio®	284
Tabela 107. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych wedolizumabem.....	291
Tabela 108. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla wedolizumabu w populacji docelowej.....	317
Tabela 109. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	322
Tabela 110. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap.....	323

Tabela 111. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	323
Tabela 112 Schemat przydziału chorych do grup w badaniu <i>GEMINI I</i> – indukcja remisji	334
Tabela 113 Schemat przydziału chorych do grup w badaniu <i>GEMINI I</i> – leczenie podtrzymujące	335
Tabela 114. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	363
Tabela 115. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	363
Tabela 116. Powody wykluczenia przeglądów na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	380
Tabela 117. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap..	380
Tabela 118. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap.	381
Tabela 119. Kryteria Cook.....	382
Tabela 120. Skala Amstar	382
Tabela 121. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	383
Tabela 122. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych	383
Tabela 123. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	384
Tabela 124. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	385
Tabela 125 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii	386
Tabela 126. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	387
Tabela 127. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	388

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I	36
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II	43
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III	47
Rysunek 4. Odpowiedź kliniczna po 8 tygodniach – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> oraz <i>ACT II</i> (parametr OR)	364
Rysunek 5. Odpowiedź kliniczna po 8 tygodniach – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> oraz <i>ACT II</i> (parametr RD)	364
Rysunek 6. Odpowiedź kliniczna po 8 tygodniach – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> , <i>ACT II</i> oraz <i>Kobayashi 2016</i> (parametr OR)	364
Rysunek 7. Odpowiedź kliniczna po 8 tygodniach – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> , <i>ACT II</i> oraz <i>Kobayashi 2016</i> (parametr RD)	365
Rysunek 8. Odpowiedź kliniczna po 8 tygodniach – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> , <i>ACT II</i> , <i>Kobayashi 2016</i> oraz <i>Jiang 2015</i> (parametr OR)	365
Rysunek 9. Odpowiedź kliniczna po 8 tygodniach – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> , <i>ACT II</i> , <i>Kobayashi 2016</i> oraz <i>Jiang 2015</i> (parametr RD)	365
Rysunek 10. Remisja kliniczna po 8 tygodniach – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> oraz <i>ACT II</i> (parametr OR)	366
Rysunek 11. Remisja kliniczna po 8 tygodniach – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> oraz <i>ACT II</i> (parametr RD)	366
Rysunek 12. Remisja kliniczna po 8 tygodniach – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> , <i>ACT II</i> oraz <i>Kobayashi 2016</i> (parametr OR)	366
Rysunek 13. Remisja kliniczna po 8 tygodniach – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> , <i>ACT II</i> oraz <i>Kobayashi 2016</i> (parametr RD)	367
Rysunek 14. Remisja kliniczna po 8 tygodniach – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> , <i>ACT II</i> , <i>Kobayashi 2016</i> oraz <i>Jiang 2015</i> (parametr OR)	367

Rysunek 15. Remisja kliniczna po 8 tygodniach – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> , <i>ACT II</i> , <i>Kobayashi 2016</i> oraz <i>Jiang 2015</i> (parametr RD).....	367
Rysunek 16. Wygojenie błony śluzowej po 8 tygodniach – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> oraz <i>ACT II</i> (parametr OR).....	368
Rysunek 17. Wygojenie błony śluzowej po 8 tygodniach – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> oraz <i>ACT II</i> (parametr RD)	368
Rysunek 18. Wygojenie błony śluzowej po 8 tygodniach – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> , <i>ACT II</i> oraz <i>Kobayashi 2016</i> (parametr OR).....	368
Rysunek 19. Wygojenie błony śluzowej po 8 tygodniach – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> , <i>ACT II</i> oraz <i>Kobayashi 2016</i> (parametr RD).....	369
Rysunek 20. Wygojenie błony śluzowej po 8 tygodniach – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> , <i>ACT II</i> , <i>Kobayashi 2016</i> oraz <i>Jiang 2015</i> (parametr OR)	369
Rysunek 21. Wygojenie błony śluzowej po 8 tygodniach – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> , <i>ACT II</i> , <i>Kobayashi 2016</i> oraz <i>Jiang 2015</i> (parametr RD).....	369
Rysunek 22. Częstość występowania zgonów w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> oraz <i>ACT II</i> (parametr OR)	370
Rysunek 23. Częstość występowania zgonów w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> oraz <i>ACT II</i> (parametr RD)	370
Rysunek 24. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> oraz <i>ACT II</i> (parametr OR)	370
Rysunek 25. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> oraz <i>ACT II</i> (parametr RD)	371
Rysunek 26. Częstość występowania ciężkich zakażeń w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> oraz <i>ACT II</i> (parametr OR).....	371
Rysunek 27. Częstość występowania ciężkich zakażeń w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> oraz <i>ACT II</i> (parametr RD)	371

Rysunek 28. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> oraz <i>ACT II</i> (parametr OR).....	372
Rysunek 29. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> oraz <i>ACT II</i> (parametr RD).....	372
Rysunek 30. Częstość występowania zakażeń w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> oraz <i>ACT II</i> (parametr OR)	372
Rysunek 31. Częstość występowania zakażeń w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> oraz <i>ACT II</i> (parametr RD)	373
Rysunek 32. Częstość występowania zakażeń górnych dróg oddechowych w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> oraz <i>ACT II</i> (parametr OR)	373
Rysunek 33. Częstość występowania zakażeń górnych dróg oddechowych w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> oraz <i>ACT II</i> (parametr RD)	373
Rysunek 34. Częstość występowania zapalenia zatok w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> oraz <i>ACT II</i> (parametr OR).....	374
Rysunek 35. Częstość występowania zapalenia zatok w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> oraz <i>ACT II</i> (parametr RD)	374
Rysunek 36. Częstość występowania niedokrwistości w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> oraz <i>ACT II</i> (parametr OR).....	374
Rysunek 37. Częstość występowania niedokrwistości w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> oraz <i>ACT II</i> (parametr RD)	375
Rysunek 38. Częstość występowania bólu głowy w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> oraz <i>ACT II</i> (parametr OR).....	375
Rysunek 39. Częstość występowania bólu głowy w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> oraz <i>ACT II</i> (parametr RD)	375
Rysunek 40. Częstość występowania zaostrzenia objawów wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań <i>ACT I</i> oraz <i>ACT II</i> (parametr OR).....	376

Rysunek 41. Częstość występowania zaostrzenia objawów wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr RD).....	376
Rysunek 42. Częstość występowania bólu brzucha w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr OR).....	376
Rysunek 43. Częstość występowania bólu brzucha w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr RD).....	377
Rysunek 44. Częstość występowania nudności w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr OR).....	377
Rysunek 45. Częstość występowania nudności w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr RD).....	377
Rysunek 46. Częstość występowania bólu stawów w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr OR).....	378
Rysunek 47. Częstość występowania bólu stawów w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr RD).....	378
Rysunek 48. Częstość występowania zmęczenia w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr OR).....	378
Rysunek 49. Częstość występowania zmęczenia w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr RD).....	379
Rysunek 50. Częstość występowania gorączki w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr OR).....	379
Rysunek 51. Częstość występowania gorączki w czasie 54 tygodni – metaanaliza wyników badań ACT I oraz ACT II (parametr RD).....	379

10. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 160/2015 z dnia 18 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Remsima (infliksymab), kod EAN 5909991086305, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w terapii podtrzymującej – do 12 miesięcy leczenia, 2015*
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)” dla osób dorosłych, Analiza weryfikacyjna, Nr: AOTMiT-OT-4351-46/2015, z dnia 10.12.2015 r.*
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K.51)” dla osób dorosłych, Analiza weryfikacyjna, nr AOTMiT-OT-4351-46/2015, 2015*
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Humira (adalimumab) we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ICD-10 K.51)”. Analiza weryfikacyjna, nr AOTMiT-OT-4351-32/2015, 2015*
5. Alam N., Raluy-Callado M., Donaldson R. i in., *Hospitalisations, Flares, and Corticosteroid Use Outcomes in Biologic-Naïve Patients with Ulcerative Colitis and Crohn’s Disease Initiating Vedolizumab, 2017 Crohn’s & Colitis Foundation of America*
6. *Charakterystyka produktu leczniczego Entyvio® (data dostępu 10.06.2016 r.)*
7. *Charakterystyka produktu leczniczego Remsima® (data dostępu 05.10.2016 r.)*
8. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
9. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80*
10. Geboes K, Riddell R, Öst A. i in., *A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis, Gut. 2000; 47:404-409*
11. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations, BMJ 2004; 328:1490*
12. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org*

13. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, *Control of Clinical Trials* 1996; 17: 1-12.
14. Kakkar A., Wasan S., Farraye F., *Targeting Mucosal Healing in Crohn's Disease*, *Gastroenterology & Hepatology* 2001, 7 (6), 374-380
15. Kowalczyk M., Maciołek M., Banasik M., *Entyvio® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Analiza problemu decyzyjnego*, 2017
16. Lewis J., Chuai S., Nessel L., i in., *Use of the Non-invasive Components of the Mayo Score to Assess Clinical Response in Ulcerative Colitis*. *Inflammatory Bowel Diseases* 2008, 14(12), 1660–1666
17. Li D., Collins B., Velayos F. i in., *Racial and Ethnic Differences in Health Care Utilization and Outcomes Among Ulcerative Colitis Patients in an Integrated Health-Care Organization*, *Inflammatory bowel disease in Asia: A systematic review*, *Dig Dis Sci* (2014) 59:28
18. Louis E., Löfberg R., Reinisch W. i in., *Adalimumab improves patient-reported outcomes and reduces indirect costs in patients with moderate to severe Crohn's disease: results from the CARE trial*, *J Crohns Colitis*. 2013 Feb;7(1):34-43
19. Mahadevan U., *Medical Treatment of Ulcerative Colitis*, *Clin Colon Rectal Surg*. 2004 Feb; 17(1): 7–19
20. National Institute for Health and Care Excellence, *Inducing remission in people with ulcerative colitis, NICE Pathways*, 2016
21. National Institute for Health and Care Excellence, *Vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis, Technology appraisal guidance*, 2015
22. Olender K., Bergmann K., Odrowąż-Sypniewska G., *Kalprotektyna w kale jako marker zapalny w nieswoistych zapaleniach jelit*, *Diagnostyka laboratoryjna* 2012, 48 (4): 433-439
23. Prideaux L., Kamm M., Cruz P. i in., *Inflammatory bowel disease in Asia: A systematic review*, *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 27 (2012) 1266–1280
24. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm>
25. Quality assessment for Case series, *Formularz NICE*, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (data dostępu 23.06.2016 r.)

-
26. Raluy M., Alam N., Donaldson R. i in., *A real-world study of outcomes in biologic-naïve patients with Crohn's disease and ulcerative colitis initiating vedolizumab*, J. Crohn's Colitis, 2016, 10 (suppl 1): S238, P288
27. Raluy M., Fraeman K., Donaldson R. i in., *Real-world treatment persistence with vedolizumab in Crohn's disease and ulcerative colitis patients*, J. Crohn's Colitis, 2016, 10 (suppl 1) S173-174, P167
28. Schneider I, Krautzig S., *Choroby wewnętrzne. Seria na Dyżurze*, 2009
29. Shea B.J., Hamel C., Wells G.A., i in., *AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews*, J Clin Epidemiol. 2009; 62: 1013--1020.
30. Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne 2012*, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012, 35-36
31. Tibble J., Sigthorsson G., Bridger S., i in., *Surrogate Markers of Intestinal Inflammation Are Predictive of Relapse in Patients With Inflammatory Bowel Disease*, Gastroenterology 2000;119: 15-22
32. Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*, http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu 22.03.2017 r.)
33. Wells G.A., Sultan S.A., Chen L. i in., *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons In Meta-Analysis*, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa 2009
- Przeglądy włączone do analizy – I etap:**
34. Bickston S., Behm B., Tsoulis D. i in., *Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis*, The Cochrane database of systematic reviews. 2014; 8 (pp CD007571)
35. Bonovas S., Fiorino G., Allocca M. i in., *Biologic Therapies and Risk of Infection and Malignancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis*, Clinical Gastroenterology and Hepatology. 14 (10) (pp 1385-1397.e10), 2016
36. Bressler B., Marshall J.K., Bernstein C.N. i in., *Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus*, Gastroenterology. 2015; 148 (5) (pp 1035-1058)
-

-
37. Bryant R., Sandborn W., Travis S., *Introducing vedolizumab to clinical practice: who, when, and how?*, Journal of Crohn's & colitis. 2015; 9 (4) (pp 356-366)
 38. Burger M., Schmidt C., Teich N., Stallmach A., *Medical therapy of active ulcerative colitis*, Viszeralmedizin: Gastrointestinal Medicine and Surgery. 2015; 31 (pp 236-245)
 39. Cohen L., Nanau R., Delzor F., Neuman M., *Biologic therapies in inflammatory bowel disease*, Translational Research. 2014; 163 (6) (pp 533-556)
 40. Cote-Daigneault J., Bouin M., Lahaie R. i in., *Biologics in inflammatory bowel disease: what are the data?*, United European Gastroenterology Journal, 2015; 3 (5) (pp 419-428)
 41. Danese S., Fiorino G., Peyrin-Biroulet L. i in., *Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis*, Annals of Internal Medicine, 2014; 160 (10) (pp 704-711)
 42. Jin Y., Lin Y., Lin L.-J., Zheng C.-Q., *Meta-analysis of the effectiveness and safety of vedolizumab for ulcerative colitis*, World Journal of Gastroenterology, 2015; 21 (20) (pp 6352-6360)
 43. Kawalec P., Mikrut A., Iopuch S., *Systematic review of the effectiveness of biological therapy for active moderate to severe ulcerative colitis*, Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia), 2014; 29 (6) (pp 1159-1170)
 44. LeBlanc K., Mosli M., Parker C., MacDonald J., *The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life*, Cochrane Database of Systematic Reviews, YR: 2015, NO: 9
 45. Lin L., Liu X., Wang D., Zheng C., *Efficacy and safety of anti-integrin antibody for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis*, Medicine, 2015; 94 (10) (pp e556)
 46. Luthra P., Peyrin-Biroulet L., Ford A., *Systematic review and meta-analysis: Opportunistic infections and malignancies during treatment with anti-integrin antibodies in inflammatory bowel disease*, Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 2015; 41 (12) (pp 1227-1236)
 47. Moćko P., Kawalec P., Pilc A., *Safety Profile of Biologic Drugs in the Therapy of Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis*, Pharmacotherapy. 2016 Aug;36(8):870-9
 48. Mocko P.; Kawalec P.; Pilc A., *Safety Profile of Biologic Drugs in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials*, Clinical Drug Investigation. 37 (1) 2017, 25-37
 49. Mosli M., MacDonald J., Bickston S. i in., *Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: A cochrane systematic review and meta-analysis*, Inflammatory Bowel Diseases, 2015; 21 (5) (pp 1151-1159)
-

-
50. Nanau R., Cohen L., Neuman M., *Risk of infections of biological therapies with accent on inflammatory bowel disease*, Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2014, 17 (4) (pp 485-528)
 51. Shah E., Siegel C., Chong K., Melmed G., *Evaluating Study Withdrawal Among Biologics and Immunomodulators in Treating Ulcerative Colitis: A Meta-analysis of Controlled Clinical Trials*, Inflamm Bowel Dis. 2016 Apr;22(4):933-9
 52. Shahidi N., Bressler B., Panaccione R. i in., *The role of vedolizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease and ulcerative colitis*, Therap Adv Gastroenterol. 2016 May;9(3):330-8
 53. Shahidi N., Bressler B., Panaccione R., *Vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis*, Expert Opinion on Biological Therapy, 2016, 16 (1) (pp 129-135)
 54. Smith M., Mohammad R., *Vedolizumab: an alpha4beta7 integrin inhibitor for inflammatory bowel diseases*, The Annals of pharmacotherapy, 2014, 48 (12) (pp 1629-1635)
 55. Vickers A.D.; Ainsworth C.; Mody R. i in., *Systematic review with network meta-analysis: Comparative efficacy of biologics in the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis*, PLoS ONE. 11 (10) (no pagination), 2016. Article Number: e0165435
 56. Wang M., Zhang L., Han W. i in., *PRISMA--efficacy and safety of vedolizumab for inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*, Medicine, 2014, 93 (28) (pp e326)

Badania włączone do analizy – II etap

57. Amiot A., Grimaud J., Peyrin-Biroulet L. i in.; *Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Inflammatory Bowel Disease*; Clin Gastroenterol Hepatol. 2016 Nov;14(11):1593-1601.e2
 58. Arijis I., De Hertogh G., Lemmens B. i in.; *Effect of vedolizumab (anti- α 4s7-integrin) therapy on histological healing and mucosal gene expression in patients with UC*; Gut. (no pagination), 2016
 59. Baumgart D., Bokemeyer B., Drabik A. i in., *Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice – a nationwide consecutive German cohort study*, Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 43 (10) (pp 1090-1102), 2016
 60. European Medicines Agency, *Assessment report. Entyvio. EMA/CHMP/676643/2013*, 2014
 61. Feagan B., Rubin D., Danese S. i in., *Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to TNF Antagonists*, Clinical Gastroenterology and Hepatology. 15 (2) (pp 229-239.e5), 2017
-

-
62. Feagan B., Rutgeerts P., Sands B. i in., *Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis*, New England Journal of Medicine, 2013 369 (8) (pp 699-710)
 63. Feagan B.G.; Patel H.; Colombel J. i in.; *Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: RESULTS from the randomised GEMINI 1 trial*; Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 45 (2) (pp 264-275), 2017
 64. Kopylov U., Ron Y, Avni-Biron I. i in.; *Efficacy and Safety of Vedolizumab for Induction of Remission in Inflammatory Bowel Disease-the Israeli Real-World Experience*; Inflamm Bowel Dis. 2017 Mar;23(3):404-408
 65. Lam M., Bressler B., *Vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease: Results and implications of GEMINI studies*, Immunotherapy, 2014, 6 (9) (pp 963-971)
 66. Loftus E., Colombel J., Feagan B. i in., *Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis*, J Crohns Colitis. 2016 Sep 28. pii: jjw177
 67. Millennium Pharmaceuticals, Inc., *Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction and Maintenance of Clinical Response and Remission by Vedolizumab (MLN0002) in Patients with Moderate to Severe Ulcerative Colitis*, Final Clinical Study Report C13006, 2012 (CSR 2012)
 68. Millennium Pharmaceuticals, Inc., *Uzupełniające dane do protokołu nr C13006*, lipiec 2014 (Takeda 2014a)
 69. Millennium Pharmaceuticals, Inc., *Uzupełniające dane do protokołu nr C13006*, czerwiec 2016 (6)
 70. Stallmach A., Langbein C., Atreya R. i in.; *Vedolizumab provides clinical benefit over 1 year in patients with active inflammatory bowel disease – a prospective multicenter observational study*; Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 44 (11-12) (pp 1199-1212), 2016
 71. Takeda Pharmaceutical Company Limited, *Phase 3 GEMINI I FINAL*; prezentacja, maj 2014 (Takeda 2014)
 72. Takeda, *Cost-Effectiveness Model for Vedolizumab in Ulcerative Colitis*, Microsoft Excel Model Version 8.0 (Final), 8 maja 2014 (Model 2014)
 73. Vivio E., Kanuri N., Gilbertsen J. i in., *Vedolizumab effectiveness and safety over the first year of use in an IBD clinical practice* *Journal of Crohn's and Colitis*; 10 (4) (pp 402-409), 2016
-

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

74. *Charakterystyka produktu leczniczego Entyvio®* (data dostępu 23.03.2017)
75. Dane zgłoszone do Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages> (data dostępu: 15.03.2017)
76. Food and Drug Administration, *Highlights Of Prescribing Information. Entyvio (vedolizumab) for injection, for intravenous use*, 2014
77. Takeda, *Periodic Safety Update Report for Vedolizumab*, 2016
78. The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, *Minutes of the meeting on 08-11 June 2015, EMA/PRAC/443961/2015*, 2015
79. The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, *Minutes of the PRAC meeting on 6-9 June 2016, EMA/PRAC/460046/2016*, 2016
80. The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, *PRAC recommendations on signals, EMA/PRAC/313187/2016*, 2016

Badania włączone do analizy – III etap

81. Feagan B., Reinisch W., Rutgeerts P. i in., *The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients*, American Journal of Gastroenterology, 2007, 102 (4) (pp 794-802)
82. Jiang X., Cui H., Gao J., Fan H., *Low-dose Infliximab for Induction and Maintenance Treatment in Chinese Patients With Moderate to Severe Active Ulcerative Colitis*, J Clin Gastroenterol. 2015 Aug;49(7):582-8
83. Kobayashi T., Suzuki Y., Motoya S. i in., *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*, J. Gastroenterol., 2016 Mar;51(3):241-51
84. Rutgeerts P., Sandborn W., Feagan B. i in., *Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative*, N Engl J Med. 2005 Dec 8;353(23):2462-76
85. Sandborn W., Rutgeerts P., Feagan B. i in., *Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab*, Gastroenterology. 2009 Oct;137(4):1250-60

Przeglądy wykluczone na podstawie pełnych tekstów – I etap:

86. Akiho H., Yokoyama A., Abe S. i in., *Promising biological therapies for ulcerative colitis: A review of the literature*, World J Gastrointest Pathophysiol. 2015 Nov 15;6(4):219-27
87. Ben-Horin S., Mao R., Chen M., *Optimizing biologic treatment in IBD: Objective measures, but when, how and how often?*, BMC Gastroenterology. 2015. 15 (1), Article Number: 178.
88. Blonski W., Mudireddy P., Buchner A., Lichtenstein G., *Therapeutic options in steroid-refractory acute severe ulcerative colitis*. Journal of Clinical Outcomes Management, 2012, 19 (11) (pp 501-517)
89. Hagan M., Cross R., *Safety of vedolizumab in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis*, Expert Opinion on Drug Safety. 2015, 14 (9) (pp 1473-1479)
90. Lee J., Clarke K., *Anti-TNF agents in patients with inflammatory bowel disease and malignant melanoma-challenges in management*, International Journal of Colorectal Disease, 2015, 30 (12) (pp 1595-1602)
91. Leiman D., Lichtenstein G., *Therapy of inflammatory bowel disease: What to expect in the next decade*, Current Opinion in Gastroenterology, 2014, 30 (4) (pp 385-390)
92. Lobaton T., Vermeire S., Van Assche G., Rutgeerts P., *Review article: Anti-adhesion therapies for inflammatory bowel disease*, Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2014, 39 (6) (pp 579-594)
93. Mao E., Hazlewood G., Kaplan G. i in., *Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis*, Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 45 (1) (pp 3-13), 2017
94. Mehta S., Silver A., Lindsay J., *Review article: strategies for the management of chronic unremitting ulcerative colitis*, Alimentary pharmacology & therapeutics. 2013, 38 (2) (pp 77-97)
95. Ng S., Kamm M., *Review article: New drug formulations, chemical entities and therapeutic approaches for the management of ulcerative colitis*, Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 2008, 28 (7) (pp 815-829)

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – II etap:

96. Colombel J., Sands B., Rutgeerts P. i in., *The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease*, Gut. 2016 Feb 18
97. Essat M., Tappenden P., Ren S. i in., *Vedolizumab for the Treatment of Adults with Moderate-to-Severe Active Ulcerative Colitis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal*, Pharmacoeconomics, 2016, 34 (3) (pp 245-257)

98. Lightner A., Raffals L., Mathis K. i in., *Postoperative Outcomes in Vedolizumab-Treated Patients Undergoing Abdominal Operations for Inflammatory Bowel Disease*, J Crohns Colitis. 2017 Feb;11(2):185-190
99. Papamichael K., Rivals-Lerebours O., Billiet T. i in., *Long-term outcome of patients with ulcerative colitis and primary non-response to infliximab*, Journal of Crohn's and Colitis. 10 (9) (pp 1015-1023), 2016
100. Shelton E., Allegretti J., Stevens B. i in., *Efficacy of Vedolizumab as Induction Therapy in Refractory IBD Patients: A Multicenter Cohort*, Inflammatory Bowel Diseases. 2015, 21 (12) (pp 2879-2885)
101. Stevens B.W.; Borren N.Z.; Velonias G. i in., *Vedolizumab Therapy Is Associated with an Improvement in Sleep Quality and Mood in Inflammatory Bowel Diseases*, Digestive Diseases and Sciences. 62 (1) (pp 197-206), 2017
102. Williet N., Boschetti G., Fovet M. i in., *Association Between Low Trough Levels of Vedolizumab During Induction Therapy for Inflammatory Bowel Diseases and Need for Additional Doses Within 6 Months*, Clin Gastroenterol Hepatol. 2016 Nov 24. pii: S1542-3565(16)31121-1
103. Yajnik V.; Khan N.; Dubinsky M. i in., *Efficacy and Safety of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients Stratified by Age*, Advances in Therapy. (pp 1-18), 2017

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – III etap:

104. Adedokun O., Sandborn W., Feagan B. i in., *Association between serum concentration of infliximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis*, Gastroenterology 2014, 147 (6) 1296-1307.e5
105. Armuzzi A., De Pascalis B., Lupascu A. i in., *Infliximab in the treatment of steroid-dependent ulcerative colitis*, Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2004 Sep-Oct;8(5):231-3.
106. Colombel J., Rutgeerts P., Reinisch W. i in., *Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis*, Gastroenterology. 2011 Oct;141(4):1194-201
107. Gustavsson A., Järnerot G., Hertervig E. i in., *Clinical trial: colectomy after rescue therapy in ulcerative colitis - 3-year follow-up of the Swedish-Danish controlled infliximab study*, Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2010, 32 (8), 984-9
108. Järnerot G., Hertervig E., Friis-Liby I. i in., *Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study*, Gastroenterology, 2005 Jun;128(7):1805-11

-
109. Lichtenstein G., Diamond R., Wagner C. i in., *Clinical trial: benefits and risks of immunomodulators and maintenance infliximab for IBD-subgroup analyses across four randomized trials*, Aliment Pharmacol Ther. 2009 Aug;30(3):210-26
110. Panaccione R., Ghosh S., Middleton S. i in., *Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis*, Gastroenterology. 2014 Feb;146(2):392-400
111. Probert C., Hearing S., Schreiber S. i in., *Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial*, Gut. 2003 Jul;52(7):998-1002
112. Reinisch W., Sandborn W., Bala M. i in., *Response and remission are associated with improved quality of life, employment and disability status, hours worked, and productivity of patients with ulcerative colitis*, Inflamm Bowel Dis. 2007 Sep;13(9):1135-40
113. Reinisch W., Sandborn W., Rutgeerts P. i in., *Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies*, Inflamm Bowel Dis. 2012 Feb;18(2):201-11
114. Toedter G., Li K., Marano C. i in., *Gene expression profiling and response signatures associated with differential responses to infliximab treatment in ulcerative colitis*, American journal of gastroenterology, 2011, 106 (7), 1272-80
115. Vande Casteele N., Ferrante M., Assche G. i in., *Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease*, Gastroenterology, 2015, 148 (7), 1320-9.e3
-